

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xerava 50 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab 50 mg eravatsükliini.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks ml lahust 10 mg eravatsükliini.

Pärast täiendavat lahendamist sisaldab üks ml lahust 0,3 mg eravatsükliini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

Helekollane kuni tumekollane paakunud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Xerava on näidustatud tuisistunud intraabdominaalinfektsioonide raviks täiskasvanutel (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Antibakteriaalsete ravimite kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav manustamisrežiim on 1 mg/kg eravatsükliini iga 12 tunni tagant 4...14 päeva jooksul.

Tugevad CYP3A4 indutseerijad

Patsientidele, kes manustavad tugevaid CYP3A4 indutseerijaid, on soovitatav manustamisrežiim 1,5 mg/kg eravatsükliini iga 12 tunni tagant 4...14 päeva jooksul (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Eakad (≥ 65 -aastased)

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel või hemodialüüsi saavatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Eravatsükliini võib manustada sõltumata hemodialüüsi ajast (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.2).

Lapsed

Xerava ohutus ja efektiivsus lastel ning noorukitel vanuses kuni 18- aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad. Xeravat ei tohi kasutada alla 8-aastastel lastel, sest võib põhjustada hammaste värvimuutust (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Manustamisviis

Intravenoosne.

Xeravat manustatakse üksnes intravenoosse infusiooniga ligikaudu 1 tunni jooksul (vt lõik 4.4).

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Ülitundlikkus tetratsükliini klassi antibiootikumide suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Anafülaktilised reaktsioonid

Võimalikud on rasked ja mõnikord surmavad ülitundlikkusreaktsioonid ning neist on teatatud seoses teiste tetratsükliini klassi antibiootikumidega (vt lõik 4.3). Ülitundlikkusreaktsioonide korral tuleb ravi eravatsükliiniga otsekohe lõpetada ja alustada asjakohast erakorralist ravi.

Clostridioides difficile põhjustatud kõhulahtisus

Seoses peaaegu kõigi antibiootikumide kasutamisega on teatatud antibiootikumidega seotud koliidist ja pseudomembranoosest koliidist, mis seisundid võivad olla kerged kuni eluohtlikud. Selle diagnoosiga on oluline arvestada patsientide korral, kellel tekib eravatsükliini manustamise ajal või järel kõhulahtisus (vt lõik 4.8). Sellistel asjaoludel tuleb kaalutleda eravatsükliini manustamise lõpetamist ja toetavaid meetmeid koos *Clostridioides difficile* vastase eriraviga. Peristaltikat pärssivaid ravimeid ei tohi anda.

Infusioonikoha reaktsioonid

Eravatsükliini manustatakse intravenoosse infusiooniga ligikaudu 1 tunni jooksul, et minimeerida infusioonikoha reaktsioonide riski. Intravenoosse eravatsükliini kliinilistes uuringutes on täheldatud infusioonikoha erüteemi, valu/valulikkust, flebiiti ja tromboflebiiti (vt lõik 4.8). Raskete reaktsioonide korral tuleb ravi eravatsükliiniga katkestada, kuni on loodud uus intravenoosse manustamise koht. Infusioonikoha reaktsioonide tekkimise ja raskuse vähendamise lisameetmed on muu hulgas eravatsükliini infusiooni kiiruse ja/või kontsentratsiooni vähendamine.

Mittetundlikud mikroorganismid

Pikaajalise kasutamise tulemusel võivad hakata vohama mittetundlikud mikroorganismid, sh seened. Kui ravi ajal tekib superinfektsioon, võib olla vaja ravi katkestada. Kasutusele tuleb võtta muud asjakohased meetmed ja mõelda alternatiivsele antimikroobsele ravile kooskõlas olemasolevate ravijuhenditega.

Pankreatiit

Eravatsükliini korral on teatatud pankreatiidi tekkest ning mõnikord on see olnud raske (vt lõik 4.8). Pankreatiidi kahtluse korral tuleb ravi eravatsükliiniga katkestada.

Lapsed

Xeravat ei tohi kasutada hammaste arenemise ajal (raseduse 2. ja 3. trimestril ning alla 8-aastastel lastel), sest võib põhjustada püsivat hammaste värvuse muutust (kollakas-hallikas-pruunikaks) (vt lõigud 4.2 ja 4.6).

Samaaegne kasutamine koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega

Ravimid, mis indutseerivad CYP3A4 teket, suurendavad eeldatavalt eravatsükliini metabolismi kiirust ja ulatust. CYP3A4 indutseerijate toime on aegsõltuv ja manustamise järel võib maksimaalse toime tekkimiseni kuluda vähemalt 2 nädalat. Vastupidisel juhul, ravi katkestamisel, võib CYP3A4 induktsiooni vähenemiseni kuluda vähemalt 2 nädalat. Manustamine koos tugeva CYP3A4 indutseerijaga (nt fenobarbitaal, rifampitsiin, karbamasepiin, fenütoiin, naistepuna) vähendab eeldatavalt eravatsükliini toimet (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Raske maksakahjustusega patsiendid

Raske maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' C-klass) võib toimeaine süsteemne saadavus olla suurenenud. Neid patsiente tuleb seega kõrvaltoimete osas jälgida (vt lõik 4.8), eriti kui nad on rasvunud ja/või ravitakse neid lisaks tugevate CYP3A inhibiitoritega, mis võivad süsteemset saadavust täiendavalt suurendada (vt lõigud 4.5 ja 5.2). Neil juhtudel ei saa annustamissoovitusi anda.

Kliiniliste andmete piirangud

Tüsistunud intraabdominaalinfektsioonide (*complicated intra-abdominal infections*, cIAI) kliinilistes uuringutes ei olnud immuunpuudulikkusega patsiente ning enamikul patsientidest (80%) olid APACHE II skoorid uuringu alguses < 10; 5,4% patsientidest oli uuringu alguses kaasuv baktereemia; 34% patsientidest oli tüsistunud pimesoolepõletik.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite võime mõjutada eravatsükliini farmakokineetikat

Tugeva CYP 3A4/3A5 indutseerija rifampitsiini samaaegne manustamine mõjutas eravatsükliini farmakokineetikat, vähendades süsteemset saadavust ligikaudu 32% võrra ja suurendades kliirensit ligikaudu 54% võrra. Manustamisel koos rifampitsiini või teiste tugevate CYP3A indutseerijatega (nt fenobarbitaal, karbamasepiin, fenütoiin ja naistepuna) tuleb eravatsükliini annust suurendada ligikaudu 50% võrra (1,5 mg/kg intravenoosselt 12 h järel) (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Tugeva CYP3A inhibiitori itrakonasooli samaaegne manustamine mõjutas eravatsükliini farmakokineetikat, suurendades C_{max} -väärtust ligikaudu 5% võrra ja AUC_{0-24} ligikaudu 23% võrra ning vähendades kliirensit. Suurenenud süsteemne saadavus ei ole tõenäoliselt kliiniliselt oluline, seega ei ole annust kohandada vaja, kui eravatsükliini manustatakse koos CYP3A inhibiitoritega. Samas tuleb jälgida kõrvaltoimete osas patsiente, kellele manustatakse tugevaid CYP3A inhibiitoreid (nt ritonaviiri, itrakonasooli, klaritomütsiini) koos muude teguritega, mis võivad suurendada süsteemset saadavust (nt raske maksakahjustus ja/või rasvumine) (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

In vitro on tõestatud, et eravatsükliin on transporterite P-gp, OATP1B1 ja OATP1B3 substraat. Välistada ei saa ravimitevahelist toimet *in vivo* ning eravatsükliini ja teiste neid transportereid inhibeerivate ravimite (nt OATP1B1/13 inhibiitorid; atasanaviir, tsüklosporiin, lopinaviir ja sakvinaaviir) koosmanustamine võib suurendada eravatsükliini plasmakontsentratsiooni.

Teiste ravimite võime mõjutada eravatsükliini farmakokineetikat

In vitro ei ole eravatsükliin ja selle metaboliidid CYP ensüümide või transportvalkude inhibeerijad ega indutseerijad (vt lõik 5.2). Koostoime ravimitega, mis on nende ensüümide või transporterite substraadid, on seega ebatõenäoline.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Eravatsükliini kasutamise kohta rasedatel on andmed piiratud. Loomkatsed on tõestanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Nagu ka teised tetratsükliini klassi antibiootikumid, võib eravatsükliin tekitada püsivaid hambadefekte (värvuse muutust ja hambavaaba defekte) ning ravimiga üsasiseselt 2. ja 3. rasedustrimestril kokku puutunud loodetel hilenud luustumist kudedesse akumulierumise ja suure kaltsiumivahetuse ning kaltsiumi kelaatkomplekside tekkimise tõttu (vt lõigud 4.4 ja 5.3). Xeravat ei tohi kasutada raseduse ajal, v.a kui eravatsükliinravi on vaja naise kliinilise seisundi tõttu.

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad eravatsükliini manustamise ajal vältima rasestumist.

Imetamine

Ei ole teada, kas eravatsükliin ja selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Loomkatsetes on tõestatud eravatsükliini ja selle metaboliitide eritumist rinnapiima (vt lõik 5.3).

Teiste tetratsükliinide pikaajalisel kasutamisel imetamise ajal võib imik omastada ravimit olulises koguses, mis ei ole soovitatav rinnaga toidetava imiku hammaste värvuse muutumise ning luustumisprotsesside aeglustumise riski tõttu.

Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine Xeravaga tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Puuduvad andmed eravatsükliini mõju kohta inimese fertiilsusele. Eravatsükliin mõjutas kliiniliselt oluliste annuste korral isastel rottidel paaritumist ja viljakust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Eravatsükliin võib mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Eravatsükliini kasutamise ajal võib esineda peapööritust (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes oli kõige sagedam kõrvaltoime eravatsükliiniga ravitud cIAI-ga patsientidel (n=567) iiveldus (3,0%), oksendamine (1,9%), infusioonikoha flebiit (1,9%), flebiit (1,4%), infusioonikoha tromboos (0,9%), kõhulahtisus (0,7%), veresoone punktsioonikoha erüteem (0,5%), hüperhidroos, tromboflebiit, infusioonikoha hüpesteesia (0,3%) ja peavalu (0,3%), mille raskus oli üldiselt kerge või mõõdukas.

