

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xerava 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține eravacilină 50 mg.

După reconstituire, fiecare ml conține eravacilină 10 mg.

După diluare suplimentară, 1 ml conține eravacilină 0,3 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat).

Aglomerat de culoare galben deschis până la galben închis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Xerava este indicat pentru tratamentul infecțiilor intraabdominale complicate (IIAc) la pacienți adulți (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Trebuie avute în vedere ghidurile oficiale referitoare la utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Schema de administrare recomandată este de eravacilină 1 mg/kg, la interval de 12 ore, pe durata a 4 - 14 zile.

Inductori puternici ai CYP3A4

La pacienții tratați concomitent cu inductori puternici ai CYP3A4, schema de administrare recomandată este de eravacilină 1,5 mg/kg, la interval de 12 ore, pe durata a 4 - 14 zile (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Vârstnici (≥ 65 de ani)

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală sau la cei tratați prin hemodializă. Eravacilina poate fi administrată indiferent de momentul efectuării hemodializei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Xerava la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date. Xerava este contraindicat la copii cu vârsta sub 8 ani, deoarece pot surveni modificări de culoare la nivelul dinților (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Mod de administrare

Utilizare intravenoasă.

Xerava se administrează numai în perfuzie intravenoasă, pe durata unui interval de aproximativ 1 oră (vezi pct. 4.4).

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la antibiotice din clasa tetraciclinelor.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții anafilactice

Este posibil să apară reacții de hipersensibilitate severe și care pot duce ocazional la deces, acestea fiind raportate în cazul altor antibiotice din clasa tetraciclinelor (vezi pct. 4.3). În cazul în care survin reacții de hipersensibilitate, se întrerupe imediat tratamentul cu eravacilină și se aplică măsurile de urgență adecvate.

Diaree asociată *Clostridioides difficile*

Cazuri de colită și de colită pseudomembranoasă asociate tratamentului cu antibiotice au fost raportate aproape în cazul tuturor antibioticelor și, ca severitate, pot varia de la ușoare la care pot pune viața în pericol. Este important să se aibă în vedere acest diagnostic la pacienții care se prezintă cu diaree în timpul sau după încheierea tratamentului cu eravacilină (vezi pct. 4.8). În această situație, se va avea în vedere întreruperea utilizării de eravacilină și utilizarea de măsuri de susținere împreună cu administrarea de tratament specific pentru *Clostridioides difficile*. Nu se vor administra medicamente care inhibă peristaltismul.

Reacții la nivelul locului de administrare în perfuzie

Eravacilina se administrează în perfuzie intravenoasă, pe durata unui interval de aproximativ 1 oră, în vederea reducerii la minimum a riscului de apariție a reacțiilor care pot surveni la nivelul locului de administrare în perfuzie. În studiile clinice s-au observat eritem, durere/sensibilitate, flebită și tromboflebită la nivelul locului de administrare în perfuzie, în asociere cu administrarea intravenoasă de eravacilină (vezi pct. 4.8). În cazul apariției unor reacții severe, se întrerupe utilizarea de eravacilină până la instituirea altui loc de abord intravenos. Alte măsuri de reducere a frecvenței și severității reacțiilor la locul perfuziei includ scăderea vitezei de administrare și/sau a concentrației perfuziei cu eravacilină.

Microorganisme rezistente

Utilizarea prelungită poate duce la proliferarea microorganismelor rezistente, inclusiv fungi. Dacă, pe durata tratamentului, survine suprainfecția, poate fi necesară întreruperea acestuia. Se vor lua alte măsuri adecvate și se vor avea în vedere tipuri alternative de antibioterapie în conformitate cu ghidurile de tratament în vigoare.

Pancreatită

Au fost raportate cazuri de pancreatită la pacienții tratați cu eravacilină, unele dintre acestea fiind severe (vezi pct. 4.8). Dacă se suspectează pancreatita, se întrerupe utilizarea de eravacilină.

Copii și adolescenți

Xerava nu trebuie utilizat în timpul procesului de dezvoltare a danturii (în al doilea și al treilea trimestru de sarcină și la copii cu vârsta sub 8 ani), deoarece poate provoca modificări permanente de culoare la nivelul dinților (colorație în nuanțe de galben-gri-maron) (vezi pct. 4.2 și 4.6).

Utilizarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4

Se preconizează că medicamentele cu efect inductor asupra CYP3A4 potențează viteza și amploarea metabolizării eravacilinei. Inductorii CYP3A4 își exercită acțiunea în manieră dependentă de timp și poate fi necesar un interval de minimum 2 săptămâni pentru a-și atinge efectul maxim după inițierea utilizării. Pe de altă parte, după întreruperea utilizării, pot fi necesare minimum 2 săptămâni până la atenuarea efectului inductor asupra CYP3A4. Se preconizează că administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4 (cum ar fi fenobarbital, rifampicină, carbamazepină, fenitoină, sunătoare) va reduce efectul eravacilinei (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Pacienți cu insuficiență hepatică severă

La pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh) expunerea poate fi crescută. De aceea, acești pacienți trebuie urmăriți în vederea depistării reacțiilor adverse (vezi pct. 4.8), mai ales dacă prezintă obezitate și/sau sunt tratați concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A, la care gradul de expunere ar putea fi și mai mare (vezi pct. 4.5 și 5.2). În aceste cazuri nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Limitările datelor clinice

În studiile clinice referitoare la IIAc, nu au fost înrolați pacienți cu status imunocompromis, iar majoritatea pacienților (80%) au prezentat scoruri APACHE II <10 la momentul intrării în studiu; 5,4% dintre pacienți au prezentat bacteriemie comorbidă la momentul intrării în studiu; 34% dintre pacienți au prezentat apendicită complicată.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Posibilitatea ca alte medicamente să influențeze profilul farmacocinetic al eravacilinei

Administrarea concomitentă de rifampicină, un inductor puternic al CYP 3A4/3A5, a determinat modificarea farmacocineticii eravacilinei, ducând la scăderea cu aproximativ 32% a expunerii și creșterea cu aproximativ 54% a clearance-ului. Doza de eravacilină trebuie crescută cu aproximativ 50% (1,5 mg/kg intravenos la 12 ore) în condițiile administrării concomitente cu rifampicină sau alți inductori puternici ai CYP3A, cum ar fi fenobarbital, carbamazepină, fenitoină și sunătoare (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Administrarea concomitentă de itraconazol, un inhibitor puternic al CYP3A, a determinat modificarea farmacocineticii eravacilinei, ducând la creșterea C_{max} cu aproximativ 5% și a ASC_{0-24} cu aproximativ 23% și la reducerea clearance-ului. Este puțin probabil ca această creștere a expunerii să fie semnificativă din punct de vedere clinic; astfel, nu este necesară ajustarea dozei în condițiile administrării concomitente de eravacilină și inhibitori ai CYP3A. Cu toate acestea, pacienții tratați cu inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu, ritonavir, itraconazol, claritromicină) care prezintă o combinație de factori care ar putea determina creșterea expunerii, cum ar fi insuficiența hepatică severă și/sau obezitate, trebuie urmăriți în vederea depistării reacțiilor adverse (vezi pct 4.4 și 4.8).

In vitro, eravacilina a demonstrat că este substrat pentru transportorii medicamentelor gp-P, OATP1B1 și OATP1B3. Nu se poate exclude posibilitatea apariției unei interacțiuni medicamentoase *in vivo*, iar

administrarea concomitentă de eravacilină și alte medicamente care inhibă acești transportori (inhibitori ai OATP1B1/3; atazanavir, ciclosporină, lopinavir și saquinavir) poate determina creșterea concentrației plasmatice de eravacilină.

Posibilitatea ca eravacilina să influențeze profilul farmacocinetic al altor medicamente

In vitro, eravacilina și metaboliții săi nu au acțiune de tip inhibitor sau inductor asupra enzimelor sistemului citocromului CYP sau a proteinelor de transport al medicamentelor (vezi pct. 5.2). Prin urmare, este puțin probabil să apară interacțiuni cu medicamente care sunt substrat pentru aceste enzime sau pentru transportori.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea eravacilinei la femeile gravide sunt limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Ca și în cazul altor antibiotice din clasa tetraciclinelor, eravacilina poate provoca defecte permanente la nivelul danturii (modificări de culoare și afectare a smalțului) și întârzierea proceselor de osificare la fătul expus *in utero* în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină, din cauza acumulării la nivelul țesuturilor, cu un nivel accelerat de metabolism al calciului și al formării de complexe de chelat de calciu (vezi pct. 4.4 și 5.3). Xerava nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu eravacilină.

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu eravacilină.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă eravacilina și metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Studiile la animale au evidențiat excreția eravacilinei și a metaboliților acesteia în lapte (vezi pct. 5.3).

Utilizarea pe termen lung a altor tetraciline în timpul alăptării poate determina absorbția semnificativă la sugarul alăptat și este nerecomandată din cauza riscului de modificare a culorii danturii și de întârziere a proceselor de osificare la sugarul alăptat.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Xerava având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Datele privind efectul eravacilinei asupra fertilității la om sunt inexistente. Eravacilina a avut un impact asupra împerecherii și fertilității la masculii de șobolan, la niveluri de expunere semnificative din punct de vedere clinic (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Eravacilina poate avea o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. După administrarea de eravacilină pot surveni amețeli (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice, cele mai frecvente reacții adverse survenite la pacienții cu IIAc tratați cu eravaciclina (n=576) au fost greață (3,0%), vărsături, flebită la locul administrării în perfuzie (fiecare, 1,9%), flebită (1,4%), tromboză la locul perfuziei (0,9%), diaree (0,7%), eritem la nivelul vasului de sânge unde se face administrarea (0,5%), hiperhidroză, tromboflebită, hipoestezie la nivelul locului perfuziei și cefalee (fiecare, 0,3%), care au fost în general ușoare sau moderate ca severitate.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse identificate în asociere cu utilizarea de eravaciclina sunt prezentate în tabelul 1. Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de clasa de aparate, sisteme și organe MedDRA și de categoria de frecvență. Categoriile de frecvență sunt stabilite conform convenției următoare: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității.

