

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xerava 50 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi injektiopullo sisältää 50 mg eravasykliiniä.

Käyttövalmiiksi saatettuna yksi ml sisältää 10 mg eravasykliiniä.

Lisälaimennuksen jälkeen 1 ml sisältää 0,3 mg eravasykliiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Vaaleankeltainen tai keltainen tyyny.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Xeravaa käytetään aikuisten komplisoituneiden intra-abdominaalisten infektioiden (cIAI) hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Käytössä on syytä ottaa huomioon antibakteeristen aineiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

#### Annostus

Suosittelun annostus on 1 mg/kg eravasykliiniä joka 12. tunti 4–14 päivän ajan.

#### *Vahvasti CYP3A4:ää indusoivat aineet*

Jos potilaalle annetaan samanaikaisesti voimakkaasti CYP3A4:ää indusoivaa valmistetta, suositeltu annostus on 1,5 mg/kg eravasykliiniä joka 12. tunti 4–14 päivän ajan (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

#### *Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)*

Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien tai hemodialyysihoidossa olevien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa. Eravasykliiniä annettaessa ei tarvitse ottaa hemodialyysin ajankohtaa huomioon (ks. kohta 5.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.2).

## *Pediatriset potilaat*

Xeravan turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vahvistettu. Tietoja ei ole saatavana. Xeravaa ei saa käyttää alle 8-vuotiaiden lasten hoidossa hampaiden värjäytymisen vuoksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

### Antotapa

Laskimoon

Xeravaa annetaan ainoastaan laskimonsisäisenä infuusiona, jonka kesto on noin 1 tunti (ks. kohta 4.4).

Katso kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteeseen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys tetrasykliiniryhmän antibiooteille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Anafylaktiset reaktiot

Vakavat ja toisinaan kuolemaan johtavat yliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia ja niistä on ilmoituksia muiden tetrasykliiniryhmän antibioottien käytön yhteydessä (ks. kohta 4.3). Yliherkkyystapauksissa eravasykliinihoito on lopetettava välittömästi, ja asianmukaiset, kiireelliset hoitotoimenpiteet on käynnistettävä.

#### *Clostridioides difficile* -bakteerin aiheuttama ripuli

Antibiootin käyttöön liittyvää koliittia ja pseudomembranoottista koliittia, joiden vakavuus vaihtelee lievistä hengenvaaralliseen, on raportoitu lähes kaikkien antibioottien käytön yhteydessä. Tämän diagnoosin mahdollisuus on otettava huomioon potilailla, joilla esiintyy ripulia eravasykliinihoidon aikana tai sen jälkeen (ks. kohta 4.8). Näissä olosuhteissa on harkittava eravasykliinihoidon lopettamista ja tukitoimien käyttämistä yhdessä spesifisen *Clostridioides difficile* -hoidon kanssa. Peristaltiikkaa estävää lääkitystä ei saa antaa.

#### Infuusiokohdan reaktiot

Eravasykliini annetaan suonensisäisenä infuusiona noin 1 tunnin ajan infuusiokohdan reaktioiden minimoimiseksi. Suonensisäisesti annettua eravasykliiniä koskevissa kliinisissä tutkimuksissa havaittiin infuusiokohdan punoitusta, kipua tai arkuutta, laskimotulehdusta ja laskimotukkotulehdusta (ks. kohta 4.8). Vakavia reaktioita havaittaessa eravasykliinihoito on keskeytettävä, kunnes uusi laskimoyhteys on valmisteltu. Muita keinoja, joilla infuusiokohdan reaktioita ja niiden vakavuutta voidaan vähentää, ovat esim. eravasykliinin infuusionopeuden ja/tai -pitoisuuden vähentäminen.

#### Vastustuskykyiset mikro-organismit

Pitkäkestoinen käyttö voi johtaa vastustuskykyisten mikro-organismien, kuten sienien, kasvuun. Jos hoidon aikana alkaa superinfektio, hoito saatetaan joutua keskeyttämään. Muut asianmukaiset toimenpiteet on otettava käyttöön, ja vaihtoehtoisia antimikrobiaalisia hoitoja on harkittava saatavissa olevien hoito-ohjeiden mukaisesti.

## Haimatulehdus

Haimatulehduksesta on ilmoitettu eravasykliinin yhteydessä; joissakin tapauksissa tulehdus on ollut vaikea (ks. kohta 4.8). Haimatulehdusta epäiltäessä eravasykliinihoito on keskeytettävä.