Kõrvaltoimete tabel

Eravatsükliiniga seostavad kõrvaltoimed on loetletud tabelis 1. Kõrvaltoimed on liigitatud esinemissageduse ja MedDRA organsüsteemide klassifikatsiooni järgi. Sagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$). Esinemissageduse rühmades on kõrvaltoimed loetletud raskuse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Eravatsükliini kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus
Närvisüsteemi häired		Peapööritus Peavalu
Vaskulaarsed häired	Tromboflebiit ^a Flebiit ^b	
Seedetrakti häired	Iiveldus Oksendamine	Pankreatiit Kõhulahtisus
Maksa ja sapiteede häired		Aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine Alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine Hüperbilirubineemia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve Hüperhidroos
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Infusioonikoha reaktsioon ^c	

- Tromboflebiit hõlmab eelistatud terminina tromboflebiiti ja infusioonikoha tromboosi
- Flebiit hõlmab eelistatud terminina flebiiti, infusioonikoha flebiiti, pindmist flebiiti ja süstekoha flebiiti
- Infusioonikoha reaktsioon hõlmab eelistatud terminina süstekoha erüteemi, infusioonikoha hüpesteesiat, veresoone punktsioonikoha erüteemi ja veresoone punktsioonikoha valu

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infusioonikoha reaktsioonid

Eravatsükliiniga ravitud patsientidel on teatatud kergetest kuni mõõdukatest infusioonikoha reaktsioonidest, sh valust või ebamugavustundest, erüteemist ja tursesest või süstekoha põletikust, samuti pindmisest tromboflebiidist ja/või flebiidist. Infusioonikoha reaktsioone saab leevendada eravatsükliini infusioonikontsentratsiooni või infusioonikiiruse vähendamise abil.

Tetratsükliini klassi toimed

Tetratsükliini klassi kõrvaltoimed on muu hulgas valgustundlikkus, *pseudotumor cerebri* ja antianaboolne toime, mis on põhjustanud vere jääklämmastiku tõusu, asoteemiat, atsidoosi ja hüperfosfateemiat.

Kõhulahtisus

Antibiootikumi klassi kõrvaltoimed on muu hulgas pseudomembranoosne koliit ja mittetundlike organismide, sh seente vohamine (vt lõik 4.4). Kliinilistes uuringutes esines raviga seotud kõhulahtisus 0,7%-l patsientidest, kõigil juhtudel oli see kerge.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Uuringutes, kus tervetele vabatahtlikele manustati kuni 3 mg/kg eravatsükliini, täheldati soovitatud annusest suuremate annuste põhjustatud iivelduse ja oksendamise sagenemist.

Üleannustamise kahtluse korral tuleb Xerava-ravi katkestada ja patsienti kõrvaltoimete osas jälgida.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, tetratsükliidid, ATC--kood: J01AA13.

Toimemehhanism

Eravatsükliini toimemehhanism hõlmab bakteri valgusünteesi katkestamist 30S ribosomaalse alaühikuga seondumise kaudu, ennetades nii aminohappejääkide lisamist pikenevatesse peptiidahelatesse.

Eravatsükliinis olevaid C-7 ja C-9 asendusi ei ole üheski looduslikult esinevas ega poolsünteesilises tetratsükliinis ning see asenduspatter kannab mikrobioloogilist aktiivsust, sh säilitab *in vitro* tugevust grampositiivsete ja gramnegatiivsete tüvede vastu, mis ekspresseerivad tetratsükliinide suhtes spetsiifilisi resistentsusmehhanisme (st väljavoolu, mida vahendavad tet(A), tet(B) ja tet(K)); ribosomaalset kaitset, mida kodeerivad tet(M) ja tet(Q)). Eravatsükliin ei ole substraadiks *Staphylococcus aureus*'e MepA pumbale, mida on kirjeldatud resistentsusmehhanismina tigetsükliini korral. Eravatsükliini ei mõjuta ka aminoglükosiidi inaktiveerivad või modifitseerivad ensüümid.

Resistentsusmehhanism

Resistentsust eravatsükliini suhtes on täheldatud *Enterococcus*'e korral, millel on varjatud mutatsioonid rpsJ-s. Puudub sihtmärgipõhine ristresistentsus eravatsükliini ja teiste antibiootikumiklasside vahel (nt kinoloonid, penitsilliinid, tsefalosporiinid ja karbapeneemid).

Muud bakteriaalse resistentsuse mehhanismid, mis võiksid potentsiaalselt mõjutada eravatsükliini, on seotud ülesreguleeritud, mittespetsiifilise olemusliku mitme ravimi resistentsuse (*multidrug-resistant*, MDR) väljavooluga.

Tundlikkustestide piirväärtused

Euroopa antimikroobse tundlikkuse määramise komitee (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) kehtestatud minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) piirväärtused eravatsükliini jaoks on järgmised.

Tabel 2. Eravatsükliini minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni piirväärtused eri patogeeni puhul

Patogeen	MIK-piirväärtused (µg/ml)	
	Tundlikud (S ≤)	Resistentsed (R >)
<i>Escherichia coli</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25
<i>Enterococcus</i> spp.	0,125	0,125
Viridans-rühma <i>Streptococcus</i> spp.	0,125	0,125

Farmakokineetiline/farmakodünaamiline seos

On tõestatud, et plasma kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala (AUC), jagatuna eravatsükliini minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooniga (MIK) prognoosib väga hästi efektiivsust *in vitro*, kasutades kemostaadis inimese püsikontsentratsiooni, mida kinnitasid *in vivo* infektsiooni loomudelid.

Spetsiifiliste patogeeni vastane kliiniline efektiivsus

Kliinilistes uuringutes tõestati efektiivsus patogeenide vastu, mis on loetletud cIAI korral ja mis olid eravatsükliini suhtes *in vitro* väga tundlikud.

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

Antibakteriaalne toime muude asjakohaste patogeenide suhtes

In vitro andmed tõestavad, et järgmine patogeen ei ole eravatsükliini suhtes tundlik:

- *Pseudomonas aeruginosa*

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Xeravaga läbi viidud uuringute tulemused cIAI--ga laste ühe või mitme alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Eravatsükliini manustatakse intravenoosselt ja seega on selle biosaadavus 100%.

Eravatsükliini keskmised farmakokineetika parameetrid pärast ühekordseid ja mitmekordseid intravenoosseid infusioone (60 minutit) 1 mg/kg tervetele täiskasvanutele iga 12 tunni järel on tabelis 3.

Tabel 3. Eravatsükliini keskmised (% variatsioonikordaja) plasma farmakokineetika parameetrid pärast ühekordset ja mitmekordset intravenoosset manustamist tervetele täiskasvanutele

Eravatsükliini annus		Farmakokineetika parameetrid aritmeetiline keskmine (% variatsioonikordaja)			
		C _{max} (ng/ml)	t _{max} ^a (h)	AUC ₀₋₁₂ ^b (ng·h/ml)	t _{1/2} (h)
1,0 mg/kg intravenoosselt iga 12 h järel (n = 6)	1. päev	2125 (15)	1,0 (1,0...1,0)	4305 (14)	9 (21)
	10. päev	1825 (16)	1,0 (1,0...1,0)	6309 (15)	39 (32)

^a keskmine (vahemik)

^b AUC 1. päeval = AUC₀₋₁₂ pärast esimest annust; AUC 10. päeval = püsikontsentratsiooniseisundi AUC₀₋₁₂

Jaotumine

Eravatsükliini *in vitro* seondumine inimese plasma valkudega suureneb kontsentratsiooni suurendamisel 79%, 86% ja 90%-ni (seondunud) vastavatel kontsentratsioonidel 0,1, 1 ja 10 µg/ml. Keskmine (% variatsioonikordaja) jaotusruumala püsikontsentratsiooni juures tervetel normaalsetel vabatahtlikel pärast 1 mg/kg manustamist iga 12 h tunni järel on ligikaudu 321 liitrit (6,35), mis on kogu organismi veesisaldusest suurem.

Biotransformatsioon

Muutumatu eravatsükliin on peamine ravimiga seotud komponent inimese plasmas ja inimese uriinis. Eravatsükliin metaboliseerub esmalt pürrolidiini tsükli CYP3A4- ja FMO-vahendatud oksüdatsioonil TP-6208-ks ning keemilisel epimerisatsioonil C-4 juures TP-498-ks. Täiendavad vähetähtsamad

metaboliidid tekivad glükuronidatsioonil, oksüdatsioonil ja hüdrolüüsil. TP-6208 ja TP-498 ei loeta farmakoloogiliselt aktiivseks.

Eravatsükliin on transporterite P-gp, OATP1B1 ja OATP1B3 substraat, kuid mitte BCRP substraat.

Eritumine

Eravatsükliin eritub uriini ja roojaga. Neerukliirens ning sapiteede ja otsene seedetrakti kaudu eritumine on ligikaudu 35% ja 48% kogu organismi kliirensist pärast 60 mg intravenoosse üksikannuse ¹⁴C-eravatsükliini manustamist.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Eravatsükliini C_{max} ja AUC suurenevad tervetel täiskasvanutel ligikaudu proportsionaalselt annuse suurendamisega. Pärast 1 mg/kg intravenooset manustamist iga 12 h järel akumulereb ligikaudu 45%.

Eravatsükliini kliiniliselt uuritud mitme intravenoosse annuse vahemikus esines farmakokineetiliste parameetrite AUC ja C_{max} lineaarsus, kuid annuste suurendamisel oli AUC ja C_{max} suurenemine veidi väiksem kui annusega proportsionaalne.

Potentsiaalsed ravimitevahelised koostoimed

Eravatsükliin ja selle metaboliidid ei ole *in vitro* CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 või CYP3A4 inhibiitorid. Eravatsükliin, TP-498 ja TP-6208 ei ole CYP1A2, CYP2B6 või CYP3A4 indutseerijad.

Eravatsükliin, TP-498 ja TP-6208 ei ole BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 või MATE2-K transporterite inhibiitorid. Metaboliidid TP-498 ja TP-6208 ei ole *in vitro* P-gp inhibiitorid.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Eravatsükliini geomeetiline vähimruutude keskmine C_{max} suurenes lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end stage renal disease*, ESRD) patsientidel 8,8% võrra võrreldes tervete isikutega (90% usaldusvahemik: -19,4; 45,2). Eravatsükliini geomeetiline vähimruutude keskmine AUC_{0-inf} vähenes ESRD-ga patsientidel 4,0% võrra võrreldes tervete isikutega (90% usaldusvahemik: -14,0; 12,3).

Maksakahjustus

Eravatsükliini geomeetiline keskmine C_{max} suurenes kerge (Childi-Pugh' A-klass), mõõduka (Childi-Pugh' B-klass) ja raske (Childi-Pugh' C-klass) maksakahjustusega patsientidel vastavalt 13,9%, 16,3% ja 19,7% võrra võrreldes tervete isikutega. Eravatsükliini geomeetiline keskmine AUC_{0-inf} suurenes kerge, mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel vastavalt 22,9%, 37,9% ja 110,3% võrra võrreldes tervete isikutega.