Tabelul 1 Lista tabelară a reacțiilor adverse asociate cu eravaciclina în studiile clinice

Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate
Tulburări ale sistemului nervos		Amețeli Cefalee
Tulburări vasculare	Tromboflebită ^a Flebită ^b	
Tulburări gastrointestinale	Greață Vărsături	Pancreatită Diaree
Tulburări hepatobiliare		Creștere a valorilor aspartat aminotransferazei (AST) Creștere a valorilor alanin aminotransferazei (ALT) Hiperbilirubinemie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție pe piele Hiperhidroză
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacție la locul perfuziei ^c	

- Tromboflebita include termenii preferați tromboflebită și tromboză la locul perfuziei
- Flebita include termenii preferați flebită, flebită la locul perfuziei, flebită superficială și flebită la locul injectării
- Reacția la locul perfuziei include termenii preferați eritem la locul injectării, hipoestezie la locul perfuziei, eritem la nivelul vasului de sânge unde se efectuează administrarea și durere la nivelul vasului de sânge unde se face administrarea

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții la locul perfuziei

La pacienții tratați cu eravaciclina au fost raportate reacții la locul perfuziei de la ușoare la moderate, inclusiv durere sau senzație de disconfort, eritem și edem sau inflamație la nivelul locului injectării, dar și tromboflebită superficială și/sau flebită. Reacțiile la locul perfuziei pot fi diminuate prin reducerea concentrației perfuziei cu eravaciclina sau a vitezei de perfuzare.

Efecte ale antibioticelor din clasa tetraciclinelor

Reacțiile adverse la medicamentele din clasa tetraciclinelor includ fotosensibilitate, *pseudotumor cerebri* și efect antianabolic care determină creșterea concentrației azotului ureic sanguin, azotemie, acidoză și hiperfosfatemie.

Diaree

Reacțiile adverse la această clasă de antibiotice includ colită pseudomembranoasă și proliferarea microorganismelor rezistente, inclusiv fungi (vezi pct. 4.4). În studiile clinice, diareea asociată tratamentului a survenit la 0,7% dintre pacienți; toate cazurile au fost ușoare ca severitate.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile în care s-au administrat maximum 3 mg/kg eravacilină unor voluntari sănătoși s-a observat că dozele care depășesc doza recomandată au dus la creșterea incidenței senzației de greață și vărsăturilor.

Dacă se suspectează că a survenit supradozajul, se întrerupe tratamentul cu Xerava și pacientul trebuie monitorizat pentru depistarea reacțiilor adverse.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antibacteriene de uz sistemic, tetraciline, codul ATC: J01AA13.

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al eravacilinei implică perturbarea sintezei proteice bacteriene prin legarea de subunitatea ribozomală 30S, care previne încorporarea reziduurilor de aminoacid în lanțurile peptidice aflate în proces de alungire.

Substituțiile C-7 și C-9 pe care le prezintă eravacilina nu se regăsesc în niciuna dintre tetracilinele fiziologice sau semisintetice, iar tiparul de substituție conferă diferite tipuri de activitate microbiologică, incluzând menținerea potenței *in vitro* împotriva tulpinilor Gram-pozitiv și Gram-negativ care exprimă mecanism(e) de rezistență specifică la tetraciline [mai precis, pompe de eflux mediat de tet(A), tet(B) și tet(K); protecție ribozomală codificată de către tet(M) și tet(Q)]. Eravacilina nu este substrat pentru pompa MepA exprimată de *Staphylococcus aureus*, descrisă ca mecanism de rezistență la tigeciclină. De asemenea, enzimele care au acțiune de inactivare sau de modificare a aminoglicozidelor nu au impact asupra eravacilinei.

Mecanism de rezistență

Rezistența la eravacilină a fost observată la *Enterococcus* care prezintă mutații la nivelul rpsJ. Nu există rezistență încrucișată dependentă de ținta agentului terapeutic între eravacilină și alte clase de antibiotice, cum ar fi chinolone, peniciline, cefalosporine și carbapenemi.

Alte mecanisme de rezistență bacteriană care ar putea avea o influență asupra eravacilinei se asociază cu potențarea pompelor de eflux nespecific, intrinsec, de rezistență plurimedicamenteasă.

Valori critice pentru testarea sensibilității la antibiotice

Valorile critice ale concentrației minime inhibitorii (CMI) stabilite de către Comisia Europeană pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene (EUCAST) pentru eravacilină sunt:

Tabelul 2 Valori critice ale concentrației minime inhibitorii a eravacilinei pentru diferite microorganisme patogene

Microorganism patogen	Valori critice corespunzătoare CMI (µg/ml)	
	Sensibile (S ≤)	Rezistente (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

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

S-a demonstrat că aria de sub curba corespunzătoare concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) raportată la valorile concentrației minime inhibitorii (CMI) a eravacilinei este cel mai bun factor predictiv pentru eficacitatea *in vitro*, folosind nivelurile expunerii la starea de echilibru la om în chemostat, confirmat *in vivo* la modele animale de infecție.

Eficacitatea clinică împotriva unor microorganisme patogene specifice

Eficacitatea este demonstrată în studii clinice împotriva unor microorganisme patogene incriminate în IIAc care au prezentat sensibilitate la eravacilină *in vitro*:

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

Acțiune antibacteriană împotriva altor microorganisme patogene relevante

Datele *in vitro* indică faptul că următorul microorganism patogen nu prezintă sensibilitate la eravacilină:

- *Pseudomonas aeruginosa*

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Xerava la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în IIAc (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Eravacilina este administrată intravenos și, prin urmare, se asociază cu biodisponibilitate în proporție de 100%.

Valorile medii ale parametrilor farmacocinetici ai eravacilinei după administrarea în perfuzie intravenoasă unică și repetată (pe durata a 60 de minute) în doză de 1 mg/ kg la voluntari adulți la interval de 12 ore sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3 Valorile medii (CV%) ale parametrilor plasmatici de farmacocinetică corespunzători eravacilinei după administrări în perfuzie intravenoasă unice și

repetate la voluntari adulți

Schema de administrare a eravacilinei		Parametrii FC media aritmetică (CV%)			
		C _{max} (ng/ml)	t _{max} ^a (ore)	ASC ₀₋₁₂ ^b (ng*oră/ml)	t _{1/2} (ore)
1,0 mg/kg intravenos la interval de 12 ore (n=6)	Ziua 1	2125 (15)	1,0 (1,0-1,0)	4305 (14)	9 (21)
	Ziua 10	1825 (16)	1,0 (1,0-1,0)	6309 (15)	39 (32)

^a Este reprezentată valoarea medie (interval)

^b ASC în Ziua 1 = ASC₀₋₁₂ după prima doză și ASC pentru ziua 10 = ASC la starea de echilibru₀₋₁₂

Distribuție

Legarea *in vitro* a eravacilinei de proteinele plasmatică umane crește odată cu valorile crescătoare ale concentrației, cu valori de 79%, 86% și 90% (legare) pentru concentrații de 0,1, 1 și, respectiv, 10 μg/ml. Volumul mediu (CV%) de distribuție la starea de echilibru la voluntari sănătoși după administrarea unei doze de 1 mg/kg la interval de 12 ore este de aproximativ 321 litri (6,35), valoare care depășește volumul total de lichide din organism.

Metabolizare

Eravaciclina nemodificată reprezintă componenta majoră asociată medicamentului în plasmă și urină la om. Eravaciclina este metabolizată în principal prin oxidarea mediată de către CYP3A4 și FMO (monooxigenază cu conținut de flavină) a inelului de piroolidină la TP-6208 și prin epimerizare chimică la TP-498 la nivelul C-4. Alți metaboliți minori se formează prin glucuronoconjugare, oxidare și hidroliză. Se consideră că TP-6208 și TP-498 nu sunt activi din punct de vedere farmacologic.

Eravaciclina este substrat pentru transportorii medicamentelor gp-P, OATP1B1 și OATP1B3, însă nu pentru BCRP.

Eliminare

Eravaciclina este excretată atât în urină, cât și în materiile fecale. Eliminarea pe cale renală și excreția biliară și intestinală directă sunt responsabile de aproximativ 35% și, respectiv, 48% din clearance-ul total după administrarea intravenoasă a unei doze unice de 60 mg de ¹⁴C-eravaciclina.

Liniaritate/Non-liniaritate

Valorile C_{max} și ASC corespunzătoare eravacilinei la adulți sănătoși cresc aproximativ proporțional cu creșterea dozei. Există o acumulare de aproximativ 45% în urma administrării intravenoase în doză de 1 mg/kg la interval de 12 ore.

În intervalul de doze repetate de eravaciclina investigate în studii clinice, parametrii de farmacocinetică ASC și C_{max} evidențiază liniaritate, însă, pentru doze crescătoare, creșterea valorilor ASC și C_{max} este ușor mai redusă decât valorile proporționale cu doza.

Interacțiuni medicamentoase posibile

Eravaciclina și metaboliții acesteia nu sunt inhibitori ai CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 sau CYP3A4 *in vitro*. Eravaciclina, TP-498 și TP-6208 nu sunt inductori ai CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4.

Eravaciclina, TP-498 și TP-6208 nu sunt inhibitori ai transportorilor BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 sau MATE2-K. Metaboliții TP-498 și TP-6208 nu sunt inhibitori ai gp-P *in vitro*.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Valoarea C_{max} corespunzătoare mediei geometrice a celor mai mici pătrate pentru eravaciclina a fost mai mare cu 8,8% la subiecții cu boală renală în stadiu terminal (BRST), comparativ cu voluntarii sănătoși, valorile \hat{I} 90% situându-se între -19,4 și 45,2. Valoarea ASC_{0-inf} corespunzătoare mediei geometrice a celor mai mici pătrate pentru eravaciclina a fost cu 4,0% mai mică la subiecții cu BRST, comparativ cu voluntarii sănătoși, valorile \hat{I} 90% situându-se între -14,0 și 12,3.

Insuficiență hepatică

Media geometrică a C_{max} pentru eravaciclina a fost mai mare cu 13,9%, 16,3% și, respectiv, 19,7% la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (Clasa A Child-Pugh), moderată (Clasa B Child-Pugh) și severă (Clasa C Child-Pugh), comparativ cu voluntarii sănătoși. Media geometrică a ASC_{0-inf} pentru eravaciclina a fost mai mare cu 22,9%, 37,9% și 110,3% la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă comparativ cu voluntarii sănătoși.

Sex

O analiză farmacocinetică populațională a eravacilinei nu a evidențiat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește ASC în funcție de sex pentru eravaciclina.

Vârstnici (≥ 65 de ani)

O analiză farmacocinetică populațională a eravacilinei nu a evidențiat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește farmacocinetica eravacilinei în funcție de vârstă.