## Pediatriset potilaat

Xeravaa ei saa käyttää hampaiden kehittymisen aikana (raskauden 2. ja 3. kolmanneksen aikana ja alle 8-vuotiailla lapsilla), sillä siitä saattaa aiheutua hampaiden pysyvä värjäytyminen (keltainen, harmaa, ruskea) (ks. kohdat 4.2 ja 4.6).

## Vahvasti CYP3A4:ää indusoivien aineiden samanaikainen käyttö

CYP3A4:ää indusoivien lääkkeiden odotetaan nopeuttavan eravasykliinin metaboliaa ja lisäävän metabolian laajuutta. CYP3A4:n indusoiden vaikutus on ajasta riippuvaista, ja maksimaaliseen induktioon saattaa kulua jopa 2 viikkoa indusoiden annon aloittamisesta. Kun CYP3A4:n indusoiden anto lopetetaan, induktiovaikutuksen loppumiseen saattaa kulua ainakin 2 viikkoa. Vahvasti CYP3A4:ta indusoivien valmisteiden (kuten fenobarbitaali, rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini, mäkikuisma) antamisen samanaikaisesti eravasykliinin kanssa vähentää sen tehoa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

## Potilaat, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta

Potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka C), lääkealtistus saattaa kasvaa. Siksi näitä potilaita on tarkkailtava haittavaikutusten varalta (ks. kohta 4.8) – varsinkin, jos he ovat ylipainoisia ja/tai heitä hoidetaan vahvasti CYP3A:ta indusoivilla valmisteilla, jotka saattavat lisätä altistusta entisestään (ks. kohdat 4.5 ja 5.2). Tällaisissa tapauksissa annostusta koskevia suosituksia ei voida antaa.

## Kliinisten tietojen rajoitukset

cIAI:n kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana immuunivajauspotilaita, ja useimpien (80 %) potilaiden APACHE II -pisteet olivat lähtötilanteessa < 10; 5,4 %:lla potilaista oli lähtötilanteessa samanaikainen bakteremia; 34 %:lla potilaista oli komplisoitunut appendisiitti.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Muiden lääkevalmisteiden potentiaali vaikuttaa eravasykliinin farmakokinetiikkaan

Samanaikainen CYP 3A4/3A5:tä vahvasti indusoivan rifampisiinin kanssa muutti eravasykliinin farmakokinetiikkaa vähentäen altistusta noin 32 %:lla ja kasvattamalla puhdistumaa 54 %:lla. Eravasykliininannosta on nostettava noin 50 %:lla (1,5 mg/kg laskimonsisäisesti, 12 tunnin välein), kun sitä annetaan yhdessä rifampisiinin tai jonkun muun CYP3A:ta vahvasti indusoivan valmisteiden kanssa, esim. fenobarbitaali, karbamatsepiini, fenytoiini ja mäkikuisma (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Samanaikainen antaminen vahvan CYP3A:n estäjän itrakonatsolin kanssa muutti eravasykliinin farmakokinetiikkaa nostamalla  $C_{max}$ -arvoa noin 5 % ja  $AUC_{0-24}$ -arvoa noin 23 % sekä pienentäen puhdistumaa. Altistuksen kasvaminen ei todennäköisesti ole kliinisesti merkitsevää, ja näin ollen annostusta ei tarvitse muuttaa, kun CYP3A:n estäjiä annetaan samanaikaisesti eravasykliinin kanssa. Jos vahvasti CYP3A:ta inhiboivaa valmistetta (esim. ritonaviiri, itrakonatsoli, klaritromysiini) samanaikaisesti saavalla potilaalla on kuitenkin muita, altistusta mahdollisesti lisääviä ominaisuuksia tai sairauksia, kuten vaikea maksan vajaatoiminta ja/tai ylipaino, heitä on tarkkailtava haittavaikutusten varalta (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Eravasykliinin on osoitettu olevan kuljetusproteiinien P-gp, OATP1B1 ja OATP1B3 substraatti in vitro. In vivo -yhteisvaikutuksia ei voida jättää huomiotta: on mahdollista, että eravasykliinin

samanaikainen antaminen muiden näitä kuljetusproteiineja estävien yhdisteiden kanssa saattaa nostaa eravasykliinin plasmapitoisuutta. Esimerkkejä OATP1B1/3:n estäjistä ovat atatsanaviiri, syklosporiini, lopinaviiri ja sakinaviiri.