Sugu

Eravatsükliini populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei täheldatud eri soost patsientidel eravatsükliini AUC-väärtuse kliiniliselt olulisi erinevusi.

Eakad (≥ 65-aastased)

Populatsiooni farmakokineetika analüüsis ei täheldatud eri vanuses patsientidel eravatsükliini farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi.

Kehakaal

Populatsiooni farmakokineetika analüüsis tõestati, et eravatsükliini sisaldus (kliirens ja maht) onenes kehakaalust. Eravatsükliiniga kokkupuute tulemusel tekkinud AUC-väärtuse erinevus ei õigusta siiski

annuse kohandamist uuritud kaaluvahemikus. Puuduvad andmed üle 137 kg kehakaaluga patsientide kohta. Raske rasvumise potentsiaalset mõju eravatsükliini süsteemsele saadavusele ei ole uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse uuringud rottidel, koertel ja ahvidel tõestasid eravatsükliini korral lümfisõlmede, põrna ja harknäärme lümfoidkoe vähenemist/atroofiat, erütrotsüütide, retikulotsüütide, leukotsüütide ja trombotsüütide sisalduse vähenemist (koer ja ahv) seoses luuüdi hüpotsellulaarsusega ning gastrointestinaalseid kõrvaltoimeid (koer ja ahv). Need leiud olid 3...7-nädalaste taastumisperioodide jooksul pöörduvad või osaliselt pöörduvad.

Rottidel ja ahvidel täheldati pärast 13-nädalast manustamist luude värvuse muutust (histoloogiliste leidude puudumisel), mis ei olnud kuni 7-nädalaste taastumisperioodide jooksul täielikult pöörduv.

Suurtes annustes eravatsükliini intravenooset manustamist on seostatud nahareaktsioonidega (sh urtikaaria, kratsimine, turse ja/või nahaerüteem) rottide ja koerte uuringutes.

Isaste rottide viljakusuuringutes vähenes eravatsükliini ligikaudu 5-kordses kliinilises ekspositsioonis (AUC põhjal) manustamisel tiinuste arv oluliselt. Need leiud olid pöörduvad pärast 70-päevast (10-nädalast) taastumisperioodi, mis vastab roti spermatogeneesi tsüklile. Rottidel täheldati ka muutusi isasloomade suguelundites korduvtoksilisuse 14-päevastes või 13-nädalastes uuringutes ekspositsioonide juures, mis olid AUC põhjal rohkem kui 10- või 5-kordsed kliinilised ekspositsioonid. Esines mu hulgas seemnejuhade torukeste degeneratsiooni, oligospermiat ja rakujääke munandimanustes, spermatiidide retentsiooni seemnejuhade torukestes, spermatiidide pea retentsiooni suurenemist Sertoli rakkudes ning Sertoli rakkude vakuoliseerumist ja spermatoosidide arvu vähenemist. Emastel rottidel paaritumises ja fertiilsuses kõrvaltoimeid ei täheldatud.

Loote uuringutes rottidel ekspositsiooni juures, mis oli võrreldav kliinilise ekspositsiooniga, või küülikutel ekspositsiooni juures, mis oli 1,9 korda suurem kui kliiniline ekspositsioon (AUC põhjal) ei täheldatud vastavalt rottidel ja küülikutel kõrvaltoimeid. Annuseid, mis olid rohkem kui 2 või 4 korda suuremad kui kliiniline ekspositsioon (AUC põhjal), seostati emaslooma toksilisusega (kliinilised leiud ning vähenenud kehakaalu kasv ja toidu tarbimine) ja loote vähenenud kaaluga ning aeglustunud skeleti luustumisega mõlemal liigil ning tiinuse katkemisega küülikutel.

Loomkatsed viitavad, et eravatsükliin läbib platsentat ja seda esineb loote plasmas. Eravatsükliin (ja metaboliidid) erituvad lakteerivate rottide piima.

Eravatsükliin ei ole genotoksiline. Eravatsükliiniga kartsinogeensuse uuringuid ei ole tehtud.

Xerava võib väga kauaks magevee setetesse püsima jääda.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat

Pärast viaalis manustamiskõlblikuks muutmist on ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 1 tunni jooksul temperatuuril kuni 25 °C.

Pärast lahjendamist on ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 72 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ja 12 tunni jooksul temperatuuril 25 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja kasutuseelsete tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 72 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui preparaadi manustamiskõlblikuks muutmine / lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Hoida viaal pakendis valguse eest kaitstult.

Säilitustingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 ml I tüüpi klaasviaal suletud klorobutüülkummist punnkorgiga, mis on kaetud alumiiniumümbrisega.

Pakendi suurused: 1 viaal ja hulgpakendid 12 viaaliga (12 pakendit, igas 1 viaal).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Üldised ettevaatusmeetmed

Iga viaal on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Infusioonilahuse valmistamisel tuleb järgida aseptika nõudeid.

Manustamiskõlblikuks muutmine

Vajaliku arvu viaalide sisu tuleb muuta manustamiskõlblikuks 5 ml süstevees viaali kohta ja ettevaatlikult keerutada kuni pulbri täieliku lahustumiseni. Loksutamist või kiiret liigutamist tuleb vältida, sest see võib tekitada vahtu.

Manustamiskõlblikuks muudetud Xerava peab olema selge, helekollane või oranž lahus. Lahust ei tohi kasutada, kui selles on nähtavaid osakesi või kui lahus on hägune.

Infusioonilahuse valmistamine

Manustamiseks tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahust täiendavalt lahjendada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega. Infusioonikotti tuleb lisada arvutatud kogus manustamiskõlblikuks muudetud lahust, kuni saavutatakse soovitatav kontsentratsioon 0,3 mg/ml, vahemikus 0,2...0,6 mg/ml. Arvutusnäited on tabelis 4.

Lahuse segamiseks pöörake kott ettevaatlikult ümber.

Tabel 4 Kehakaalu 40...200 kg arvutusnäited¹

Patsiendi kehakaal (kg)	Koguannus (mg)	Manustamiskõlblikuks muutmiseks vajalik viaalide arv	Kogu lahjendatav maht (ml)	Soovitatav infusioonikoti suurus
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 Täpne annus tuleb arvutada konkreetse patsiendi kehakaalu järgi.

Patsiendid kehakaaluga $\geq 40...49$ kg

Arvutage manustamiskõlblikuks muudetud lahuse vajalik kogus patsiendi kehakaalu järgi ja süstige see 100 ml infusioonikotti.

Patsiendid kehakaaluga $50...100$ kg

Arvutage manustamiskõlblikuks muudetud lahuse vajalik kogus patsiendi kehakaalu järgi ja süstige see 250 ml infusioonikotti.

Patsiendid kehakaaluga > 100 kg

Arvutage manustamiskõlblikuks muudetud lahuse vajalik kogus patsiendi kehakaalu järgi ja süstige see 500 ml infusioonikotti.

Infusioon

Manustamiskõlblikuks muudetud lahust tuleb kontrollida visuaalselt, et selles ei ole nähtavaid osakesi. Manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud lahused, mis sisaldavad nähtavaid osakesi või on hägused, tuleb ära visata.

Pärast lahjendamist manustatakse Xeravat intravenoosselt ligikaudu 1 tunni jooksul.

Manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud lahust tuleb manustada ainult intravenoosse infusioonina. Seda ei tohi manustada intravenoosse boolusena.

Kui mitu ravimit manustatakse infusioonina järjest sama intravenoosse kateetriga, tuleb kateeter enne ja pärast infusiooni loputada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1312/001

EU/1/18/1312/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. september 2018

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xerava 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab 100 mg eravatsükliini.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks ml lahust 20 mg eravatsükliini.

Pärast täiendavat lahjendamist sisaldab üks ml lahust 0,6 mg eravatsükliini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.

Helekollane kuni tumekollane paakunud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Xerava on näidustatud tüsistunud intraabdominaalinfektsioonide raviks täiskasvanutel (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Antibakteriaalsete ravimite kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav manustamisrežiim on 1 mg/kg eravatsükliini iga 12 tunni tagant 4...14 päeva jooksul.

Tugevad CYP3A4 indutseerijad

Patsientidele, kes manustavad tugevaid CYP3A4 indutseerijaid, on soovitatav manustamisrežiim 1,5 mg/kg eravatsükliini iga 12 tunni tagant 4...14 päeva jooksul (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Eakad (≥ 65 -aastased)

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel või hemodialüüsi saavatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Eravatsükliini võib manustada sõltumata hemodialüüsi ajast (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.2).

Lapsed

Xerava ohutus ja efektiivsus lastel ning noorukitel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad. Xeravat ei tohi kasutada alla 8-aastastel lastel, sest võib põhjustada hammaste värvimuutust (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Manustamisviis

Intravenoosne.

Xeravat manustatakse üksnes intravenoosse infusiooniga ligikaudu 1 tunni jooksul (vt lõik 4.4).

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Ülitundlikkus tetratsükliini klassi antibiootikumide suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Anafülaktilised reaktsioonid

Võimalikud on rasked ja mõnikord surmavad ülitundlikkusreaktsioonid ning neist on teatatud seoses teiste tetratsükliini klassi antibiootikumidega (vt lõik 4.3). Ülitundlikkusreaktsioonide korral tuleb ravi eravatsükliiniga otsekohe lõpetada ja alustada asjakohast erakorralist ravi.

Clostridioides difficile põhjustatud kõhulahtisus

Seoses peaaegu kõigi antibiootikumide kasutamisega on teatatud antibiootikumidega seotud koliidist ja pseudomembranoosest koliidist, mis seisundid võivad olla kerged kuni eluohtlikud. Selle diagnoosiga on oluline arvestada patsientide korral, kellel tekib eravatsükliini manustamise ajal või järel kõhulahtisus (vt lõik 4.8). Sellistel asjaoludel tuleb kaalutleda eravatsükliini manustamise lõpetamist ja toetavaid meetmeid koos *Clostridioides difficile* vastase eriraviga. Peristaltikat pärssivaid ravimeid ei tohi anda.