Greutate corporală

O analiză farmacocinetică populațională a demonstrat că distribuția eravacilinei (clearance și volum) a fost dependentă de greutatea corporală. Cu toate acestea, diferența obținută în ceea ce privește expunerea la eravaciclina din punct de vedere al ASC nu impune ajustări ale dozei în intervalul de valori ale greutății corporale studiate. Nu sunt disponibile date referitoare la pacienții cu o greutate corporală peste 137 kg. Nu a fost studiată influența potențială a obezității severe asupra expunerii la eravaciclina.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studii privind toxicitatea după doze repetate efectuate la șobolani, câini și maimuțe, s-au observat în asociere cu eravaciclina depleție/atrofie limfoidă la nivelul ganglionilor limfatici, splinei și timusului, scăderea numărului de eritrocite, reticulocite, leucocite și trombocite (câine și maimuță), în asociere cu hipocelularitate medulară și reacții adverse gastrointestinale (câine și maimuță). Aceste observații au fost reversibile sau parțial reversibile pe durata unor perioade de recuperare între 3 și 7 săptămâni.

Modificări de culoare la nivelul oaselor (în absența unor teste histologice), parțial reversibile pe durata perioadei de recuperare de până la 7 săptămâni, au fost observate la șobolan și maimuță după 13 săptămâni de utilizare.

Administrarea intravenoasă a unor doze mari de eravaciclina s-a asociat cu reacții cutanate (inclusiv urticarie, prurit, tumefiere și/sau eritem cutanat) în studiile efectuate la șobolan și câine.

În studiile privind fertilitatea efectuate la șobolani masculi, eravaciclina administrată în doze egale cu aproximativ de 5 ori nivelul de expunere clinică (pe baza ASC) a determinat scăderea semnificativă a numărului de sarcini. Aceste observații au fost reversibile după un interval de recuperare cu durata de 70 de zile (10 săptămâni), echivalent cu durata unui ciclu de spermatogeneză la șobolan. Efecte asupra organelor reproducătoare la mascul au fost, de asemenea, observate la șobolan în studiile privind toxicitatea după doze repetate timp de 14 zile sau 13 săptămâni la niveluri de expunere de peste 10 sau 5 ori mai mari decât nivelul de expunere clinică potrivit valorii ASC. Efectele observate au inclus degenerarea tubilor seminiferi, oligospermie și reziduu celular la nivelul epididimilor, retenția spermatozoidelor la nivelul tubilor seminiferi, creșterea retenției capătului spermatozoidelor în celulele Sertoli, vacuolizarea celulelor Sertoli și scăderea numărului de spermatozoizi. Nu s-au observat efecte adverse asupra împerecherii sau fertilității la femelele de șobolan.

În studiile embrio-fetale, nu s-au observat efecte adverse la șobolan pentru niveluri de expunere comparabile cu cel de expunere clinică sau la iepure la niveluri de expunere de 1,9 ori mai mari decât nivelul de expunere clinică (conform ASC) la șobolan și, respectiv, la iepure. Doze de peste 2 sau 4 ori mai mari decât nivelul de expunere clinică (conform ASC) s-au asociat cu toxicitate la femela gestantă (observații clinice și creștere redusă în greutate și aport alimentar redus) și cu valori reduse ale greutății corporale fetale și întârzierea osificării scheletului la ambele specii și cu avort la iepure.

Studiile pe modele animale indică faptul că eravaciclina traversează placenta și că se depistează în plasmă la fetus. Eravaciclina (și metaboliții acesteia) se excretă în lapte la femelele de șobolan.

Eravaciclina nu prezintă genotoxicitate. Nu au fost efectuate studii privind carcinogenitatea cu eravaciclina.

Xerava are potențialul de a fi foarte persistent în sedimentele de apă dulce.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E421)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării după reconstituirea în flacon este demonstrată pentru un interval de 1 oră la o temperatură de 25 °C.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării după diluare este demonstrată pentru un interval de 72 ore la 2 °C–8 °C și de 12 ore la 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, timpii și condițiile de păstrare pe durata utilizării și înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu vor depăși 72 ore la 2 °C–8 °C, cu excepția cazului în care metoda de reconstituire/diluare a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C–8 °C). A se păstra flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de 10 ml din sticlă de tip I cu dop din cauciuc clorobutil și capsă din aluminiu.

Mărimi de ambalaj: 1 flacon și ambalaje multiple care conțin 12 flacoane (12 cutii a câte 1 flacon).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Precauții generale

Fiecare flacon este destinat unei singure utilizări.

Pentru prepararea soluției perfuzabile se va respecta tehnica aseptică.

Instrucțiuni de reconstituire

Conținutul fiecărui flacon din numărul necesar de flacoane se va reconstitui cu 5 ml de apă pentru preparate injectabile și se va omogeniza ușor prin rotire, până la dizolvarea completă a pulberii. Se evită agitarea sau mișcările rapide, deoarece pot provoca formarea de spumă.

După reconstituire, Xerava devine o soluție limpede, de culoare de la galben deschis la portocaliu. Soluția nu se va utiliza dacă se observă prezența de particule sau dacă este tulbure.

Prepararea soluției perfuzabile

În vederea administrării, soluția reconstituită trebuie diluată suplimentar, folosind soluție de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile. Volumul calculat al soluției reconstituite trebuie adăugat în punga pentru administrarea în perfuzie până la concentrația țintă de 0,3 mg/ml, în intervalul de valori cuprinse între 0,2 și 0,6 mg/ml. Vezi exemple de calcul în tabelul 4.

Se întoarce ușor punga pentru a omogeniza soluția.

Tabelul 4 Exemplu de calcul pentru valori ale greutății între 40 kg și 200 kg¹

Greutatea corporală a pacientului (kg)	Doza totală (mg)	Număr de flacoane necesare care trebuie reconstituite	Volum total care trebuie diluat (ml)	Dimensiune recomandată a pungii pentru perfuzare
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 Doza exactă se calculează în funcție de greutatea pacientului.

Pentru pacienți cu greutatea între ≥ 40 kg – 49 kg:

Se calculează volumul necesar de soluție reconstituită pe baza greutății pacientului și se injectează într-o pungă de perfuzare de 100 ml.

Pentru pacienți cu greutatea între 50 kg – 100 kg:

Se calculează volumul necesar de soluție reconstituită pe baza greutății pacientului și se injectează într-o pungă de perfuzare de 250 ml.

Pentru pacienți cu greutatea >100 kg:

Se calculează volumul necesar de soluție reconstituită pe baza greutății pacientului și se injectează într-o pungă de perfuzare de 500 ml.

Administrare în perfuzie

Înainte de administrare, soluția pregătită pentru utilizare trebuie inspectată vizual pentru a depista prezența particulelor.

Soluțiile reconstituite și diluate care conțin particule sau care au un aspect tulbure trebuie aruncate.

După diluare, Xerava se administrează numai în perfuzie intravenoasă pe durata unui interval de aproximativ 1 oră.

Soluția reconstituită și diluată trebuie administrată numai sub formă de perfuzie intravenoasă. Nu se va administra în bolus intravenos.

Dacă se utilizează aceeași linie intravenoasă pentru perfuzarea consecutivă a mai multor medicamente diferite, aceasta trebuie spălată înainte și după perfuzare cu soluție de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 septembrie 2018
Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xerava 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține eravacilină 100 mg.

După reconstituire, fiecare ml conține eravacilină 20 mg.

După diluare suplimentară, 1 ml conține eravacilină 0,6 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat).

Aglomerat de culoare galben deschis până la galben închis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Xerava este indicat pentru tratamentul infecțiilor intraabdominale complicate (IIAc) la pacienți adulți (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Trebuie avute în vedere ghidurile oficiale referitoare la utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Schema de administrare recomandată este de eravacilină 1 mg/kg, la interval de 12 ore, pe durata a 4 - 14 zile.

Inductori puternici ai CYP3A4

La pacienții tratați concomitent cu inductori puternici ai CYP3A4, schema de administrare recomandată este de eravacilină 1,5 mg/kg, la interval de 12 ore, pe durata a 4 - 14 zile (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Vârstnici (≥ 65 de ani)

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală sau la cei tratați prin hemodializă. Eravacilina poate fi administrată indiferent de momentul efectuării hemodializei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Xerava la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date. Xerava este contraindicat la copii cu vârsta sub 8 ani, deoarece pot surveni modificări de culoare la nivelul dinților (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Mod de administrare

Utilizare intravenoasă.

Xerava se administrează numai în perfuzie intravenoasă, pe durata unui interval de aproximativ 1 oră (vezi pct. 4.4).

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la antibiotice din clasa tetraciclinelor.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții anafilactice

Este posibil să apară reacții de hipersensibilitate severe și care pot duce ocazional la deces, acestea fiind raportate în cazul altor antibiotice din clasa tetraciclinelor (vezi pct. 4.3). În cazul în care survin reacții de hipersensibilitate, se întrerupe imediat tratamentul cu eravacilină și se aplică măsurile de urgență adecvate.

Diaree asociată *Clostridioides difficile*

Cazuri de colită și de colită pseudomembranoasă asociate tratamentului cu antibiotice au fost raportate aproape în cazul tuturor antibioticelor și, ca severitate, pot varia de la ușoare la care pot pune viața în pericol. Este important să se aibă în vedere acest diagnostic la pacienții care se prezintă cu diaree în timpul sau după încheierea tratamentului cu eravacilină (vezi pct. 4.8). În această situație, se va avea în vedere întreruperea utilizării de eravacilină și utilizarea de măsuri de susținere împreună cu administrarea de tratament specific pentru *Clostridioides difficile*. Nu se vor administra medicamente care inhibă peristaltismul.

Reacții la nivelul locului de administrare în perfuzie

Eravacilina se administrează în perfuzie intravenoasă, pe durata unui interval de aproximativ 1 oră, în vederea reducerii la minimum a riscului de apariție a reacțiilor care pot surveni la nivelul locului de administrare în perfuzie. În studiile clinice s-au observat eritem, durere/sensibilitate, flebită și tromboflebită la nivelul locului de administrare în perfuzie, în asociere cu administrarea intravenoasă de eravacilină (vezi pct. 4.8). În cazul apariției unor reacții severe, se întrerupe utilizarea de eravacilină până la instituirea altui loc de abord intravenos. Alte măsuri de reducere a frecvenței și severității reacțiilor la locul perfuziei includ scăderea vitezei de administrare și/sau a concentrației perfuziei cu eravacilină.