#### Eravasykliinin potentiaali vaikuttaa muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

*In vitro*, eravasykliini ja sen metaboliitit eivät ole CYP-entsyymien eivätkä kuljetusproteiinien estäjiä tai indusioijia (ks. kohta 5.2). Näin ollen lääkevalmisteyhteisvaikutukset näiden entsyymien ja kuljetusproteiinien substraattien kanssa ovat epätodennäköisiä.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Tietoja eravasykliinin käytöstä raskaana olevilla naisilla on vain vähän tietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollisesta riskistä ihmisille ei ole tietoa.

Muiden tetrasykliiniryhmän antibioottien tavoin eravasykliini saattaa aiheuttaa pysyviä hammasvaurioita (värjäytymistä ja kiillevikoja) ja luutumisprosessien viivästymistä sikiöissä, jotka altistuvat sillein *utero* 2. ja 3. raskauskolmanneksen aikana; syynä on eravasykliinin kerääntyminen kudoksiin, joissa kalsiumin vaihtuvuus on nopeaa, sekä kalsiumia kelatoivien kompleksien muodostuminen (ks. kohdat 4.4 ja 5.3). Xeravaa ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa eravasykliinillä.

#### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on vältettävä raskautta eravasykliinihoidon aikana.

#### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö eravasykliini ja sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Eläintutkimuksissa eravasykliinin ja sen metaboliittien on osoitettu erittyvän maitoon (ks. kohta 5.3).

Pitkään jatkuneesta muiden tetrasykliinien käytöstä imetyksen aikana saattaa olla seurauksena antibiootin merkittävää imeytymistä imetettävään lapseen, eikä imetystä suositella imetettävälle aiheutuvan hampaiden värjäytymisriskin ja luutumisprosessien viivästymisriskin vuoksi.

On päätettävä, keskeytetäänkö rintaruokinta vai jatketaan sitä, sekä keskeytetäänkö Xerava-hoito vai jatketaan sitä, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuva hyöty lapselle ja hoidosta koituva hyöty äidille.

#### Hedelmällisyys

Eravasykliinin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Kliinisesti asianmukaiset eravasykliinipitoisuudet tosin vaikuttivat urosrottien paritteluun ja hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Eravasykliinivalmisteella voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Eravasykliinin antamisesta saattaa seurata huimausta (ks. kohta 4.8).

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa cIAI:tä sairastavien ja eravasykliiniä saavien potilaiden (n=576) yleisimmät haittavaikutukset olivat pahoinvointi (3,0 %), oksentelu (1,9 %), infuusiokohdan flebiitti (1,9 %),

flebiitti (1,4 %), infuusiokohdan tromboosi (0,9 %), ripuli (0,7 %), verisuonen pistokohdan punoitus (0,5 %), hyperhidroosi, tromboflebiitti, infuusiokohdan hypoestesia ja päänsärky (kaikki 0,3 %); vaikutukset olivat vakavuudeltaan yleensä lieviä tai kohtalaisia.

### Taulukko haittavaikutuksista

Eravasykliinin käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset on esitetty taulukossa 1. Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinluokkajärjestelmän ja yleisyysluokituksen mukaisesti. Haittavaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000 - < 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$ ) ja erittäin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 1 Taulukko eravasykliinin kliinisissä tutkimuksissa havaituista haittavaikutuksista**

Elinluokka	Yleinen	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys
Hermosto		Huimaus Päänsärky
Verisuonisto	Tromboflebiitti <sup>a</sup> Flebiitti <sup>b</sup>	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Oksentelu	Haimatulehdus Ripuli
Maksa ja sappi		Aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) nousu Alaniiniaminotransferaasin (ALAT) nousu Veren kohonneet bilirubiiniarvot
Iho ja ihonalainen kudosis		Ihottuma Liikahikoilu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Infuusiokohdan reaktio <sup>c</sup>	

- Tromboflebiitti, jossa mukana suositellut termit tromboflebiitti ja infuusiokohdan tromboosi
- Flebiitti, jossa mukana suositellut termit flebiitti, infuusiokohdan flebiitti, pinnallinen flebiitti ja injektiokohdan flebiitti
- Infuusiokohdan reaktio, jossa mukana suositellut termit injektiokohdan eryteema, infuusiokohdan hypoestesia, verisuonen pistokohdan eryteema ja verisuonen pistokohdan kipu

### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

#### *Infuusiokohdan reaktiot*

Eravasykliinillä hoidetuilla potilailla on ilmoitettu lieviä ja kohtalaisista infuusiokohdan reaktioista, kuten kipu tai epämukavuus, eryteema ja turvotus tai tulehdus injektiokohdassa sekä pinnallinen tromboflebiitti ja/tai flebiitti. Infuusiokohdan reaktioita voidaan lieventää pienentämällä eravasykliinin infuusiopitoisuutta tai infuusionopeutta.