Infusioonikoha reaktsioonid

Eravatsükliini manustatakse intravenoosse infusiooniga ligikaudu 1 tunni jooksul, et minimeerida infusioonikoha reaktsioonide riski. Intravenoosse eravatsükliini kliinilistes uuringutes on täheldatud infusioonikoha erüteemi, valu/valulikkust, flebiiti ja tromboflebiiti (vt lõik 4.8). Raskete reaktsioonide korral tuleb ravi eravatsükliiniga katkestada, kuni on loodud uus intravenoosse manustamise koht. Infusioonikoha reaktsioonide tekkimise ja raskuse vähendamise lisameetmed on muu hulgas eravatsükliini infusiooni kiiruse ja/või kontsentratsiooni vähendamine.

Mittetundlikud mikroorganismid

Pikaajalise kasutamise tulemusel võivad hakata vohama mittetundlikud mikroorganismid, sh seened. Kui ravi ajal tekib superinfektsioon, võib olla vaja ravi katkestada. Kasutusele tuleb võtta muud asjakohased meetmed ja mõelda alternatiivsele antimikroobsele ravile kooskõlas olemasolevate ravijuhenditega.

Pankreatiit

Eravatsükliini korral on teatatud pankreatiidi tekkest ning mõnikord on see olnud raske (vt lõik 4.8). Pankreatiidi kahtluse korral tuleb ravi eravatsükliiniga katkestada.

Lapsed

Xeravat ei tohi kasutada hammaste arenemise ajal (raseduse 2. ja 3. trimestril ning alla 8-aastastel lastel), sest võib põhjustada püsivat hammaste värvuse muutust (kollakas-hallikas-pruunikas) (vt lõigud 4.2 ja 4.6).

Samaaegne kasutamine koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega

Ravimid, mis indutseerivad CYP3A4 teket, suurendavad eeldatavalt eravatsükliini metabolismi kiirust ja ulatust. CYP3A4 indutseerijate toime on aegsõltuv ja manustamise järel võib maksimaalse toime tekkimiseni kuluda vähemalt 2 nädalat. Vastupidisel juhul, ravi katkestamisel, võib CYP3A4 induktsiooni vähenemiseni kuluda vähemalt 2 nädalat. Manustamine koos tugeva CYP3A4 indutseerijaga (nt fenobarbitaal, rifampitsiin, karbamasepiin, fenütoiin, naistepuna) vähendab eeldatavalt eravatsükliini toimet (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Raske maksakahjustusega patsiendid

Raske maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' C-klass) võib toimeaine süsteemne saadavus olla suurenenud. Neid patsiente tuleb seega kõrvaltoimete osas jälgida (vt lõik 4.8), eriti kui nad on rasvunud ja/või ravitakse neid lisaks tugevate CYP3A inhibiitoritega, mis võivad süsteemset saadavust täiendavalt suurendada (vt lõigud 4.5 ja 5.2). Neil juhtudel ei saa annustamissoovitusi anda.

Kliiniliste andmete piirangud

Tüsistunud intraabdominaalinfektsioonide (*complicated intra-abdominal infections*, cIAI) kliinilistes uuringutes ei olnud immuunpuudulikkusega patsiente ning enamikul patsientidest (80%) olid APACHE II skoorid uuringu alguses < 10; 5,4% patsientidest oli uuringu alguses kaasuv baktereemia; 34% patsientidest oli tüsistunud pimesoolepõletik.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite võime mõjutada eravatsükliini farmakokineetikat

Tugeva CYP 3A4/3A5 indutseerija rifampitsiini samaaegne manustamine mõjutas eravatsükliini farmakokineetikat, vähendades süsteemset saadavust ligikaudu 32% võrra ja suurendades kliirensit ligikaudu 54% võrra. Manustamisel koos rifampitsiini või teiste tugevate CYP3A indutseerijatega (nt fenobarbitaal, karbamasepiin, fenütoiin ja naistepuna) tuleb eravatsükliini annust suurendada ligikaudu 50% võrra (1,5 mg/kg intravenoosselt 12 h järel) (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Tugeva CYP3A inhibiitori itrakonasooli samaaegne manustamine mõjutas eravatsükliini farmakokineetikat, suurendades C_{max} -väärtust ligikaudu 5% võrra ja AUC_{0-24} ligikaudu 23% võrra ning vähendades kliirensit. Suurenenud süsteemne saadavus ei ole tõenäoliselt kliiniliselt oluline, seega ei ole annust kohandada vaja, kui eravatsükliini manustatakse koos CYP3A inhibiitoritega. Samas tuleb jälgida kõrvaltoimete osas patsiente, kellele manustatakse tugevaid CYP3A inhibiitoreid (nt ritonaviiri, itrakonasooli, klaritomütsiini) koos muude teguritega, mis võivad suurendada süsteemset saadavust (nt raske maksakahjustus ja/või rasvumine) (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

In vitro on tõestatud, et eravatsükliin on transporterite P-gp, OATP1B1 ja OATP1B3 substraat. Välistada ei saa ravimitevahelist toimet *in vivo* ning eravatsükliini ja teiste neid transportereid inhibeerivate ravimite (nt OATP1B1/13 inhibiitorid; atasanaviir, tsüklosporiin, lopinaviir ja sakvinaaviir) koosmanustamine võib suurendada eravatsükliini plasmakontsentratsiooni.

Teiste ravimite võime mõjutada eravatsükliini farmakokineetikat

In vitro ei ole eravatsükliin ja selle metaboliidid CYP ensüümide või transportvalkude inhibeerijad ega indutseerijad (vt lõik 5.2). Koostoime ravimitega, mis on nende ensüümide või transporterite substraadid, on seega ebatõenäoline.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Eravatsükliini kasutamise kohta rasedatel on andmed piiratud. Loomkatsed on tõestanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Nagu ka teised tetratsükliini klassi antibiootikumid, võib eravatsükliin tekitada püsivaid hambadefekte (värvuse muutust ja hambavaaba defekte) ning ravimiga üsasiseselt 2. ja 3. rasedustrimestril kokku puutunud loodetel hilinenud luustumist kudedesse akumulierumise ja suure kaltsiumivahetuse ning kaltsiumi kelaatkomplekside tekkimise tõttu (vt lõigud 4.4 ja 5.3). Xeravat ei tohi kasutada raseduse ajal, v.a kui eravatsükliinravi on vaja naise kliinilise seisundi tõttu.

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad eravatsükliini manustamise ajal vältima rasestumist.

Imetamine

Ei ole teada, kas eravatsükliin ja selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Loomkatsetes on tõestatud eravatsükliini ja selle metaboliitide eritumist rinnapiima (vt lõik 5.3).

Teiste tetratsükliinide pikaajalisel kasutamisel imetamise ajal võib imik omastada ravimit olulises koguses, mis ei ole soovitatav rinnaga toidetava imiku hammaste värvuse muutumise ning luustumisprotsesside aeglustumise riski tõttu.

Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine Xeravaga tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Puuduvad andmed eravatsükliini mõju kohta inimese fertiilsusele. Eravatsükliin mõjutab kliiniliselt oluliste annuste korral isastel rottidel paaritumist ja viljakust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Eravatsükliin võib mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Eravatsükliini kasutamise ajal võib esineda peapööritust (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes oli kõige sagedam kõrvaltoime eravatsükliiniga ravitud cIAI-ga patsientidel (n=567) iiveldus (3,0%), oksendamine (1,9%), infusioonikoha flebiit (1,9%), flebiit (1,4%), infusioonikoha tromboos (0,9%), kõhulahtisus (0,7%), veresoone punktsioonikoha erüteem (0,5%), hüperhidroos, tromboflebiit, infusioonikoha hüpesteesia (0,3%) ja peavalu (0,3%), mille raskus oli üldiselt kerge või mõõdukas.

Kõrvaltoimete tabel

Eravatsükliiniga seostavad kõrvaltoimed on loetletud tabelis 1. Kõrvaltoimed on liigitatud esinemissageduse ja MedDRA organsüsteemide klassifikatsiooni järgi. Sagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$). Esinemissageduse rühmades on kõrvaltoimed loetletud raskuse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Eravatsükliini kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus
Närvisüsteemi häired		Peapööritus Peavalu
Vaskulaarsed häired	Tromboflebiit ^a Flebiit ^b	
Seedetrakti häired	Iiveldus Oksendamine	Pankreatiit Kõhulahtisus
Maksa ja sapiteede häired		Aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine Alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine Hüperbilirubineemia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve Hüperhidroos
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Infusioonikoha reaktsioon ^c	

- Tromboflebiit hõlmab eelistatud terminina tromboflebiiti ja infusioonikoha tromboosi
- Flebiit hõlmab eelistatud terminina flebiiti, infusioonikoha flebiiti, pindmist flebiiti ja süstekoha flebiiti
- Infusioonikoha reaktsioon hõlmab eelistatud terminina süstekoha erüteemi, infusioonikoha hüpesteesiat, veresoone punktsioonikoha erüteemi ja veresoone punktsioonikoha valu

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infusioonikoha reaktsioonid

Eravatsükliiniga ravitud patsientidel on teatatud kergetest kuni mõõdukatest infusioonikoha reaktsioonidest, sh valust või ebamugavustundest, erüteemist ja tursesest või süstekoha põletikust, samuti pindmisest tromboflebiidist ja/või flebiidist. Infusioonikoha reaktsioone saab leevendada eravatsükliini infusioonikontsentratsiooni või infusioonikiiruse vähendamise abil.

Tetratsükliini klassi toimed

Tetratsükliini klassi kõrvaltoimed on muu hulgas valgustundlikkus, *pseudotumor cerebri* ja antianaboolne toime, mis on põhjustanud vere jääklämmastiku tõusu, asoteemiat, atsidoosi ja hüperfosfateemiat.

Kõhulahtisus

Antibiootikumi klassi kõrvaltoimed on muu hulgas pseudomembranoosne koliit ja mittetundlike organismide, sh seente vohamine (vt lõik 4.4). Kliinilistes uuringutes esines raviga seotud kõhulahtisus 0,7%-l patsientidest, kõigil juhtudel oli see kerge.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Uuringutes, kus tervetele vabatahtlikele manustati kuni 3 mg/kg eravatsükliini, täheldati soovitatud annusest suuremate annuste põhjustatud iivelduse ja oksendamise sagenemist.

Üleannustamise kahtluse korral tuleb ravi Xeravaga katkestada ja patsienti kõrvaltoimete osas jälgida.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, tetratsükliinid, ATC-kood: J01AA13.

Toimemehhanism

Eravatsükliini toimemehhanism hõlmab bakteri valgusünteesi katkestamist 30S ribosomaalse alaühikuga seondumise kaudu, ennetades nii aminohappejääkide lisamist pikenevatesse peptiidahelatesse.