Microorganisme rezistente

Utilizarea prelungită poate duce la proliferarea microorganismelor rezistente, inclusiv fungi. Dacă, pe durata tratamentului, survine suprainfecția, poate fi necesară întreruperea acestuia. Se vor lua alte măsuri adecvate și se vor avea în vedere tipuri alternative de antibioterapie în conformitate cu ghidurile de tratament în vigoare.

Pancreatită

Au fost raportate cazuri de pancreatită la pacienții tratați cu eravacilină, unele dintre acestea fiind severe (vezi pct. 4.8). Dacă se suspectează pancreatita, se întrerupe utilizarea de eravacilină.

Copii și adolescenți

Xerava nu trebuie utilizat în timpul procesului de dezvoltare a danturii (în al doilea și al treilea trimestru de sarcină și la copii cu vârsta sub 8 ani), deoarece poate provoca modificări permanente de culoare la nivelul dinților (colorație în nuanțe de galben-gri-maron) (vezi pct. 4.2 și 4.6).

Utilizarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4

Se preconizează că medicamentele cu efect inductor asupra CYP3A4 potențează viteza și amploarea metabolizării eravacilinei. Inductorii CYP3A4 își exercită acțiunea în manieră dependentă de timp și poate fi necesar un interval de minimum 2 săptămâni pentru a-și atinge efectul maxim după inițierea utilizării. Pe de altă parte, după întreruperea utilizării, pot fi necesare minimum 2 săptămâni până la atenuarea efectului inductor asupra CYP3A4. Se preconizează că administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4 (cum ar fi fenobarbital, rifampicină, carbamazepină, fenitoină, sunătoare) va reduce efectul eravacilinei (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Pacienți cu insuficiență hepatică severă

La pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh) expunerea poate fi crescută. De aceea, acești pacienți trebuie urmăriți în vederea depistării reacțiilor adverse (vezi pct. 4.8), mai ales dacă prezintă obezitate și/sau sunt tratați concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A, la care gradul de expunere ar putea fi și mai mare (vezi pct. 4.5 și 5.2). În aceste cazuri nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Limitările datelor clinice

În studiile clinice referitoare la IIAc, nu au fost înrolați pacienți cu status imunocompromis, iar majoritatea pacienților (80%) au prezentat scoruri APACHE II < 10 la momentul intrării în studiu; 5,4% dintre pacienți au prezentat bacteriemie comorbidă la momentul intrării în studiu; 34% dintre pacienți au prezentat apendicită complicată.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Posibilitatea ca alte medicamente să influențeze profilul farmacocinetic al eravacilinei

Administrarea concomitentă de rifampicină, un inductor puternic al CYP 3A4/3A5, a determinat modificarea farmacocineticii eravacilinei, ducând la scăderea cu aproximativ 32% a expunerii și creșterea cu aproximativ 54% a clearance-ului. Doza de eravacilină trebuie crescută cu aproximativ 50% (1,5 mg/kg intravenos la 12 ore) în condițiile administrării concomitente cu rifampicină sau alți inductori puternici ai CYP3A, cum ar fi fenobarbital, carbamazepină, fenitoină și sunătoare (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Administrarea concomitentă de itraconazol, un inhibitor puternic al CYP3A, a determinat modificarea farmacocineticii eravacilinei, ducând la creșterea C_{max} cu aproximativ 5% și a ASC_{0-24} cu aproximativ 23% și la reducerea clearance-ului. Este puțin probabil ca această creștere a expunerii să fie semnificativă din punct de vedere clinic; astfel, nu este necesară ajustarea dozei în condițiile administrării concomitente de eravacilină și inhibitori ai CYP3A. Cu toate acestea, pacienții tratați cu inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu, ritonavir, itraconazol, claritromicină) care prezintă o combinație de factori care ar putea determina creșterea expunerii, cum ar fi insuficiența hepatică severă și/sau obezitate, trebuie urmăriți în vederea depistării reacțiilor adverse (vezi pct 4.4 și 4.8).

In vitro, eravacilina a demonstrat că este substrat pentru transportorii medicamentelor gp-P, OATP1B1 și OATP1B3. Nu se poate exclude posibilitatea apariției unei interacțiuni medicamentoase *in vivo*, iar

administrarea concomitentă de eravaciclina și alte medicamente care inhibă acești transportori (inhibitori ai OATP1B1/3; atazanavir, ciclosporină, lopinavir și saquinavir) poate determina creșterea concentrației plasmatice de eravaciclina.

Posibilitatea ca eravaciclina să influențeze profilul farmacocinetic al altor medicamente

In vitro, eravaciclina și metaboliții săi nu au acțiune de tip inhibitor sau inductor asupra enzimelor sistemului citocromului CYP sau a proteinelor de transport al medicamentelor (vezi pct. 5.2). Prin urmare, este puțin probabil să apară interacțiuni cu medicamente care sunt substrat pentru aceste enzime sau pentru transportori.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea eravaciclina la femeile gravide sunt limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Ca și în cazul altor antibiotice din clasa tetraciclinelor, eravaciclina poate provoca defecte permanente la nivelul danturii (modificări de culoare și afectare a smalțului) și întârzierea proceselor de osificare la fătul expus *in utero* în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină, din cauza acumulării la nivelul țesuturilor, cu un nivel accelerat de metabolism al calciului și al formării de complexe de chelat de calciu (vezi pct. 4.4 și 5.3). Xerava nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu eravaciclina.

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu eravaciclina.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă eravaciclina și metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Studiile la animale au evidențiat excreția eravaciclina și a metaboliților acesteia în lapte (vezi pct. 5.3).

Utilizarea pe termen lung a altor tetraciline în timpul alăptării poate determina absorbția semnificativă la sugarul alăptat și este nerecomandată din cauza riscului de modificare a culorii danturii și de întârziere a proceselor de osificare la sugarul alăptat.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Xerava având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Datele privind efectul eravaciclina asupra fertilității la om sunt inexistente. Eravaciclina a avut un impact asupra împerecherii și fertilității la masculii de șobolan, la niveluri de expunere semnificative din punct de vedere clinic (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Eravaciclina poate avea o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. După administrarea de eravaciclina pot surveni amețeli (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice, cele mai frecvente reacții adverse survenite la pacienții cu IIAc tratați cu eravaciclina (n = 576) au fost greață (3,0%), vărsături, flebită la locul administrării în perfuzie (fiecare, 1,9%), flebită (1,4%), tromboză la locul perfuziei (0,9%), diaree (0,7%), eritem la nivelul vasului de sânge unde se face administrarea (0,5%), hiperhidroză, tromboflebită, hipoestezie la nivelul locului perfuziei și cefalee (fiecare, 0,3%), care au fost în general ușoare sau moderate ca severitate.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse identificate în asociere cu utilizarea de eravaciclina sunt prezentate în tabelul 1. Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de clasa de aparate, sisteme și organe MedDRA și de categoria de frecvență. Categoriile de frecvență sunt stabilite conform convenției următoare: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității.

Tabelul 1 Lista tabelară a reacțiilor adverse asociate cu eravaciclina în studiile clinice

Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate
Tulburări ale sistemului nervos		Amețeli Cefalee
Tulburări vasculare	Tromboflebită ^a Flebită ^b	
Tulburări gastrointestinale	Greață Vărsături	Pancreatită Diaree
Tulburări hepatobiliare		Creștere a valorilor aspartat aminotransferazei (AST) Creștere a valorilor alanin aminotransferazei (ALT) Hiperbilirubinemie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție pe piele Hiperhidroză
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacție la locul perfuziei ^c	

- Tromboflebita include termenii preferați tromboflebită și tromboză la locul perfuziei
- Flebita include termenii preferați flebită, flebită la locul perfuziei, flebită superficială și flebită la locul injectării
- Reacția la locul perfuziei include termenii preferați eritem la locul injectării, hipoestezie la locul perfuziei, eritem la nivelul vasului de sânge unde se efectuează administrarea și durere la nivelul vasului de sânge unde se face administrarea

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții la locul perfuziei

La pacienții tratați cu eravaciclina au fost raportate reacții la locul perfuziei de la ușoare la moderate, inclusiv durere sau senzație de disconfort, eritem și edem sau inflamație la nivelul locului injectării, dar și tromboflebită superficială și/sau flebită. Reacțiile la locul perfuziei pot fi diminuate prin reducerea concentrației perfuziei cu eravaciclina sau a vitezei de perfuzare.

Efecte ale antibioticelor din clasa tetraciclinelor

Reacțiile adverse la medicamentele din clasa tetraciclinelor includ fotosensibilitate, *pseudotumor cerebri* și efect antianabolic care determină creșterea concentrației azotului ureic sanguin, azotemie, acidoză și hiperfosfatemie.

Diaree

Reacțiile adverse la această clasă de antibiotice includ colită pseudomembranoasă și proliferarea microorganismelor rezistente, inclusiv fungi (vezi pct. 4.4). În studiile clinice, diareea asociată tratamentului a survenit la 0,7% dintre pacienți; toate cazurile au fost ușoare ca severitate.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile în care s-au administrat maximum 3 mg/kg eravacilină unor voluntari sănătoși s-a observat că dozele care depășesc doza recomandată au dus la creșterea incidenței senzației de greață și vărsăturilor.

Dacă se suspectează că a survenit supradozajul, se întrerupe tratamentul cu Xerava și pacientul trebuie monitorizat pentru depistarea reacțiilor adverse.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antibacteriene de uz sistemic, tetraciline, codul ATC: J01AA13.

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al eravacilinei implică perturbarea sintezei proteice bacteriene prin legarea de subunitatea ribozomală 30S, care previne încorporarea reziduurilor de aminoacid în lanțurile peptidice aflate în proces de alungire.

Substituțiile C-7 și C-9 pe care le prezintă eravacilina nu se regăsesc în niciuna dintre tetracilinele fiziologice sau semisintetice, iar tiparul de substituție conferă diferite tipuri de activitate microbiologică, incluzând menținerea potenței *in vitro* împotriva tulpinilor Gram-pozitiv și Gram-negativ care exprimă mecanism(e) de rezistență specifică la tetraciline [mai precis, pompe de eflux mediat de tet(A), tet(B) și tet(K); protecție ribozomală codificată de către tet(M) și tet(Q)]. Eravacilina nu este substrat pentru pompa MepA exprimată de *Staphylococcus aureus*, descrisă ca mecanism de rezistență la tigeciclină. De asemenea, enzimele care au acțiune de inactivare sau de modificare a aminoglicozidelor nu au impact asupra eravacilinei.