#### *Tetrasykliiniryhmän antibioottien vaikutukset*

Tetrasykliiniryhmän haittavaikutuksia ovat valoherkkyys, *pseudotumor cerebri* ja antianabolinen vaikutus, jotka ovat johtaneet ureatypen lisääntymiseen veressä, uremiaan, asidoosiin ja hyperfosfatemiaan.

#### *Ripuli*

Tämän antibioottiryhmän haittavaikutuksiin lukeutuvat pseudomembranoottinen koliitti ja epäherkkien organismien kuten sienien liikakasvu (ks. kohta 4.4). Kliinisissä tutkimuksissa hoitoon liittyvää ripulia esiintyi 0,7 %:lla potilaista; kaikki tapaukset olivat vakavuudeltaan lieviä.

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

Tutkimuksissa, joissa terveille vapaaehtoisille on annettu enintään 3 mg/kg eravasykliiniä, suositusannosta korkeampien annosten on havaittu aiheuttavan lisäystä pahoinvoinnin ja oksentelun esiintyvyydessä.

Jos epäillään Xeravan yliannostusta, sen antaminen on keskeytettävä ja potilasta seurattava haittavaikutusten varalta.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet, tetrasykliinit, ATC-koodi: J01AA13.

#### Vaikutusmekanismi

Eravasykliinin vaikutusmekanismiin kuuluu bakteerin proteiinisynteesin keskeyttäminen siten, että aminohappotähteen liittäminen kasvavaan peptidiketjuun estyy eravasykliinin sitoutuessa ribosomin 30S-alayksikköön.

Eravasykliinin C-7- ja C-9-substituentit eivät esiinny missään luonnossa esiintyvissä tai osittain synteettisissä tetrasykliineissä. Tällä substituenttirakenteella on mikrobiologista aktiivisuutta, kuten tehokkuus *in vitro* sellaisia gram-positiivisia ja gram-negatiivisia kantoja vastaan, jotka ilmentävät yhtä tai useampaa tetrasykliinispesifistä resistenssimekanismia (eli tet(A)- tet(B)- ja tet(K)-välitteinen ulosvirtaus; tet(M)- ja tet(Q)-välitteinen ribosomin suoja. Eravasykliini ei ole MepA-pumpun substraatti *Staphylococcus aureus*-bakteerissa – tämä resistenssimekanismi on kuvattu tigesykliinin osalta. Aminoglykosideja modifioivilla/deaktivoivilla entsyymeillä ei ole vaikutusta eravasykliiniin.

#### Resistenssimekanismi

Eravasykliiniresistenssiä on havaittu *Enterococcus*-bakteerissa, jolla on mutaatioita rpsJ-geenissä. Eravasykliinin ja muiden antibioottiryhmien – kuten kinolonit, penisilliinit, kefalosporiinit ja karbapeneemit – välillä ei ole vaikutuskohtaan perustuvaa ristiresistenssiä.

Muut bakteeriresistenssin mekanismit, jotka voisivat mahdollisesti vaikuttaa eravasykliiniin, liittyvät tehostuneeseen epäspesifiseen luontaiseen monilääkeresistenttiin (MRD) ulosvirtaukseen.

#### Herkkyydestauksen raja-arvot

Euroopan mikrobilääkkeiden herkkyydestaustojen, EUCAST:in määrittämät pienimmät bakteerinkasvua estävät pitoisuudet (MIC) eravasykliinille ovat:

**Taulukko 2 Eravasykliinin pienimmät bakteerinkasvua estävät pitoisuudet eri patogeeneille**

Patogeeni	MIC-raja-arvo (µg/ml)	
	Herkkä (S ≤)	Resistentti (R >)
<i>Escherichia coli</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25
<i>Enterococcus</i> -lajit	0,125	0,125
Viridans-ryhmän <i>Streptokokit</i>	0,125	0,125

#### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

On osoitettu, että jakamalla eravasykliinin plasmapitoisuus vs. aika -käyrän alle jäävä ala (AUC) pienimmällä bakteerinkasvua estävällä pitoisuudella (MIC) saadaan paras ennuste sen tehokkuudelle *in vitro* käyttämällä ihmisen vakaan tilan altistuksia kemostaatissa ja varmistamalla tulokset *in vivo* eläininfektioimallia käyttäen.