Eravatsükliinis olevaid C-7 ja C-9 asendusi ei ole üheski looduslikult esinevas ega poolsünteesilises tetratsükliinis ning see asenduspatter kannab mikrobioloogilist aktiivsusust, sh säilitab *in vitro* tugevust grampositiivsete ja gramnegatiivsete tüvede vastu, mis ekspresseerivad tetratsükliinide suhtes spetsiifilisi resistentsusmehhanisme (st väljavoolu, mida vahendavad tet(A), tet(B) ja tet(K)); ribosomaalset kaitset, mida kodeerivad tet(M) ja tet(Q)). Eravatsükliin ei ole substraadiks *Staphylococcus aureus*'e MepA pumbale, mida on kirjeldatud resistentsusmehhanismina tigetsükliini korral. Eravatsükliini ei mõjuta ka aminoglükosiidi inaktiveerivad või modifitseerivad ensüümid.

Resistentsusmehhanism

Resistentsust eravatsükliini suhtes on täheldatud *Enterococcus*'e korral, millel on varjatud mutatsioonid rpsJ-s. Puudub sihtmärgipõhine ristresistentsus eravatsükliini ja teiste antibiootikumiklasside vahel (nt kinoloonid, penitsilliinid, tsefalosporiinid ja karbapeneemid).

Muud bakteriaalse resistentsuse mehhanismid, mis võiksid potentsiaalselt mõjutada eravatsükliini, on seotud ülesreguleeritud, mittespetsiifilise olemusliku mitme ravimi resistentsuse (*multidrug-resistant*, MDR) väljavooluga.

Tundlikkustestide piirväärtused

Euroopa antimikroobse tundlikkuse määramise komitee (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) kehtestatud minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) piirväärtused eravatsükliini jaoks on järgmised.

Tabel 2. Eravatsükliini minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni piirväärtused eri patogeeni puhul

Patogeen	MIK-piirväärtused (µg/ml)	
	Tundlikud (S ≤)	Resistentsed (R >)
<i>Escherichia coli</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25
<i>Enterococcus</i> spp.	0,125	0,125
Viridans-rühma <i>Streptococcus</i> spp.	0,125	0,125

Farmakokineetiline/farmakodünaamiline seos

On tõestatud, et plasma kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala (AUC), jagatuna eravatsükliini minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooniga (MIK) prognoosib väga hästi efektiivsust *in vitro*, kasutades kemostaadis inimese püsikontsentratsiooni, mida kinnitasid *in vivo* infektsiooni loomudelid.

Spetsiifiliste patogeenide vastane kliiniline efektiivsus

Kliinilistes uuringutes tõestati efektiivsus patogeenide vastu, mis on loetletud cIAI korral ja mis olid eravatsükliini suhtes *in vitro* väga tundlikud.

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

Antibakteriaalne toime muude asjakohaste patogeenide suhtes

In vitro andmed tõestavad, et järgmine patogeen ei ole eravatsükliini suhtes tundlik:

- *Pseudomonas aeruginosa*

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Xeravaga läbi viidud uuringute tulemused cIAI-ga laste ühe või mitme alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Eravatsükliini manustatakse intravenoosselt ja seega on selle biosaadavus 100%.

Eravatsükliini keskmised farmakokineetika parameetrid pärast ühekordseid ja mitmekordseid intravenoosseid infusioone (60 minutit) 1 mg/kg tervetele täiskasvanutele iga 12 tunni järel on tabelis 3.

Tabel 3. Eravatsükliini keskmised (% variatsioonikordaja) plasma farmakokineetika parameetrid pärast ühekordset ja mitmekordset intravenooset manustamist tervetele täiskasvanutele

Eravatsükliini annus		Farmakokineetika parameetrid aritmeetiline keskmine (% variatsioonikordaja)			
		C _{max} (ng/ml)	t _{max} ^a (h)	AUC ₀₋₁₂ ^b (ng·h/ml)	t _½ (h)
1,0 mg/kg intravenoosselt iga 12 h järel (n = 6)	1. päev	2125 (15)	1,0 (1,0...1,0)	4305 (14)	9 (21)
	10. päev	1825 (16)	1,0 (1,0...1,0)	6309 (15)	39 (32)

^a keskmine (vahemik)

^b AUC 1. päeval = AUC₀₋₁₂ pärast esimest annust; AUC 10. päeval = püsikontsentratsiooniseisundi AUC₀₋₁₂

Jaotumine

Eravatsükliini *in vitro* seondumine inimese plasma valkudega suureneb kontsentratsiooni suurendamisel 79%, 86% ja 90%-ni (seondunud) vastavatel kontsentratsioonidel 0,1, 1 ja 10 µg/ml. Keskmine (% variatsioonikordaja) jaotusruumala püsikontsentratsiooni juures tervetel normaalsel vabatahtlikel pärast 1 mg/kg manustamist iga 12 h tunni järel on ligikaudu 321 liitrit (6,35), mis on kogu organismi veesisaldusest suurem.

Biotransformatsioon

Muutumatu eravatsükliin on peamine ravimiga seotud komponent inimese plasmas ja inimese uriinis. Eravatsükliin metaboliseerub esmalt pürrolidiini tsükli CYP3A4- ja FMO-vahendatud oksüdatsioonil

TP-6208-ks ning keemilisel epimerisatsioonil C-4 juures TP-498-ks. Täiendavad vähetähtsamad metaboliidid tekivad glükuronidatsioonil, oksüdatsioonil ja hüdrolyüsil. TP-6208 ja TP-498 ei loeta farmakoloogiliselt aktiivseks.

Eravatsükliin on transporterite P-gp, OATP1B1 ja OATP1B3 substraat, kuid mitte BCRP substraat.

Eritumine

Eravatsükliin eritub uriini ja roojaga. Neerukliirens ning sapiteede ja otsene seedetrakti kaudu eritumine on ligikaudu 35% ja 48% kogu organismi kliirensist pärast 60 mg intravenoosse üksikannuse ¹⁴C-eravatsükliini manustamist.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Eravatsükliini C_{max} ja AUC suurenevad tervetel täiskasvanutel ligikaudu proportsionaalselt annuse suurendamisega. Pärast 1 mg/kg intravenooset manustamist iga 12 h järel akumuleerub ligikaudu 45%.

Eravatsükliini kliiniliselt uuritud mitme intravenoosse annuse vahemikus esines farmakokineetiliste parameetrite AUC ja C_{max} lineaarsus, kuid annuste suurendamisel oli AUC ja C_{max} suurenemine veidi väiksem kui annusega proportsionaalne.

Potentsiaalsed ravimitevahelised koostoimed

Eravatsükliin ja selle metaboliidid ei ole *in vitro* CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 või CYP3A4 inhibiitorid. Eravatsükliin, TP-498 ja TP-6208 ei ole CYP1A2, CYP2B6 või CYP3A4 indutseerijad.

Eravatsükliin, TP-498 ja TP-6208 ei ole BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 või MATE2-K transporterite inhibiitorid. Metaboliidid TP-498 ja TP-6208 ei ole *in vitro* P-gp inhibiitorid.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Eravatsükliini geomeetriline vähimruutude keskmine C_{max} suurenes lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end stage renal disease*, ESRD) patsientidel 8,8% võrra võrreldes tervete isikutega (90% usaldusvahemik: -19,4; 45,2). Eravatsükliini geomeetriline vähimruutude keskmine AUC_{0-inf} vähenes ESRD-ga patsientidel 4,0% võrra võrreldes tervete isikutega (90% usaldusvahemik: -14,0; 12,3).

Maksakahjustus

Eravatsükliini geomeetriline keskmine C_{max} suurenes kerge (Childi-Pugh' A-klass), mõõduka (Childi-Pugh' B-klass) ja raske (Childi-Pugh' C-klass) maksakahjustusega patsientidel vastavalt 13,9%, 16,3% ja 19,7% võrra võrreldes tervete isikutega. Eravatsükliini geomeetriline keskmine AUC_{0-inf} suurenes kerge, mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel vastavalt 22,9%, 37,9% ja 110,3% võrra võrreldes tervete isikutega.

Sugu

Eravatsükliini populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei täheldatud eri soost patsientidel eravatsükliini AUC-väärtuse kliiniliselt olulisi erinevusi.

Eakad (≥ 65-aastased)

Populatsiooni farmakokineetika analüüsis ei täheldatud eri vanuses patsientidel eravatsükliini farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi.

Kehakaal

Populatsiooni farmakokineetika analüüsis tõestati, et eravatsükliini sisaldus (kliirens ja maht) olenes kehakaalust. Eravatsükliiniga kokkupuute tulemusel tekkinud AUC-väärtuse erinevus ei õigusta siiski annuse kohandamist uuritud kaaluvahemikus. Puuduvad andmed üle 137 kg kehakaaluga patsientide kohta. Raske rasvumise potentsiaalset mõju eravatsükliini süsteemsele saadavusele ei ole uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse uuringud rottidel, koertel ja ahvidel tõestasid eravatsükliini korral lümfisõlmede, põrna ja harknäärme lümfoidkoe vähenemist/atroofiat, erütrotsüütide, retikulotsüütide, leukotsüütide ja trombotsüütide sisalduse vähenemist (koer ja ahv) seoses luuüdi hüpotsellulaarsusega ning gastrointestinaalseid kõrvaltoimeid (koer ja ahv). Need leiud olid 3...7-nädalaste taastumisperiodide jooksul pöörduvad või osaliselt pöörduvad.

Rottidel ja ahvidel täheldati pärast 13-nädalast manustamist luude värvuse muutust (histoloogiliste leidude puudumisel), mis ei olnud kuni 7-nädalaste taastumisperiodide jooksul täielikult pöörduv.

Suurtes annustes eravatsükliini intravenooset manustamist on seostatud nahareaktsioonidega (sh urtikaaria, kratsimine, turse ja/või nahaerüteem) rottide ja koerte uuringutes.

Isaste rottide viljakusuuringutes vähenes eravatsükliini ligikaudu 5-kordses kliinilises ekspositsioonis (AUC põhjal) manustamisel tiinuste arv oluliselt. Need leiud olid pöörduvad pärast 70-päevast (10-nädalast) taastumisperiodi, mis vastab roti spermatogeneesi tsüklile. Rottidel täheldati ka muutusi isasloomade suguelundites korduvtoksilisuse 14-päevastes või 13-nädalastes uuringutes ekspositsioonide juures, mis olid AUC põhjal rohkem kui 10- või 5-kordsed kliinilised ekspositsioonid. Esines mu hulgas seemnejuhade torukeste degeneratsiooni, oligospermiat ja rakujääke munandimanustes, spermatiidide retentsiooni seemnejuhade torukestes, spermatiidide pea retentsiooni suurenemist Sertoli rakkudes ning Sertoli rakkude vakuoliseerumist ja spermatoosidide arvu vähenemist. Emastel rottidel paaritumises ja fertiilsuses kõrvaltoimeid ei täheldatud.