Mecanism de rezistență

Rezistența la eravacilină a fost observată la *Enterococcus* care prezintă mutații la nivelul rpsJ. Nu există rezistență încrucișată dependentă de ținta agentului terapeutic între eravacilină și alte clase de antibiotice, cum ar fi chinolone, peniciline, cefalosporine și carbapenemi.

Alte mecanisme de rezistență bacteriană care ar putea avea o influență asupra eravacilinei se asociază cu potențarea pompelor de eflux nespecific, intrinsec, de rezistență plurimedicamenteasă.

Valori critice pentru testarea sensibilității la antibiotice

Valorile critice ale concentrației minime inhibitorii (CMI) stabilite de către Comisia Europeană pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene (EUCAST) pentru eravacilină sunt:

Tabelul 3 Valori critice ale concentrației minime inhibitorii a eravacilinei pentru diferite microorganisme patogene

Microorganism patogen	Valori critice corespunzătoare CMI (µg/ml)	
	Sensibile (S ≤)	Rezistente (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

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

S-a demonstrat că aria de sub curba corespunzătoare concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) raportată la valorile concentrației minime inhibitorii (CMI) a eravacilinei este cel mai bun factor predictiv pentru eficacitatea *in vitro*, folosind nivelurile expunerii la starea de echilibru la om în chemostat, confirmat *in vivo* la modele animale de infecție.

Eficacitatea clinică împotriva unor microorganisme patogene specifice

Eficacitatea este demonstrată în studii clinice împotriva unor microorganisme patogene incriminate în IIAC care au prezentat sensibilitate la eravacilină *in vitro*:

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

Acțiune antibacteriană împotriva altor microorganisme patogene relevante

Datele *in vitro* indică faptul că următorul microorganism patogen nu prezintă sensibilitate la eravacilină:

- *Pseudomonas aeruginosa*

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Xerava la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în IIAC (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Eravacilina este administrată intravenos și, prin urmare, se asociază cu biodisponibilitate în proporție de 100%.

Valorile medii ale parametrilor farmacocinetici ai eravacilinei după administrarea în perfuzie intravenoasă unică și repetată (pe durata a 60 de minute) în doză de 1 mg/ kg la voluntari adulți la interval de 12 ore sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3 Valorile medii (CV%) ale parametrilor plasmatici de farmacocinetică corespunzători eravacilinei după administrări în perfuzie intravenoasă unice și

repetate la voluntari adulți

Schema de administrare a eravacilinei		Parametrii FC media aritmetică (CV%)			
		C _{max} (ng/ml)	t _{max} ^a (ore)	ASC ₀₋₁₂ ^b (ng*oră/ml)	t _{1/2} (ore)
1,0 mg/kg intravenos la interval de 12 ore (n=6)	Ziua 1	2125 (15)	1,0 (1,0-1,0)	4305 (14)	9 (21)
	Ziua 10	1825 (16)	1,0 (1,0-1,0)	6309 (15)	39 (32)

^a Este reprezentată valoarea medie (interval)

^b ASC în Ziua 1 = ASC₀₋₁₂ după prima doză și ASC pentru ziua 10 = ASC la starea de echilibru₀₋₁₂

Distribuție

Legarea *in vitro* a eravacilinei de proteinele plasmatică umane crește odată cu valorile crescătoare ale concentrației, cu valori de 79%, 86% și 90% (legare) pentru concentrații de 0,1, 1 și, respectiv, 10 μg/ml. Volumul mediu (CV%) de distribuție la starea de echilibru la voluntari sănătoși după administrarea unei doze de 1 mg/kg la interval de 12 ore este de aproximativ 321 litri (6,35), valoare care depășește volumul total de lichide din organism.

Metabolizare

Eravaciclina nemodificată reprezintă componenta majoră asociată medicamentului în plasmă și urină la om. Eravaciclina este metabolizată în principal prin oxidarea mediată de către CYP3A4 și FMO (monooxigenază cu conținut de flavină) a inelului de piroolidină la TP-6208 și prin epimerizare chimică la TP-498 la nivelul C-4. Alți metaboliți minori se formează prin glucuronoconjugare, oxidare și hidroliză. Se consideră că TP-6208 și TP-498 nu sunt activi din punct de vedere farmacologic.

Eravaciclina este substrat pentru transportorii medicamentelor gp-P, OATP1B1 și OATP1B3, însă nu pentru BCRP.

Eliminare

Eravaciclina este excretată atât în urină, cât și în materiile fecale. Eliminarea pe cale renală și excreția biliară și intestinală directă sunt responsabile de aproximativ 35% și, respectiv, 48% din clearance-ul total după administrarea intravenoasă a unei doze unice de 60 mg de ¹⁴C-eravaciclina.

Liniaritate/Non-liniaritate

Valorile C_{max} și ASC corespunzătoare eravacilinei la adulți sănătoși cresc aproximativ proporțional cu creșterea dozei. Există o acumulare de aproximativ 45% în urma administrării intravenoase în doză de 1 mg/kg la interval de 12 ore.

În intervalul de doze repetate de eravaciclina investigate în studii clinice, parametrii de farmacocinetică ASC și C_{max} evidențiază liniaritate, însă, pentru doze crescătoare, creșterea valorilor ASC și C_{max} este ușor mai redusă decât valorile proporționale cu doza.

Interacțiuni medicamentoase posibile

Eravaciclina și metaboliții acesteia nu sunt inhibitori ai CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 sau CYP3A4 *in vitro*. Eravaciclina, TP-498 și TP-6208 nu sunt inductori ai CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4.

Eravaciclina, TP-498 și TP-6208 nu sunt inhibitori ai transportorilor BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 sau MATE2-K. Metaboliții TP-498 și TP-6208 sunt inhibitori ai gp-P *in vitro*.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Valoarea C_{max} corespunzătoare mediei geometrice a celor mai mici pătrate pentru eravaciclina a fost mai mare cu 8,8% la subiecții cu boală renală în stadiu terminal (BRST), comparativ cu voluntarii sănătoși, valorile \hat{I} 90% situându-se între -19,4 și 45,2. Valoarea ASC_{0-inf} corespunzătoare mediei geometrice a celor mai mici pătrate pentru eravaciclina a fost cu 4,0% mai mică la subiecții cu BRST, comparativ cu voluntarii sănătoși, valorile \hat{I} 90% situându-se între -14,0 și 12,3.

Insuficiență hepatică

Media geometrică a C_{max} pentru eravaciclina a fost mai mare cu 13,9%, 16,3% și, respectiv, 19,7% la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (Clasa A Child-Pugh), moderată (Clasa B Child-Pugh) și severă (Clasa C Child-Pugh), comparativ cu voluntarii sănătoși. Media geometrică a ASC_{0-inf} pentru eravaciclina a fost mai mare cu 22,9%, 37,9% și 110,3% la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă comparativ cu voluntarii sănătoși.

Sex

O analiză farmacocinetică populațională a eravacilinei nu a evidențiat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește ASC în funcție de sex pentru eravaciclina.

Vârșnici (≥ 65 de ani)

O analiză farmacocinetică populațională a eravacilinei nu a evidențiat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește farmacocinetica eravacilinei în funcție de vârstă.

Greutate corporală

O analiză farmacocinetică populațională a demonstrat că distribuția eravacilinei (clearance și volum) a fost dependentă de greutatea corporală. Cu toate acestea, diferența obținută în ceea ce privește expunerea la eravaciclina din punct de vedere al ASC nu impune ajustări ale dozei în intervalul de valori ale greutății corporale studiate. Nu sunt disponibile date referitoare la pacienții cu o greutate corporală peste 137 kg. Nu a fost studiată influența potențială a obezității severe asupra expunerii la eravaciclina.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studii privind toxicitatea după doze repetate efectuate la șobolani, câini și maimuțe, s-au observat în asociere cu eravaciclina depleție/atrofie limfoidă la nivelul ganglionilor limfatici, splinei și timusului, scăderea numărului de eritrocite, reticulocite, leucocite și trombocite (câine și maimuță), în asociere cu hipocelularitate medulară și reacții adverse gastrointestinale (câine și maimuță). Aceste observații au fost reversibile sau parțial reversibile pe durata unor perioade de recuperare între 3 și 7 săptămâni.

Modificări de culoare la nivelul oaselor (în absența unor teste histologice), parțial reversibile pe durata perioadei de recuperare de până la 7 săptămâni, au fost observate la șobolan și maimuță după 13 săptămâni de utilizare.

Administrarea intravenoasă a unor doze mari de eravaciclina s-a asociat cu reacții cutanate (inclusiv urticarie, prurit, tumefiere și/sau eritem cutanat) în studiile efectuate la șobolan și câine.

În studiile privind fertilitatea efectuate la șobolani masculi, eravaciclina administrată în doze egale cu aproximativ de 5 ori nivelul de expunere clinică (pe baza ASC) a determinat scăderea semnificativă a numărului de sarcini. Aceste observații au fost reversibile după un interval de recuperare cu durata de 70 de zile (10 săptămâni), echivalent cu durata unui ciclu de spermatogeneză la șobolan. Efecte asupra organelor reproducătoare la mascul au fost, de asemenea, observate la șobolan în studiile privind toxicitatea după doze repetate timp de 14 zile sau 13 săptămâni la niveluri de expunere de peste 10 sau 5 ori mai mari decât nivelul de expunere clinică potrivit valorii ASC. Efectele observate au inclus degenerarea tubilor seminiferi, oligospermie și reziduu celular la nivelul epididimilor, retenția spermatozoidelor la nivelul tubilor seminiferi, creșterea retenției capătului spermatozoidelor în celulele Sertoli, vacuolizarea celulelor Sertoli și scăderea numărului de spermatozoizi. Nu s-au observat efecte adverse asupra împerecherii sau fertilității la femelele de șobolan.