#### Kliininen teho spesifisiä patogeeneja vastaan

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu eravasykliinin teho niitä lueteltuja cIAI-patogeeneja vastaan, jotka olivat eravasykliiniherkkiä *in vitro*:

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus*
- *Enterococcus faecalis*
- *Enterococcus faecium*
- Viridans-ryhmän *Streptokokit*

#### Antibakteriaalinen aktiivisuus muita kyseeseen tulevia patogeeneja vastaan

*In vitro*-tietojen mukaan seuraavat patogeenit eivät ole herkkiä eravasykliinille:

- *Pseudomonas aeruginosa*

#### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto (EMA) on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Xeravan käytöstä yhdellä tai useammalla pediatrisella potilasryhmällä cIAI:n hoidossa (ks. kohta 4.2, ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

#### Imeytyminen

Eravasykliini annetaan suonensisäisesti ja sen biologinen hyötyosuus on siten 100 %.

Taulukossa 3 on esitetty eravasykliinin keskimääräiset farmakokineettiset parametrit 12 tunnin välein yhden ja useamman laskimonsisäisen, 60 minuutin infuusion jälkeen terveillä aikuisilla annoksen ollessa 1 mg/kg.



**Taulukko 3 Eravasykliinin keskimääräiset (variaatiokerroin-%) plasman farmakokineettiset parametrit yhden tai useamman terveille aikuisille annetun laskimonsisäisen infuusion jälkeen**

Eravasykliinin annostus		FK-parametrit aritmeittinen keskiarvo (CV %)			
		C <sub>max</sub> (ng/ml)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-12</sub> <sup>b</sup> (ng*h/ml)	t <sub>1/2</sub> (h)
1,0 mg/kg laskimonsisäisesti joka 12. tunti (n = 6)	Päivä 1	2125 (15)	1,0 (1,0–1,0)	4305 (14)	9 (21)
	Päivä 10	1825 (16)	1,0 (1,0–1,0)	6309 (15)	39 (32)

<sup>a</sup>Keskiarvo (vaihteluväli) esillä

<sup>b</sup>Päivän 1 AUC = AUC<sub>0-12</sub> ensimmäisen annoksen jälkeen, ja päivän 10 AUC = vakaan tilan AUC<sub>0-12</sub>

### Jakautuminen

Eravasykliinin *in vitro* -sitoutuminen ihmisen plasmaproteiineihin kasvaa pitoisuuden kasvaessa: sitoutuneen eravasykliinin prosenttiosuudet ovat 0,1 mikrog/ml pitoisuudella 79 %, 1 mikrog/ml pitoisuudella 86 % ja 10 mikrog/ml pitoisuudella 90 %. Keskimääräinen (variaatiokerroin-%) vakaan tilan jakautumistilavuus terveillä normaaleilla vapaaehtoisilla on 12 tunnin välein annetulla 1 mg/kg annoksella 321 litraa (6,35), mikä ylittää kehon vesitilavuuden.

### Biotransformaatio

Muuttumaton eravasykliini on tämän lääkevalmisteen pääasiallinen komponentti ihmisen plasmassa ja virtsassa. Eravasykliini metaboloituu etupäässä CYP3A4- ja FMO-välitteisellä pyrrolidiinirenkään oksidaatiolla TP-6208:ksi, ja C-4:ssä tapahtuvalla kemiallisella epimerisaatiolla TP-498:ksi. Muita, vähäisinä määrinä esiintyviä metaboliitteja muodostuu glukuronidaation, oksidaation ja hydrolyysin kautta. TP-6208:n ja TP-498:n ei katsota olevan farmakologisesti aktiivisia.

Eravasykliinin on substraatti kuljetusproteiineille P-gp, OATP1B1 ja OATP1B3, mutta ei BCRP:lle.