Loote uuringutes rottidel ekspositsiooni juures, mis oli võrreldav kliinilise ekspositsiooniga, või küülikutel ekspositsiooni juures, mis oli 1,9 korda suurem kui kliiniline ekspositsioon (AUC põhjal) ei täheldatud vastavalt rottidel ja küülikutel kõrvaltoimeid. Annuseid, mis olid rohkem kui 2 või 4 korda suuremad kui kliiniline ekspositsioon (AUC põhjal), seostati emaslooma toksilisusega (kliinilised leiud ning vähenenud kehakaalu kasv ja toidu tarbimine) ja loote vähenenud kaaluga ning aeglustunud skeleti luustumisega mõlemal liigil ning tiinuse katkemisega küülikutel.

Loomkatsed viitavad, et eravatsükliin läbib platsentat ja seda esineb loote plasmas. Eravatsükliin (ja metaboliidid) erituvad lakteerivate rottide piima.

Eravatsükliin ei ole genotoksiline. Eravatsükliiniga kartsinogeensuse uuringuid ei ole tehtud.

Xerava võib väga kauaks magevee setetesse püsima jääda.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)

Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat

Pärast viaalis manustamiskõlblikuks muutmist on ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 1 tunni jooksul temperatuuril kuni 25 °C.

Pärast lahjendamist on ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 72 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ja 12 tunni jooksul temperatuuril 25 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja kasutuseelsete tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 72 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui preparaadi manustamiskõlblikuks muutmine / lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Hoida viaal pakendis valguse eest kaitstult.

Säilitustingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 ml I tüüpi klaasviaal suletud butüülkummist punnkorgiga, mis on kaetud alumiiniumümbrisega.

Pakendi suurused: 1 viaal, 10 viaali ja hulgipakendid 12 viaaliga (12 pakendit, igas 1 viaal).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Üldised ettevaatusmeetmed

Iga viaal on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Infusioonilahuse valmistamisel tuleb järgida aseptika nõudeid.

Manustamiskõlblikuks muutmine

Vajaliku arvu viaalide sisu tuleb muuta manustamiskõlblikuks 5 ml süstevees või 5 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuses viaali kohta ja ettevaatlikult keerutada kuni pulbri täieliku lahustumiseni. Loksutamist või kiiret liigutamist tuleb vältida, sest see võib tekitada vahtu.

Manustamiskõlblikuks muudetud Xerava peab olema selge, helekollane või oranž lahus. Lahust ei tohi kasutada, kui selles on nähtavaid osakesi või kui lahus on hägune.

Infusioonilahuse valmistamine

Manustamiseks tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahust täiendavalt lahjendada 9 mg/ml naatriumkloriidi (0,9%) süstelahusega. Infusioonikotti tuleb lisada arvatud kogus manustamiskõlblikuks muudetud lahust, kuni saavutatakse soovitatav kontsentratsioon 0,3 mg/ml, vahemikus 0,2...0,6 mg/ml. Arvutusnäited on tabelis 4.

Lahuse segamiseks pöörake kott ettevaatlikult ümber.

Tabel 4. Kehakaalu 40...200 kg arvutusnäited¹

Patsiendi kehakaal (kg)	Koguannus (mg)	Manustamiskõlblikuks muutmiseks vajalik viaalide arv	Kogu lahjendatav maht (ml)	Soovitatav infusioonikoti suurus
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 Täpne annus tuleb arvutada konkreetse patsiendi kehakaalu järgi.

Patsiendid kehakaaluga $\geq 40...49$ kg

Arvutage manustamiskõlblikuks muudetud lahuse vajalik kogus patsiendi kehakaalu järgi ja süstige see 100 ml infusioonikotti.

Patsiendid kehakaaluga $50...100$ kg

Arvutage manustamiskõlblikuks muudetud lahuse vajalik kogus patsiendi kehakaalu järgi ja süstige see 250 ml infusioonikotti.

Patsiendid kehakaaluga > 100 kg

Arvutage manustamiskõlblikuks muudetud lahuse vajalik kogus patsiendi kehakaalu järgi ja süstige see 500 ml infusioonikotti.

Infusioon

Manustamiskõlblikuks muudetud lahust tuleb kontrollida visuaalselt, et selles ei ole nähtavaid osakesi. Manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud lahused, mis sisaldavad nähtavaid osakesi või on hägused, tuleb ära visata.

Pärast lahjendamist manustatakse Xeravat intravenoosselt ligikaudu 1 tunni jooksul.

Manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud lahust tuleb manustada ainult intravenoosse infusioonina. Seda ei tohi manustada intravenoosse boolusena.

Kui mitu ravimit manustatakse infusioonina järjest sama intravenoosse kateetriga, tuleb kateeter enne ja pärast infusiooni loputada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1312/003

EU/1/18/1312/004

EU/1/18/1312/005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. september 2018

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Xerava 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

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

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Saksamaa

Xerava 50 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP: 1 VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xerava 50 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
eravatsükliin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 50 mg eravatsükliini,
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml lahust 10 mg eravatsükliini.

3. ABIAINED

Mannitool (E421), naatriumhüdroksiid, vesinikkloriidhape.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Hoida viaal karbis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1312/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP: HULGIPAKEND, RIIGISPETSIIFILISE TEABEGA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xerava 50 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
eravatsükliin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 50 mg eravatsükliini,
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml lahust 10 mg eravatsükliini.

3. ABIAINED

Mannitool (E421), naatriumhüdroksiid, vesinikkloriidhape.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.

Hulgipakend: 12 viaali (12 x 1)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Hoida viaali sisekarbis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1312/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**SISEKARP: HULGIPAKEND, RIIGISPETSIIFILISE TEABETA****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xerava 50 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
eravatsükliin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 50 mg eravatsükliini,
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml lahust 10 mg eravatsükliini.

3. ABIAINED

Mannitool (E421), naatriumhüdroksiid, vesinikkloriidhape.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.
1 vial. Hulgipakendi osa, mitte eraldi müügiks.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
intravenoosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Hoida vial karbis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1312/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Xerava 50 mg kontsentradi pulber
eravatsükliin
i.v. pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP: 1 VIAAL, 10 VIAALI

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xerava 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
eravatsükliin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 100 mg eravatsükliini,
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml lahust 20 mg eravatsükliini.

3. ABIAINED

Mannitool (E421), naatriumhüdroksiid, vesinikkloriidhape.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber

1 viaal
10 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
intravenoosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Hoida viaal karbis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1312/003 1 viaal
EU/1/18/1312/005 10 viaali

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP: HULGIPAKEND, RIIGISPETSIIFILISE TEABEGA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xerava 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
eravatsükliin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 100 mg eravatsükliini,
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml lahust 20 mg eravatsükliini.

3. ABIAINED

Mannitool (E421), naatriumhüdroksiid, vesinikkloriidhape.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.

Hulgipakend: 12 vial (12 x 1)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Hoida vial sisekarbis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1312/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**SISEKARP: HULGIPAKEND, RIIGISPETSIIFILISE TEABETA****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xerava 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
eravatsükliin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 100 mg eravatsükliini,
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml lahust 20 mg eravatsükliini.

3. ABIAINED

Mannitool (E421), naatriumhüdroksiid, vesinikkloriidhape.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.
1 vial. Hulgipakendi osa, mitte eraldi müügiks.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
intravenoosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Hoida vial karbis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1312/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Xerava 100 mg kontsentraadi pulber
eravatsükliin
i.v. pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Xerava 50 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber eravatsükliin

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Xerava ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Xerava kasutamist
3. Kuidas teile Xeravat manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xeravat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Xerava ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Xerava

Xerava on antibiootikum, mis sisaldab toimeainena eravatsükliini. See kuulub tetratsükliinideks nimetatavate antibiootikumide rühma, mis peatavad teatud infektsioone (nakkusi) tekitavate bakterite kasvu.

Milleks Xeravat kasutatakse

Xeravat kasutatakse kõhuõõne tüsistunud infektsioonide raviks täiskasvanutel.

2. Mida on vaja teada enne Xerava kasutamist

Xeravat ei tohi kasutada

- kui olete eravatsükliini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete ükskõik millise tetratsükliin-antibiootikumi (näiteks minotsükliini ja doksütsükliini) suhtes allergiline, sest siis võite olla allergiline ka eravatsükliini suhtes.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Xerava kasutamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui teile teeb muret ükskõik milline järgmistest.

Anafülaktilised reaktsioonid

Muude tetratsükliin-antibiootikumidega seoses on teatatud anafülaktilistest (allergilistest) reaktsioonidest. Need võivad tekkida äkki ja võivad olla eluohtlikud. **Pöörduge otsekohe arsti poole**, kui kahtlustate Xerava manustamise ajal anafülaktilist reaktsiooni. Selle sümptomid võivad olla näiteks lööve, näo turse, peapööritus või nõrkus, õhupuudus, hingamisraskus, kiire pulss või teadvusekaotus (vt ka lõik 4).

Kõhulahtisus

Pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui teil on kõhulahtisus juba enne Xerava kasutamist. Kui teil tekib kõhulahtisus ravi ajal või järel, **teatage sellest kohe oma arstile**. Ärge võtke kõhulahtisuse vastast ravimit ilma arstiga nõu pidamata (vt ka lõik 4).

Infusioonikoha reaktsioonid

Xeravat manustatakse veeniinfusioonina (veenitilgutiga). **Teatage oma arstile või meditsiiniõele**, kui te märkate infusioonikohas ravi ajal või järel ükskõik mida järgnevatest: naha punetus, lööve, põletik või valu või valulikkus.

Uus infektsioon

Kuigi Xerava hävitab teatud baktereid, võivad muud bakterid ja seened jätkata kasvamist. Seda nimetatakse vohamiseks või superinfektsiooniks. Teie arst jälgib teid põhjalikult mis tahes uute infektsioonide suhtes või lõpetab ravi Xeravaga ning jätkab vajaduse korral muu raviga.

Pankreatiit

Tugev kõhu- ja seljavalu koos palavikuga võib olla pankrease (kõhunäärme) põletiku näht. Õelge oma arstile või meditsiiniõele, kui märkate Xeravaga ravi ajal ükskõik millist neist kõrvaltoimetest.