În studiile embrio-fetale, nu s-au observat efecte adverse la șobolan pentru niveluri de expunere comparabile cu cel de expunere clinică sau la iepure la niveluri de expunere de 1,9 ori mai mari decât nivelul de expunere clinică (conform ASC) la șobolan și, respectiv, la iepure. Doze de peste 2 sau 4 ori mai mari decât nivelul de expunere clinică (conform ASC) s-au asociat cu toxicitate la femela gestantă (observații clinice și creștere redusă în greutate și aport alimentar redus) și cu valori reduse ale greutății corporale fetale și întârzierea osificării scheletului la ambele specii și cu avort la iepure.

Studiile pe modele animale indică faptul că eravaciclina traversează placenta și că se depistează în plasmă la fetus. Eravaciclina (și metaboliții acesteia) se excretă în lapte la femelele de șobolan.

Eravaciclina nu prezintă genotoxicitate. Nu au fost efectuate studii privind carcinogenitatea cu eravaciclina.

Xerava are potențialul de a fi foarte persistent în sedimentele de apă dulce.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E421)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării după reconstituirea în flacon este demonstrată pentru un interval de 1 oră la o temperatură de 25 °C.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării după diluare este demonstrată pentru un interval de 72 ore la 2 °C–8 °C și de 12 ore la 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, timpii și condițiile de păstrare pe durata utilizării și înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu vor depăși 72 ore la 2 °C–8 °C, cu excepția cazului în care metoda de reconstituire/diluare a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C–8 °C). A se păstra flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de 10 ml din sticlă de tip I cu dop din cauciuc butilic și capsă din aluminiu.

Mărimi de ambalaj: 1 flacon, 10 flacoane și ambalaje multiple care conțin 12 flacoane (12 cutii a câte 1 flacon).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Precauții generale

Fiecare flacon este destinat unei singure utilizări.

Pentru prepararea soluției perfuzabile se va respecta tehnica aseptică.

Instrucțiuni de reconstituire

Conținutul fiecărui flacon din numărul necesar de flacoane se va reconstitui cu 5 ml de apă pentru preparate injectabile sau cu 5 ml soluție de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile și se va omogeniza ușor prin rotire, până la dizolvarea completă a pulberii. Se evită agitarea sau mișcările rapide, deoarece pot provoca formarea de spumă.

După reconstituire, Xerava devine o soluție limpede, de culoare de la galben deschis la portocaliu. Soluția nu se va utiliza dacă se observă prezența de particule sau dacă este tulbure.

Prepararea soluției perfuzabile

În vederea administrării, soluția reconstituită trebuie diluată suplimentar, folosind soluție de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile. Volumul calculat al soluției reconstituite trebuie adăugat în punga pentru administrarea în perfuzie până la concentrația țintă de 0,3 mg/ml, în intervalul de valori cuprinse între 0,2 și 0,6 mg/ml. Vezi exemple de calcul în tabelul 4.

Se întoarce ușor punga pentru a omogeniza soluția.

Tabelul 4 Exemplu de calcul pentru valori ale greutateii între 40 kg și 200 kg¹

Greutatea corporală a pacientului (kg)	Doza totală (mg)	Număr de flacoane necesare care trebuie reconstituite	Volum total care trebuie diluat (ml)	Dimensiune recomandată a pungii pentru perfuzare
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 Doza exactă se calculează în funcție de greutatea pacientului.

Pentru pacienți cu greutatea între **≥ 40 kg – 49 kg:**

Se calculează volumul necesar de soluție reconstituită pe baza greutateii pacientului și se injectează într-o pungă de perfuzare de 100 ml.

Pentru pacienți cu greutatea între **50 kg – 100 kg:**

Se calculează volumul necesar de soluție reconstituită pe baza greutateii pacientului și se injectează într-o pungă de perfuzare de 250 ml.

Pentru pacienți cu greutatea **> 100 kg:**

Se calculează volumul necesar de soluție reconstituită pe baza greutateii pacientului și se injectează într-o pungă de perfuzare de 500 ml.

Administrare în perfuzie

Înainte de administrare, soluția pregătită pentru utilizare trebuie inspectată vizual pentru a depista prezența particulelor.
Soluțiile reconstituite și diluate care conțin particule sau care au un aspect tulbure trebuie aruncate.

După diluare, Xerava se administrează numai în perfuzie intravenoasă pe durata unui interval de aproximativ 1 oră.

Soluția reconstituită și diluată trebuie administrată numai sub formă de perfuzie intravenoasă. Nu se va administra în bolus intravenos.

Dacă se utilizează aceeași linie intravenoasă pentru perfuzarea consecutivă a mai multor medicamente diferite, aceasta trebuie spălată înainte și după perfuzare cu soluție de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 septembrie 2018
Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Xerava 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă:

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

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

Xerava 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă:

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;

- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE: FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xerava 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
eravacilină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține eravacilină 50 mg,
După reconstituire, 1 ml conține eravacilină 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

manitol (E421), hidroxid de sodiu, acid clorhidric.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
pentru utilizare intravenoasă după reconstituire și diluare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A se păstra flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA TITULARULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Germania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1312/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE: AMBALAJ MULTIPLU, CONȚINE CUTIE ALBASTRĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xerava 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
eravacilină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține eravacilină 50 mg,
După reconstituire, 1 ml conține eravacilină 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

manitol (E421), hidroxid de sodiu, acid clorhidric.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Ambalaj multiplu: 12 (12x1) flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
pentru utilizare intravenoasă după reconstituire și diluare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A se păstra flaconul în cutia interioară, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA TITULARULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1312/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE: AMBALAJ MULTIPLU, NU CONȚINE CUTIE ALBASTRĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xerava 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
eravaciclina

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține eravaciclina 50 mg,
După reconstituire, 1 ml conține eravaciclina 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

manitol (E421), hidroxid de sodiu, acid clorhidric.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon. Component al unui ambalaj multiplu, nu poate fi vândut separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
pentru utilizare intravenoasă după reconstituire și diluare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A se păstra flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA TITULARULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Germania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1312/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Xerava 50 mg pulbere pentru concentrat
eravaciclina
i.v. după reconstituire și diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE: FLACON, 10 FLACOANE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xerava 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
eravacilină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține eravacilină 100 mg,
După reconstituire, 1 ml conține eravacilină 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

manitol (E421), hidroxid de sodiu, acid clorhidric.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon
10 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
pentru utilizare intravenoasă după reconstituire și diluare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A se păstra flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA TITULARULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Germania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1312/003 1 flacon
EU/1/18/1312/005 10 flacoane

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE: AMBALAJ MULTIPLU, CONȚINE CUTIE ALBASTRĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xerava 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
eravacilină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține eravacilină 100 mg,
După reconstituire, 1 ml conține eravacilină 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

manitol (E421), hidroxid de sodiu, acid clorhidric.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Ambalaj multiplu: 12 (12 x 1) flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
pentru utilizare intravenoasă după reconstituire și diluare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A se păstra flaconul în cutia interioară, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA TITULARULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1312/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE: AMBALAJ MULTIPLU, NU CONȚINE CUTIE ALBASTRĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xerava 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
eravacilină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține eravacilină 100 mg,
După reconstituire, 1 ml conține eravacilină 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

manitol (E421), hidroxid de sodiu, acid clorhidric.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon. Component al unui ambalaj multiplu, nu poate fi vândut separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
pentru utilizare intravenoasă după reconstituire și diluare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A se păstra flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA TITULARULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Germania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1312/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Xerava 100 mg pulbere pentru concentrat
eravaciclina
i.v. după reconstituire și diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Xerava 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă eravacilină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să vi se administreze acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Xerava și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Xerava
3. Cum vi se va administra Xerava
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xerava
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Xerava și pentru ce se utilizează

Ce este Xerava

Xerava este un medicament antibiotic ce conține substanța activă eravacilină. Aparține unui grup de antibiotice denumit „tetraciline“ care acționează prin împiedicarea creșterii anumitor bacterii care provoacă infecții.

Pentru ce se utilizează Xerava

Xerava se utilizează pentru tratamentul adulților care prezintă o infecție complicată în abdomen.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Xerava

Nu trebuie să vi se administreze Xerava

- dacă sunteți alergic la eravacilină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți alergic la orice antibiotic din clasa tetracinelor (de exemplu, minociclină și doxiciclină), deoarece este posibil să fiți alergic la eravacilină.

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a vi se administra Xerava dacă aveți îngrijorări cu privire la oricare dintre următoarele:

Reacții anafilactice

Reacțiile anafilactice (alergice) au fost raportate în legătură cu alte antibiotice din clasa tetracinelor. Acestea pot apărea brusc și pot chiar să pună în pericol viața. **Solicitați imediat asistență medicală** în cazul în care bănuiți că aveți o reacție anafilactică în timpul tratamentului cu Xerava. Simptomele la care trebuie să fiți atent includ erupție pe piele, umflare a feței, senzație de amețeală sau leșin, senzație

de presiune în piept, dificultăți la respirație, bătăi rapide ale inimii sau pierdere a conștienței (vezi și pct. 4).

Diaree

Înainte de a vi se administra Xerava, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți diaree. Dacă aveți diaree în timpul sau după tratament, **spuneți imediat medicului dumneavoastră**. Nu luați niciun medicament pentru tratamentul diareii decât după ce discutați cu medicul dumneavoastră (vezi și pct. 4).

Reacții la locul perfuziei

Xerava se administrează sub formă de perfuzie (picurare) direct în venă. **Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale** dacă observați oricare dintre următoarele la locul administrării perfuziei, în timpul sau după administrarea tratamentului: înroșire a pielii, erupție pe piele, inflamație sau durere sau sensibilitate.

Apariția unei noi infecții

Deși Xerava are acțiune împotriva anumitor bacterii, creșterea altor bacterii și fungi poate continua. Aceasta este denumită „creștere excesivă” sau „suprainfecție”. Medicul dumneavoastră vă va supraveghea atent pentru a depista apariția altor infecții sau va opri tratamentul cu Xerava și vă va administra alt tratament, dacă este necesar.

Pancreatită

Durerea insuportabilă în abdomen și la nivelul spatelui însoțită de febră poate fi semn care indică apariția unei inflamații a pancreasului. Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre aceste reacții adverse în timpul tratamentului cu Xerava.

Probleme cu ficatul

Adresați-vă medicului dumneavoastră în cazul în care aveți probleme cu ficatul sau dacă sunteți supraponderal, mai ales dacă sunteți tratat în același timp cu itraconazol (medicament pentru tratamentul infecțiilor provocate de fungi), ritonavir (medicament utilizat pentru tratamentul infecțiilor virale) sau cu claritromicină (antibiotic), pentru ca medicul dumneavoastră să vă poată urmări pentru a depista reacțiile adverse.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu a fost studiat suficient la aceste populații de pacienți. Xerava nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 8 ani, deoarece poate provoca efecte permanente asupra dinților acestora, cum ar fi modificări ale culorii.