### Eliminaatio

Eravasykliiniä erittyä sekä virtsaan että ulosteisiin. Kun <sup>14</sup>C-eravasykliiniä annetaan yksi 60 mg:n laskimonsisäinen annos, munuaispuhdistuma muodostaa noin 35 % ja erityis sappien ja erittyminen suoraan suolesta noin 48 % kehon kokonaispuhdistumasta.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Terveissä aikuisissa eravasykliinin C<sub>max</sub> ja AUC kasvavat jotakuinkin suhteessa annoksen kasvamisen kanssa. Laskimonsisäinen 1 mg/kg annostus 12 tunnin välein johtaa noin 45 % kumuloitumiseen.

Eravasykliinin kliinisesti tutkittujen IV-annosten alueella farmakokineettiset parametrit AUC ja C<sub>max</sub> käyttäytyvät lineaarisesti, mutta annoksia lisättäessä sekä AUC että C<sub>max</sub> jäävät hieman annosriippuvaisuudesta.

### Mahdolliset yhteisvaikutukset

Eravasykliini ja sen metaboliitit eivät *in vitro* ole entsyymien CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 tai CYP3A4 estäjiä. Eravasykliini, TP-498 ja TP-6208 eivät ole entsyymien CYP1A2, CYP2B6 tai CYP3A4 indusioijia.

Eravasykliini, TP-498 ja TP-6208 eivät ole kuljetusproteiinien BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 tai MATE2-K estäjiä. Metaboliitit TP-498 ja TP-6208 eivät ole kuljetusproteiinin P-gp estäjiä *in vitro*.

## Erityispotilasryhmät

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Terveisiin potilaisiin verrattuna eravasykliinin  $C_{max}$ :n geometrinen keskiarvo kasvoi 8,8 % (90 % CI: 19,4; 45,2) tutkittavilla, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD). Terveisiin potilaisiin verrattuna eravasykliinin  $AUC_{0-inf}$ :n geometrinen keskiarvo laski 4,0 % (90 % CI: 14,0; 12,3) tutkittavilla, joilla oli ESRD.

### *Maksan vajaatoiminta*

Terveisiin potilaisiin verrattuna eravasykliinin  $C_{max}$ :n geometrinen keskiarvo kasvoi 13,9 % potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh -luokka A), 16,3 % potilailla, joilla se oli kohtalainen (Child-Pugh -luokka B) ja 19,7 % potilailla, joilla se oli vaikea (Child-Pugh -luokka C). Terveisiin potilaisiin verrattuna eravasykliinin  $AUC_{0-inf}$ :n geometrinen keskiarvo kasvoi 22,9 % potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh -luokka A), 37,9 % potilailla, joilla se oli kohtalainen (Child-Pugh -luokka B) ja 110,3 % potilailla, joilla se oli vaikea (Child-Pugh -luokka C).

### *Sukupuoli*

Eravasykliinin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei AUC:ssä havaittu kliinisesti merkityksellisiä sukupuolieroja.

### *Iäkkäät potilaat ( $\geq 65$ -vuotiaat)*

Eravasykliinin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei iän suhteen havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja.

### *Paino*

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä osoitettiin, että eravasykliinin jakautuminen ja eliminoituminen (puhdistuma ja tilavuus) riippuivat tutkittavan painosta. AUC:lla mitatut erot eravasykliinialtistuksessa eivät kuitenkaan anna aiheutta annoksen muuttamiseen tutkitulla painoalueella. Yli 137 kg painoisista potilaista ei ole tietoa saatavana. Vaikean obesiteetin mahdollista vaikutusta eravasykliinialtistukseen ei ole tutkittu.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toistetulla annoksella tehdyissä eravasykliinin toksisuutta arvioivissa rotta-, koira- ja apinatutkimuksissa havaittiin imukudoksen ehtymistä / imusolmukkeiden, pernan ja kateenkorvan atrofiaa, erytrosyyttien, retikulosyyttien leukosyyttien ja trombosyyttien vähenemistä (koira, apina) yhdessä luuytimen hyposellulaarisuuden kanssa sekä ruoansulatuskanavan haittavaikutuksia (koira, apina). Nämä löydökset olivat osittain tai täysin palautuvia 3–7 viikon palautumisajan puitteissa.

Luun värjäytymistä (ilman histologisia löydöksiä), joka ei ollut täysin palautuvaa 7 viikon palautumisaikana, havaittiin rotilla ja apinoilla 13 viikon lääkkeen annon jälkeen.