Maksaprobleemid

Pidage nõu oma arstiga, kui teil on maksaprobleemid või kui olete ülekaaluline, eelkõige kui tarvitate ka itrakonasooli (seennakkuste ravim), ritonaviiri (viirusinfektsioonide ravim) või klaritromütsiini (antibiootikum), et teie arst jälgiks teid kõrvaltoimete osas.

Lapsed ja noorukid

Ravimit ei tohi kasutada lastel ega noorukitel vanuses kuni 18 aastat, sest seda ei ole nendes rühmades uuritud. Xeravat ei tohi kasutada alla 8-aastastel lastel, sest see võib avaldada püsivat mõju nende hammastele, näiteks tekitada värvuse muutuse.

Muud ravimid ja Xerava

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sh rifampitsiini ja klaritromütsiini (antibiootikumid), fenobarbitaali, karbamasepiini ja fenütoiini (epilepsiaravimid), naistepuna (taimne depressiooni ja ärevuse ravim), itrakonasooli (seennakkuste ravim), ritonaviiri, atasanaviiri, lopinaviiri ja sakvinaaviiri (viirusinfektsioonide vastased ravimid) ja tsüklosporiini (immuunsüsteemi pärssiv ravim).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Xeravat ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal, sest see võib:

- värvida püsivalt teie sündimata lapse hambad;
- lükata edasi teie sündimata lapsel luude normaalset moodustumist.

Ei ole teada, kas Xerava eritub rinnapiima. Teiste sarnaste antibiootikumide pikaajaline kasutamine imetamise ajal võib tekitada laste hammaste püsiva värvimuutuse. Enne imetamist pidage nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Xerava võib mõjutada teie autojuhtimise või ohutult masinate käsitsemise võimet. Ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid, kui pärast selle ravimi saamist esineb peapööritust, nõrkust või tasakaaluprobleeme.

3. Kuidas teile Xeravat manustatakse

Xeravat manustab teile arst või meditsiiniõde.

Täiskasvanutele soovitatav annus põhineb kehakaalul ja on 1 mg/kg iga 12 tunni järel.

Arst võib teie annust suurendada (1,5 mg/kg iga 12 tunni järel), kui te võtate ka muid ravimeid, näiteks rifampitsiini, fenobarbitaali, karbamasepiini, fenütoiini või naistepuna.

Seda manustatakse teile veeni infusioonina (tilgutiga) ligikaudu 1 tunni jooksul.

Ravikuur kestab tavaliselt 4...14 päeva. Teie arst otsustab, kui kaua teid ravitakse.

Kui teile manustatakse Xeravat rohkem, kui ette nähtud

Xeravat manustab teile haiglas arst või meditsiiniõde. Seetõttu on ebatõenäoline, et teile manustatakse ravimit liiga palju. Teatage kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui arvate, et teile võidi manustada Xeravat liiga palju.

Kui teile unustatakse Xeravat manustada

Xeravat manustab teile haiglas arst või meditsiiniõde. Seetõttu on ebatõenäoline, et teil jääb annus vahele. Teatage kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui arvate, et teie annus võis vahele jääda.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pöörduge otsekohe arsti poole, kui kahtlustate, et teil on anafülaktiline reaktsioon või tekib Xerava kasutamise ajal ükskõik milline järgmistest sümptomitest:

- lööve
- näo turse
- peapöörituse või minestamise tunne
- õhupuudustunne
- hingamisraskused
- kiire pulss
- teadvusekaotus

Teatage kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib ravi ajal või järel kõhulahtisus. Ärge võtke kõhulahtisuse vastast ravimit ilma arstiga nõu pidamata.

Muud kõrvaltoimed

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- Iiveldus
- Oksendamine
- Põletik ja valu, mida põhjustavad trombid süstekohas (tromboflebiit)
- Veenipõletik, mis põhjustab valu ja turset (flebiit)
- Süstekoha punetus või turse

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st)

- Kõhulahtisus
- Allergiline reaktsioon
- Kõhunäärme põletik, mis põhjustab tugevat kõhu- või seljavalu (pankreatiit)
- Lööve
- Peapööritus

- Peavalu
- Liighigistamine
- Normist erinevad maksanäitajad vereanalüüsis

Teatage arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib mõni neist kõrvaltoimetest.

Muud tetratsükliin-antibiootikumid

Seoses teiste tetratsükliin-antibiootikumidega, sh minotsükliini ja doksütsükliiniga on teatud muudest kõrvaltoimetest. Need hõlmavad valgustundlikkust, peavalu, nägemisprobleeme või normist erinevaid vereanalüüsi tulemusi. Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te märkate Xeravaga ravi ajal ükskõik millist neist kõrvaltoimetest.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Xeravat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali sildil ja karbil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Hoida viaal karbis, valguse eest kaitstult.

Kui pulber on manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui see ei ole võimalik, võib seda säilitada toatemperatuuril ja kasutada 12 tunni jooksul.

Manustamiskõlblikuks muudetud Xerava peab olema selge, helekollane või oranž lahus. Lahust ei tohi kasutada, kui selles on nähtavaid osakesi või kui lahus on hägune.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Xerava sisaldab

- Toimeaine on eravatsükliin. Üks viaal sisaldab 50 mg eravatsükliini.
- Teised koostisosad on mannitool (E421), vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks) ja naatriumhüdrosiid (pH reguleerimiseks).

Kuidas Xerava välja näeb ja pakendi sisu

Xerava on helekollane kuni tumekollane paakunud pulber 10 ml klaasviaalis. Infusioonilahuse kontsentradi pulber muudetakse manustamiskõlblikuks viaalis 5 ml süsteveega. Saadud lahus tõmmatakse viaalist välja ja lisatakse haiglas 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusega infusioonikotti.

Xerava tarnitakse pakendites, milles on 1 viaal või hulgi pakendites, milles on 12 pakendit, igas 1 viaal.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Saksamaa

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Infoleht on viimati uuendatud.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Oluline: enne ravimi määramist lugege ravimi omaduste kokkuvõtet.

Xerava tuleb muuta manustamiskõlblikuks süsteveega ja seejärel lahjendada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahuses.

Xeravat ei tohi segada teiste ravimitega. Kui sama intravenoosse kateetriga toimub järjest mitme ravimi infusioon, tuleb kateeter enne ja pärast infusiooni loputada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega.

Annus tuleb arvutada patsiendi kehakaalus järgi: 1 mg kehakaalu kg kohta.

Manustamiskõlblikuks muutmise

Infusioonilahuse valmistamisel tuleb järgida aseptika nõudeid. Iga viaali sisu tuleb lahustada 5 ml süsteveega ja ettevaatlikult keerutada kuni pulbri täieliku lahustumiseni. Loksutamist või kiiret liigutamist tuleb vältida, sest see võib tekitada vahtu.

Manustamiskõlblikuks muudetud Xerava peab olema selge, helekollane või oranž lahus. Lahust ei tohi kasutada, kui selles on nähtavaid osakesi või kui lahus on hägune.

Infusioonilahuse valmistamine

Manustamiseks tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahust täiendavalt lahjendada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega. Infusioonikotti tuleb lisada arvatud kogus manustamiskõlblikuks muudetud lahust, kuni saavutatakse soovitatav kontsentratsioon 0,3 mg/ml, vahemikus 0,2...0,6 mg/ml. Arvutusnäited on tabelis 1.

Lahuse segamiseks pöörake kott ettevaatlikult ümber.

Tabel 1 Kehakaalu 40...200 kg arvutusnäited¹

Patsiendi kehakaal (kg)	Koguannus (mg)	Manustamiskõlblikuks manustamiseks vajalik viaalide arv	Kogu lahjendatav maht (ml)	Soovitatav infusioonikoti suurus
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 Täpne annus tuleb arvutada konkreetse patsiendi kehakaalu järgi.

Patsiendid kehakaaluga $\geq 40...49$ kg

Arvutage manustamiskõlblikuks muudetud lahuse vajalik kogus patsiendi kehakaalu järgi ja süstige see 100 ml infusioonikotti.

Patsiendid kehakaaluga $50...100$ kg

Arvutage manustamiskõlblikuks muudetud lahuse vajalik kogus patsiendi kehakaalu järgi ja süstige see 250 ml infusioonikotti.

Patsiendid kehakaaluga > 100 kg

Arvutage manustamiskõlblikuks muudetud lahuse vajalik kogus patsiendi kehakaalu järgi ja süstige see 500 ml infusioonikotti.

Infusioon

Enne manustamist tuleb visuaalselt kontrollida, et infusioonilahuses ei esineks lahustumata osakesi. Manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud lahused, mis sisaldavad nähtavaid osakesi või on hägused, tuleb ära visata.

Pärast lahjendamist manustatakse Xeravat intravenoosselt ligikaudu 1 tunni jooksul. Xerava soovitatav manustamisrežiim on 1 mg/kg eravatsükliini iga 12 tunni tagant 4...14 päeva jooksul.

Manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud lahust tuleb manustada ainult intravenoosse infusioonina. Seda ei tohi manustada intravenoosse boolusena.

Ainult ühekordseks kasutamiseks, kogu kasutamata lahus tuleb hävitada.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Xerava 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber eravatsükliin

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Xerava ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Xerava kasutamist
3. Kuidas teile Xeravat manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xeravat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Xerava ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Xerava

Xerava on antibiootikum, mis sisaldab toimeainena eravatsükliini. See kuulub tetratsükliinideks nimetatavate antibiootikumide rühma, mis peatavad teatud infektsioone (nakkusi) tekitavate bakterite kasvu.

Milleks Xeravat kasutatakse

Xeravat kasutatakse kõhuõõne tüsistunud infektsioonide raviks täiskasvanutel.

2. Mida on vaja teada enne Xerava kasutamist

Xeravat ei tohi kasutada

- kui olete eravatsükliini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete ükskõik millise tetratsükliin-antibiootikumi (näiteks minotsükliini ja doksütsükliini) suhtes allergiline, sest siis võite olla allergiline ka eravatsükliini suhtes.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Xerava kasutamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui teile teeb muret ükskõik milline järgmistest.

Anafülaktilised reaktsioonid

Muude tetratsükliin-antibiootikumidega seoses on teatatud anafülaktilistest (allergilistest) reaktsioonidest. Need võivad tekkida äkki ja võivad olla eluohtlikud. **Pöörduge otsekohe arsti poole**, kui kahtlustate Xerava manustamise ajal anafülaktilist reaktsiooni. Selle sümptomid võivad olla näiteks lööve, näo turse, peapööritus või nõrkus, õhupuudus, hingamisraskus, kiire pulss või teadvusekaotus (vt ka lõik 4).