Xerava împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente inclusiv rifampicină și claritromicină (antibiotice), fenobarbital, carbamazepină și fenitoină (utilizată pentru tratamentul epilepsiei), sunătoare (un remediu din plante utilizat pentru tratamentul depresiei și anxietății), itraconazol (un medicament pentru tratamentul infecțiilor provocate de fungi), ritonavir, atazanavir, lopinavir și saquinavir (medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor virale) și ciclosporină (un medicament utilizat pentru a reduce activitatea sistemului imunitar).

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament. Xerava nu este recomandat pentru utilizare în timpul sarcinii deoarece poate:

- provoca pete permanente pe dinții copilului dumneavoastră nenăscut
- întârzia formarea normală a oaselor copilului dumneavoastră nenăscut.

Nu se știe dacă Xerava trece în laptele matern. Utilizarea pe termen lung a altor antibiotice similare de către mamele care alăptează poate provoca apariția unor pete permanente pe dinții copilului. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a vă alăpta copilul.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Xerava vă poate influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje în condiții de siguranță. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă vă simțiți amețit, confuz sau nesigur după ce vi se administrează acest medicament.

3. Cum vi se va administra Xerava

Xerava vă va fi administrat de către un medic sau de către o asistentă medicală.

Doza recomandată pentru adulți se bazează pe greutatea corporală și este de 1 mg/kg, administrată la interval de 12 ore.

Medicul dumneavoastră poate crește doza care vi se administrează (1,5 mg/kg la interval de 12 ore) în cazul în care luați alte medicamente, inclusiv rifampicină, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină sau sunătoare.

Doza vă va fi administrată prin picurare direct în venă (intravenos) timp de aproximativ 1 oră.

Un ciclu de tratament durează de obicei între 4 și 14 zile. Medicul dumneavoastră va decide care este durata tratamentului în cazul dumneavoastră.

Dacă vi se administrează mai mult Xerava decât trebuie

Xerava vă va fi administrat în spital de către un medic sau de către o asistentă medicală. Prin urmare, este puțin probabil să vi se administreze o doză prea mare. Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale în cazul în care aveți îngrijorări că vi s-a administrat o doză prea mare de Xerava.

Dacă nu vi se administrează o doză de Xerava

Xerava vă va fi administrat în spital de către un medic sau de către o asistentă medicală. Prin urmare, este puțin probabil să nu vi se administreze o doză. Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale în cazul în care aveți îngrijorări că este posibil să nu fi primit o doză.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Solicitați urgent asistență medicală în cazul în care considerați că aveți o reacție anafilactică sau prezentați oricare dintre următoarele simptome pe durata tratamentului cu Xerava:

- erupție pe piele
- umflare la nivelul feței
- senzație de amețală sau leșin
- senzație de presiune în piept
- dificultăți la respirație
- bătăi rapide ale inimii
- pierdere a conștienței

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți diaree în timpul tratamentului sau după tratament. Nu luați niciun medicament pentru tratamentul diareii decât după ce discutați cu medicul dumneavoastră.

Alte reacții adverse pot include:

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- Greață
- Vărsături
- Inflamație și durere provocate de apariția unor cheaguri de sânge la locul injectării (tromboflebită)
- Inflamație a unei vene, care provoacă durere și umflare (flebită)
- Înroșire sau umflare la locul injectiei

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100):

- Diaree
- Reacții alergice
- Inflamație a pancreasului, care provoacă dureri grave la nivelul abdomenului sau spatelui (pancreatită)
- Erupție pe piele
- Amețeli
- Cefalee
- Transpirație excesivă
- Rezultate anormale ale analizelor de sânge care verifică funcția ficatului

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți oricare dintre aceste reacții adverse.

Alte antibiotice din clasa tetraciclinelor

Alte reacții adverse au fost raportate în legătură cu alte antibiotice din clasa tetraciclinelor, inclusiv minociclină și doxiciclină. Acestea includ sensibilitate provocată de lumină, durere de cap, probleme de vedere sau rezultate anormale ale analizelor de sânge. Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre acestea în timpul tratamentului cu Xerava.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Xerava

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A se păstra flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

După ce pulberea a fost pregătită în soluție și diluată pentru a fi utilizată, trebuie să vă fie administrată imediat. În caz contrar, poate fi păstrată la temperatura camerei și utilizată în interval de 12 ore.

După reconstituire, Xerava devine o soluție limpede, de culoare de la galben deschis la portocaliu. Soluția nu se va utiliza dacă se observă prezența de particule sau dacă este tulbure.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Xerava

- Substanța activă este eravaciclina. Fiecare flacon conține eravaciclina 50 mg.
- Celelalte componente sunt manitol (E421), acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) și hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).

Cum arată Xerava și conținutul ambalajului

Xerava se prezintă sub formă de aglomerat de culoare galben deschis până la galben închis ambalat într-un flacon din sticlă de 10 ml. Pulberea pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat) se reconstituie în flacon folosind 5 ml de apă pentru preparate injectabile. Soluția reconstituită se extrage din flacon și se adaugă într-o pungă de perfuzie cu soluție de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile în spital.

Xerava este disponibil în ambalaje care conțin 1 flacon sau în ambalaje multiple care conțin 12 cutii, fiecare cutie conținând 1 flacon.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Germania

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Observație importantă: Citiți Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) înainte de prescriere.

Xerava trebuie reconstituit cu apă pentru preparate injectabile și diluat suplimentar folosind soluție de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile.

Xerava nu trebuie amestecat cu alte medicamente. Dacă se utilizează aceeași linie intravenoasă pentru perfuzarea consecutivă a unor medicamente diferite, aceasta trebuie spălată înainte și după perfuzare cu soluție de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile.

Doza se calculează în funcție de greutatea corporală a pacientului - 1 mg/kg.

Instrucțiuni de reconstituire

Pentru prepararea soluției perfuzabile, se va respecta tehnica aseptică. Fiecare flacon se reconstituie cu 5 ml de apă pentru preparate injectabile și se omogenizează ușor prin rotire până la dizolvarea completă a pulberii. Se evită agitarea sau mișcările rapide deoarece pot provoca formarea de spumă.

După reconstituire, Xerava devine o soluție limpede, de culoare de la galben deschis la portocaliu. Soluția nu se va utiliza dacă se observă prezența de particule sau dacă este turbure.

Prepararea soluției perfuzabile

În vederea administrării, soluția reconstituită trebuie diluată suplimentar folosind soluție de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile. Volumul calculat al soluției reconstituite trebuie adăugat în punga pentru administrarea în perfuzie până la concentrația țintă de 0,3 mg/ml, în intervalul de valori cuprinse între 0,2 și 0,6 mg/ml. Vezi exemple de calcul în tabelul 1.

Se întoarce ușor punga pentru a omogeniza soluția.

Tabelul 1 Exemplu de calcul pentru valori ale greutății între 40 kg și 200 kg¹

Greutatea corporală a pacientului (kg)	Doza totală (mg)	Număr de flacoane care trebuie reconstituite	Volum total care trebuie diluat (ml)	Dimensiune recomandată a pungii pentru perfuzare
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 Doza exactă se calculează în funcție de greutatea pacientului.

Pentru pacienți cu greutatea între **≥ 40 kg – 49 kg:**

Se calculează volumul necesar de soluție reconstituită pe baza greutății pacientului și se injectează într-o pungă de perfuzare de 100 ml.

Pentru pacienți cu greutatea între **50 kg – 100 kg:**

Se calculează volumul necesar de soluție reconstituită pe baza greutății pacientului și se injectează într-o pungă de perfuzare de 250 ml.

Pentru pacienți cu greutatea **>100 kg:**

Se calculează volumul necesar de soluție reconstituită pe baza greutății pacientului și se injectează într-o pungă de perfuzare de 500 ml.

Administrare în perfuzie

Înainte de administrare, soluția perfuzabilă trebuie inspectată vizual pentru a depista prezența particulelor.

Soluțiile reconstituite și diluate care conțin particule sau care au un aspect turbid trebuie aruncate.

După diluare, Xerava se administrează numai în perfuzie intravenoasă pe durata unui interval de aproximativ 1 oră. Schema de administrare recomandată pentru Xerava este de 1 mg/kg la interval de 12 ore timp de 4-14 zile.

Soluția reconstituită și diluată trebuie administrată numai sub formă de perfuzie intravenoasă. Nu se va administra în bolus intravenos.

Pentru unică folosință, soluția neutilizată se aruncă.

Prospect: Informații pentru pacient

Xerava 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă eravacilină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să vi se administreze acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Xerava și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Xerava
3. Cum vi se va administra Xerava
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xerava
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Xerava și pentru ce se utilizează

Ce este Xerava

Xerava este un medicament antibiotic ce conține substanța activă eravacilină. Aparține unui grup de antibiotice denumit „tetraciline“ care acționează prin împiedicarea creșterii anumitor bacterii care provoacă infecții.

Pentru ce se utilizează Xerava

Xerava se utilizează pentru tratamentul adulților care prezintă o infecție complicată în abdomen.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Xerava

Nu trebuie să vi se administreze Xerava

- dacă sunteți alergic la eravacilină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă sunteți alergic la orice antibiotic din clasa tetracicinelor (de exemplu, minociclină și doxiciclină), deoarece este posibil să fiți alergic la eravacilină.

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a vi se administra Xerava dacă aveți îngrijorări cu privire la oricare dintre următoarele:

Reacții anafilactice

Reacțiile anafilactice (alergice) au fost raportate în legătură cu alte antibiotice din clasa tetracicinelor. Acestea pot apărea brusc și pot chiar să pună în pericol viața. **Solicitați imediat asistență medicală** în cazul în care bănuiți că aveți o reacție anafilactică în timpul tratamentului cu Xerava. Simptomele la care trebuie să fiți atent includ erupție pe piele, umflare a feței, senzație de amețeală sau leșin, senzație

de presiune în piept, dificultăți la respirație, bătăi rapide ale inimii sau pierdere a conștienței (vezi și pct. 4).