Kõhulahtisus

Pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui teil on kõhulahtisus juba enne Xerava kasutamist. Kui teil tekib kõhulahtisus ravi ajal või järel, **teatage sellest kohe oma arstile**. Ärge võtke kõhulahtisuse vastast ravimit ilma arstiga nõu pidamata (vt ka lõik 4).

Infusioonikoha reaktsioonid

Xeravat manustatakse veeniinfusioonina (veenitilgutiga). **Teatage oma arstile või meditsiiniõele**, kui te märkate infusioonikohas ravi ajal või järel ükskõik mida järgnevatest: naha punetus, lööve, põletik või valu või valulikkus.

Uus infektsioon

Kuigi Xerava hävitab teatud baktereid, võivad muud bakterid ja seened jätkata kasvamist. Seda nimetatakse vohamiseks või superinfektsiooniks. Teie arst jälgib teid põhjalikult mis tahes uute infektsioonide suhtes või lõpetab ravi Xeravaga ning jätkab vajaduse korral muu raviga.

Pankreatiit

Tugev kõhu- ja seljavalu koos palavikuga võib olla pankrease (kõhunäärme) põletiku näht. Õelge oma arstile või meditsiiniõele, kui märkate Xeravaga ravi ajal ükskõik millist neist kõrvaltoimetest.

Maksaprobleemid

Pidage nõu oma arstiga, kui teil on maksaprobleemid või kui olete ülekaaluline, eelkõige kui tarvitate ka itrakonasooli (seennakkuste ravim), ritonaviiri (viirusinfektsioonide ravim) või klaritromütsiini (antibiootikum), et teie arst jälgiks teid kõrvaltoimete osas.

Lapsed ja noorukid

Ravimit ei tohi kasutada lastel ega noorukitel vanuses kuni 18 aastat, sest seda ei ole nendes rühmades uuritud. Xeravat ei tohi kasutada alla 8-aastastel lastel, sest see võib avaldada püsivat mõju nende hammastele, näiteks tekitada värvuse muutuse.

Muud ravimid ja Xerava

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sh rifampitsiini ja klaritromütsiini (antibiootikumid), fenobarbitaali, karbamasepiini ja fenütoiini (epilepsiaravimid), naistepuna (taimne depressiooni ja ärevuse ravim), itrakonasooli (seennakkuste ravim), ritonaviiri, atasanaviiri, lopinaviiri ja sakvinaaviiri (viirusinfektsioonide vastased ravimid) ja tsüklosporiini (immuunsüsteemi pärssiv ravim).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Xeravat ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal, sest see võib:

- värvida püsivalt teie sündimata lapse hambad;
- lükata edasi teie sündimata lapsel luude normaalset moodustumist.

Ei ole teada, kas Xerava eritub rinnapiima. Teiste sarnaste antibiootikumide pikaajaline kasutamine imetamise ajal võib tekitada laste hammaste püsiva värvimuutuse. Enne imetamist pidage nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Xerava võib mõjutada teie autojuhtimise või ohutult masinate käsitsemise võimet. Ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid, kui tunnete pärast selle ravimi saamist peapööritust, nõrkust või tasakaaluprobleeme.

3. Kuidas teile Xeravat manustatakse

Xeravat manustab teile arst või meditsiiniõde.

Täiskasvanutele soovitatav annus põhineb kehakaalul ja on 1 mg/kg iga 12 tunni järel.

Arst võib teie annust suurendada (1,5 mg/kg iga 12 tunni järel), kui te võtate ka muid ravimeid, näiteks rifampitsiini, fenobarbitaali, karbamasepiini, fenütoiini või naistepuna.

Seda manustatakse teile veeni infusioonina (tilgutiga) ligikaudu 1 tunni jooksul.

Ravikuur kestab tavaliselt 4...14 päeva. Teie arst otsustab, kui pikalt teid ravitakse.

Kui teile manustatakse Xeravat rohkem, kui ette nähtud

Xeravat manustab teile haiglas arst või meditsiiniõde. Seetõttu on ebatõenäoline, et teile manustatakse ravimit liiga palju. Teatage kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui arvate, et teile võidi manustada Xeravat liiga palju.

Kui teile unustatakse Xeravat manustada

Xeravat manustab teile haiglas arst või meditsiiniõde. Seetõttu on ebatõenäoline, et teil jääb annus vahele. Teatage kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui arvate, et teie annus võis vahele jääda.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pöörduge otsekohe arsti poole, kui kahtlustate, et teil on anafülaktiline reaktsioon või tekib Xerava kasutamise ajal ükskõik milline järgmistest sümptomitest:

- lööve
- näo turse
- peapöörituse või minestamise tunne
- õhupuudustunne
- hingamisraskused
- kiire pulss
- teadvusekaotus

Teatage kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib ravi ajal või järel kõhulahtisus. Ärge võtke kõhulahtisuse vastast ravimit ilma arstiga nõu pidamata.

Muud kõrvaltoimed

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Iiveldus
- Oksendamine
- Põletik ja valu, mida põhjustavad trombid süstekohas (tromboflebiit)
- Veenipõletik, mis põhjustab valu ja turset (flebiit)
- Süstekoha punetus või turse

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st)

- Kõhulahtisus
- Allergiline reaktsioon
- Kõhunäärme põletik, mis põhjustab tugevat kõhu- või seljavalu (pankreatiit)
- Lööve
- Peapööritus

- Peavalu
- Liighigistamine
- Normist erinevad maksanäitajad vereanalüüsis

Teatage arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib mõni neist kõrvaltoimetest.

Muud tetratsükliin-antibiootikumid

Seoses teiste tetratsükliin-antibiootikumidega, sh minotsükliini ja doksütsükliiniga on teatud muudest kõrvaltoimetest. Need hõlmavad valgustundlikkust, peavalu, nägemisprobleeme või normist erinevaid vereanalüüsi tulemusi. Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te märkate Xeravaga ravi ajal ükskõik millist neist kõrvaltoimetest.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Xeravat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali sildil ja karbil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Hoida viaal karbis, valguse eest kaitstult.

Kui pulber on manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui see ei ole võimalik, võib seda säilitada toatemperatuuril ja kasutada 12 tunni jooksul.

Manustamiskõlblikuks muudetud Xerava peab olema selge, helekollane või oranž lahus. Lahust ei tohi kasutada, kui selles on nähtavaid osakesi või kui lahus on hägune.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Xerava sisaldab

- Toimeaine on eravatsükliin. Üks viaal sisaldab 100 mg eravatsükliini.
- Teised koostisosad on mannitool (E421), vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks) ja naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks).

Kuidas Xerava välja näeb ja pakendi sisu

Xerava on helekollane kuni tumekollane paakunud pulber 10 ml klaasviaalis. Infusioonilahuse kontsentradi pulber muudetakse manustamiskõlblikuks viaalis 5 ml süstevee või 5 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega. Saadud lahus tõmmatakse viaalist välja ja lisatakse haiglas 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusega infusioonikotti.

Xerava tarnitakse pakendites, milles on 1 viaal, 10 viaali või hulgipakendites, milles on 12 pakendit, igas 1 viaal.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Saksamaa

Tootja

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

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Infoleht on viimati uuendatud.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Oluline: enne ravimi määramist lugege ravimi omaduste kokkuvõtet.

Xerava tuleb muuta manustamiskõlblikuks süstevee või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega ja seejärel lahjendada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahuses.

Xeravat ei tohi segada teiste ravimitega. Kui sama intravenoosse kateetriga toimub järjest mitme ravimi infusioon, tuleb kateeter enne ja pärast infusiooni loputada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega.

Annus tuleb arvutada patsiendi kehakaalus järgi: 1 mg kehakaalu kg kohta.

Manustamiskõlblikuks muutmine

Infusioonilahuse valmistamisel tuleb järgida aseptika nõudeid. Iga viaali sisu tuleb lahustada 5 ml süstevee või 5 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega ja ettevaatlikult keerutada kuni pulbri täieliku lahustumiseni. Loksutamist või kiiret liigutamist tuleb vältida, sest see võib tekitada vahtu.

Manustamiskõlblikuks muudetud Xerava peab olema selge, helekollane või oranž lahus. Lahust ei tohi kasutada, kui selles on nähtavaid osakesi või kui lahus on hägune.

Infusioonilahuse valmistamine

Manustamiseks tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahust täiendavalt lahjendada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega. Infusioonikotti tuleb lisada arvutatud kogus manustamiskõlblikuks muudetud lahust, kuni saavutatakse soovitatav kontsentratsioon 0,3 mg/ml, vahemikus 0,2...0,6 mg/ml. Arvutusnäited on tabelis 1.

Lahuse segamiseks pöörake kott ettevaatlikult ümber.

Tabel 1 Kehakaalu 40...200 kg arvutusnäited¹

Patsiendi kehakaal (kg)	Koguannus (mg)	Manustamiskõlblikuks manustamiseks vajalik viaalide arv	Kogu lahjendatav maht (ml)	Soovitatav infusioonikoti suurus
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 Täpne annus tuleb arvutada konkreetse patsiendi kehakaalu järgi.

Patsiendid kehakaaluga $\geq 40...49$ kg

Arvutage manustamiskõlblikuks muudetud lahuse vajalik kogus patsiendi kehakaalu järgi ja süstige see 100 ml infusioonikotti.

Patsiendid kehakaaluga $50...100$ kg

Arvutage manustamiskõlblikuks muudetud lahuse vajalik kogus patsiendi kehakaalu järgi ja süstige see 250 ml infusioonikotti.

Patsiendid kehakaaluga > 100 kg

Arvutage manustamiskõlblikuks muudetud lahuse vajalik kogus patsiendi kehakaalu järgi ja süstige see 500 ml infusioonikotti.

Infusioon

Enne manustamist tuleb visuaalselt kontrollida, et infusioonilahuses ei esineks lahustumata osakesi. Manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud lahused, mis sisaldavad nähtavaid osakesi või on hägused, tuleb ära visata.

Pärast lahjendamist manustatakse Xeravat intravenoosselt ligikaudu 1 tunni jooksul. Xerava soovitatav manustamisrežiim on 1 mg/kg eravatsükliini iga 12 tunni tagant 4...14 päeva jooksul.

Manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud lahust tuleb manustada ainult intravenoosse infusioonina. Seda ei tohi manustada intravenoosse boolusena.

Ainult ühekordseks kasutamiseks, kogu kasutamata lahus tuleb hävitada.