Diaree

Înainte de a vi se administra Xerava, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți diaree. Dacă aveți diaree în timpul sau după tratament, **spuneți imediat medicului dumneavoastră**. Nu luați niciun medicament pentru tratamentul diareii decât după ce discutați cu medicul dumneavoastră (vezi și pct. 4).

Reacții la locul perfuziei

Xerava se administrează sub formă de perfuzie (picurare) direct în venă. **Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale** dacă observați oricare dintre următoarele la locul administrării perfuziei, în timpul sau după administrarea tratamentului: înroșire a pielii, erupție pe piele, inflamație sau durere sau sensibilitate.

Apariția unei noi infecții

Deși Xerava are acțiune împotriva anumitor bacterii, creșterea altor bacterii și fungi poate continua. Aceasta este denumită „creștere excesivă“ sau „suprainfecție“. Medicul dumneavoastră vă va supraveghea atent pentru a depista apariția altor infecții sau va opri tratamentul cu Xerava și vă va administra alt tratament, dacă este necesar.

Pancreatită

Durerea insuportabilă în abdomen și la nivelul spatelui însoțită de febră poate fi semn care indică apariția unei inflamații a pancreasului. Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre aceste reacții adverse în timpul tratamentului cu Xerava.

Probleme cu ficatul

Adresați-vă medicului dumneavoastră în cazul în care aveți probleme cu ficatul sau dacă sunteți supraponderal, mai ales dacă sunteți tratat în același timp cu itraconazol (medicament pentru tratamentul infecțiilor provocate de fungi), ritonavir (medicament utilizat pentru tratamentul infecțiilor virale) sau cu claritromicină (antibiotic), pentru ca medicul dumneavoastră să vă poată urmări pentru a depista reacțiile adverse.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu a fost studiat suficient la aceste populații de pacienți. Xerava nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 8 ani, deoarece poate provoca efecte permanente asupra dinților acestora, cum ar fi modificări ale culorii.

Xerava împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente inclusiv rifampicină și claritromicină (antibiotice), fenobarbital, carbamazepină și fenitoină (utilizată pentru tratamentul epilepsiei), sunătoare (un remediu din plante utilizat pentru tratamentul depresiei și anxietății), itraconazol (un medicament pentru tratamentul infecțiilor provocate de fungi), ritonavir, atazanavir, lopinavir și saquinavir (medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor virale) și ciclosporină (un medicament utilizat pentru a reduce activitatea sistemului imunitar).

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament. Xerava nu este recomandat pentru utilizare în timpul sarcinii deoarece poate:

- provoca pete permanente pe dinții copilului dumneavoastră nenăscut
- întârzia formarea normală a oaselor copilului dumneavoastră nenăscut.

Nu se știe dacă Xerava trece în laptele matern. Utilizarea pe termen lung a altor antibiotice similare de către mamele care alăptează poate provoca apariția unor pete permanente pe dinții copilului. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a vă alăpta copilul.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Xerava vă poate influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje în condiții de siguranță. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă vă simțiți amețit, confuz sau nesigur după ce vi se administrează acest medicament.

3. Cum vi se va administra Xerava

Xerava vă va fi administrat de către un medic sau de către o asistentă medicală.

Doza recomandată pentru adulți se bazează pe greutatea corporală și este de 1 mg/kg, administrată la interval de 12 ore.

Medicul dumneavoastră poate crește doza care vi se administrează (1,5 mg/kg la interval de 12 ore) în cazul în care luați alte medicamente, inclusiv rifampicină, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină sau sunătoare.

Doza vă va fi administrată prin picurare direct în venă (intravenos) timp de aproximativ 1 oră.

Un ciclu de tratament durează de obicei între 4 și 14 zile. Medicul dumneavoastră va decide care este durata tratamentului în cazul dumneavoastră.

Dacă vi se administrează mai mult Xerava decât trebuie

Xerava vă va fi administrat în spital de către un medic sau de către o asistentă medicală. Prin urmare, este puțin probabil să vi se administreze o doză prea mare. Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale în cazul în care aveți îngrijorări că vi s-a administrat o doză prea mare de Xerava.

Dacă nu vi se administrează o doză de Xerava

Xerava vă va fi administrat în spital de către un medic sau de către o asistentă medicală. Prin urmare, este puțin probabil să nu vi se administreze o doză. Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale în cazul în care aveți îngrijorări că este posibil să nu fi primit o doză.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Solicitați urgent asistență medicală în cazul în care considerați că aveți o reacție anafilactică sau prezentați oricare dintre următoarele simptome pe durata tratamentului cu Xerava:

- erupție pe piele
- umflare la nivelul feței
- senzație de amețală sau leșin
- senzație de presiune în piept
- dificultăți la respirație
- bătăi rapide ale inimii
- pierdere a conștienței

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți diaree în timpul tratamentului sau după tratament. Nu luați niciun medicament pentru tratamentul diareei decât după ce discutați cu medicul dumneavoastră.

Alte reacții adverse pot include:

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- Greață
- Vărsături
- Inflamație și durere provocate de apariția unor cheaguri de sânge la locul injectării (tromboflebită)
- Inflamație a unei vene, care provoacă durere și umflare (flebită)
- Înroșire sau umflare la locul injectiei

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100):

- Diaree
- Reacții alergice
- Inflamație a pancreasului, care provoacă dureri grave la nivelul abdomenului sau spatelui (pancreatită)
- Erupție pe piele
- Amețeli
- Cefalee
- Transpirație excesivă
- Rezultate anormale ale analizelor de sânge care verifică funcția ficatului

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți oricare dintre aceste reacții adverse.

Alte antibiotice din clasa tetraciclinelor

Alte reacții adverse au fost raportate în legătură cu alte antibiotice din clasa tetraciclinelor, inclusiv minociclină și doxiciclină. Acestea includ sensibilitate provocată de lumină, durere de cap, probleme de vedere sau rezultate anormale ale analizelor de sânge. Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre acestea în timpul tratamentului cu Xerava.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Xerava

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A se păstra flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

După ce pulberea a fost pregătită în soluție și diluată pentru a fi utilizată, trebuie să vă fie administrată imediat. În caz contrar, poate fi păstrată la temperatura camerei și utilizată în interval de 12 ore.

După reconstituire, Xerava devine o soluție limpede, de culoare de la galben deschis la portocaliu. Soluția nu se va utiliza dacă se observă prezența de particule sau dacă este tulbure.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Xerava

- Substanța activă este eravaciclina. Fiecare flacon conține eravaciclina 100 mg.
- Celelalte componente sunt manitol (E421), acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) și hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).

Cum arată Xerava și conținutul ambalajului

Xerava se prezintă sub formă de aglomerat de culoare galben deschis până la galben închis ambalat într-un flacon din sticlă de 10 ml. Pulberea pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat) se reconstituie în flacon folosind 5 ml de apă pentru preparate injectabile sau cu 5 ml de soluție de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile. Soluția reconstituită se extrage din flacon și se adaugă într-o pungă de perfuzie cu soluție de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile în spital.

Xerava este disponibil în ambalaje care conțin 1 flacon, 10 flacoane sau în ambalaje multiple care conțin 12 cutii, fiecare cutie conținând 1 flacon.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Germania

Fabricantul

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

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Observație importantă: Citiți Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) înainte de prescriere.

Xerava trebuie reconstituit cu apă pentru preparate injectabile sau cu soluție de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile și diluat suplimentar folosind soluție de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile.

Xerava nu trebuie amestecat cu alte medicamente. Dacă se utilizează aceeași linie intravenoasă pentru perfuzarea consecutivă a unor medicamente diferite, aceasta trebuie spălată înainte și după perfuzare cu soluție de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile.

Doza se calculează în funcție de greutatea corporală a pacientului - 1 mg/kg.

Instrucțiuni de reconstituire

Pentru prepararea soluției perfuzabile, se va respecta tehnica aseptică. Fiecare flacon se reconstituie cu 5 ml de apă pentru preparate injectabile sau cu 5 ml de soluție de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile și se omogenizează ușor prin rotire până la dizolvarea completă a pulberii. Se evită agitare sau mișcările rapide deoarece pot provoca formarea de spumă.

După reconstituire, Xerava devine o soluție limpede, de culoare de la galben deschis la portocaliu. Soluția nu se va utiliza dacă se observă prezența de particule sau dacă este turbure.

Prepararea soluției perfuzabile

În vederea administrării, soluția reconstituită trebuie diluată suplimentar folosind soluție de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile. Volumul calculat al soluției reconstituite trebuie adăugat în punga pentru administrarea în perfuzie până la concentrația țintă de 0,3 mg/ml, în intervalul de valori cuprinse între 0,2 și 0,6 mg/ml. Vezi exemple de calcul în tabelul 1.

Se întoarce ușor punga pentru a omogeniza soluția.

Tabelul 1 Exemplu de calcul pentru valori ale greutății între 40 kg și 200 kg¹

Greutatea corporală a pacientului (kg)	Doza totală (mg)	Număr de flacoane care trebuie reconstituite	Volum total care trebuie diluat (ml)	Dimensiune recomandată a pungii pentru perfuzare
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 Doza exactă se calculează în funcție de greutatea pacientului.

Pentru pacienți cu greutatea între ≥ 40 kg – 49 kg:

Se calculează volumul necesar de soluție reconstituită pe baza greutății pacientului și se injectează într-o pungă de perfuzare de 100 ml.

Pentru pacienți cu greutatea între 50 kg – 100 kg:

Se calculează volumul necesar de soluție reconstituită pe baza greutății pacientului și se injectează într-o pungă de perfuzare de 250 ml.

Pentru pacienți cu greutatea > **100 kg**:

Se calculează volumul necesar de soluție reconstituită pe baza greutății pacientului și se injectează într-o pungă de perfuzare de 500 ml.

Administrare în perfuzie

Înainte de administrare, soluția perfuzabilă trebuie inspectată vizual pentru a depista prezența particulelor.

Soluțiile reconstituite și diluate care conțin particule sau care au un aspect tulbure trebuie aruncate.

După diluare, Xerava se administrează numai în perfuzie intravenoasă pe durata unui interval de aproximativ 1 oră. Schema de administrare recomandată pentru Xerava este de 1 mg/kg la interval de 12 ore timp de 4-14 zile.

Soluția reconstituită și diluată trebuie administrată numai sub formă de perfuzie intravenoasă. Nu se va administra în bolus intravenos.

Pentru unică folosință, soluția neutilizată se aruncă.