Korkeiden laskimonsisäisten eravasykliiniannosten antamiseen on liittynyt ihoreaktioita (kuten nokkosihottuma, raapiminen, turvotus ja/tai ihon eryteema) rotta- ja koiratutkimuksissa.

Urosrottien hedelmällisyystutkimuksissa eravasykliiniannokset, jotka vastasivat noin viisinkertaista kliinistä altistusta (AUC:hen perustuen) johtivat raskauksien määrän merkittävään vähenemiseen. Nämä löydökset olivat palautuvia 70 päivän (10 viikon) palautumisajan puitteissa, mikä vastaa yhtä rotan spermatogeneesisykliä. Toistuvan altistuksen toksisuustutkimuksissa, joissa urosrotat altistettiin 14 päiväksi tai 13 viikoksi annoksille, jotka vastasivat (AUC:hen perustuen) 10- tai 5-kertaista kliinistä altistusta, havaittiin myös löydöksiä. Näitä olivat siementiehyiden rappeutuminen, oligospermia, solujäte lisäkiveksissä, spermadien kertyminen siementiehyihin, lisääntynyt spermadien päiden kertyminen Sertoli-soluihin, Sertoli-solujen vakuolisaatio ja pienentyneet siittiömäärät. Naarasrotilla ei havaittu paritteluun tai hedelmällisyyteen liittyviä haittavaikutuksia.

Alkio-/sikiötutkimuksissa ei havaittu haittavaikutuksia kliinistä altistusta vastaavilla annoksilla rotalla; ei myöskään kanilla, kun altistus oli 1,9-kertainen kliiniseen altistukseen verrattuna (AUC:hen

perustuen). Kliiniseen altistukseen verrattuna kaksin- tai nelinkertaisiin annoksiin (AUC:hen perustuen) liittyi emotoksisuutta (kliiniset havainnot sekä pienentynyt painonnousu ja ruoan kulutus) ja sikiön kehon painon alentumista sekä luuston luutumisen viivästymistä molemmilla lajeilla; ja kaneilla keskenmenoja.

Eläinkokeet osoittavat, että eravasykliini läpäisee istukan ja sitä on sikiön plasmassa. Eravasykliini (ja sen metaboliitit) erittyvät imettävien rottien maitoon.

Eravasykliini ei ole genotoksista. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty eravasykliinillä.

Makean veden sedimenteissä Xeravan hajoaminen saattaa olla hyvin hidasta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mannitoli (E421)  
Natriumhydroksidi (E524) (pH:n säätämistä varten)  
Kloorivetyhappo (pH:n säätämistä varten)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden injektiopullossa on osoitettu olevan 1 tunti 25 °C:ssa.

Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen laimennuksen jälkeisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 72 tuntia 2 °C–8 °C:ssa ja 12 tuntia 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla ja ne saavat normaalisti olla enintään 72 tuntia 2 °C–8 °C:ssa, paitsi jos käyttövalmiiksi saattaminen ja laimentaminen on suoritettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

10 ml:n tyyppin I lasista valmistettu injektiopullo, joka on varustettu klooributyylikumitulpalla ja alumiinikorkilla.

Pakkauskoot: 1 injektiopullo ja kerrannaispakkaus, joka sisältää 12 injektiopulloa (12 pakkausta, joissa 1 injektiopullo).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

### Yleiset varotoimet

Injektiopullo on kertakäyttöinen.

Infuusioliuosta valmistettaessa on käytettävä aseptista tekniikkaa.

### ***Käyttökuntoon saatetun liuoksen valmistusohjeet***

Lisää 5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä tarvittavaan määrään injektiopulloja; pyörittele varovaisesti, kunnes jauhe on liennut täysin. Ravistamista ja nopeita liikkeitä on vältettävä vaahtoamisen estämiseksi.

Käyttövalmiiksi saatetun Xerava-kantaliuoksen pitäisi olla kirkasta ja keltaista tai oranssia. Liuosta ei saa käyttää, jos liuoksessa havaitaan hiukkasia tai se on sameaa.

### ***Infuusioliuoksen valmistus***

Antamista varten käyttövalmiiksi saatettu kantaliuos on laimennettava 9 mg/ml (0.9 %) natriumkloridiliuoksella injektiota varten. Lisää laskettu määrä käyttövalmiiksi saatettua kantaliuosta infuusiopussiin niin, että antibiootin tavoitepitoisuus pussissa on 0,3 mg/ml (voi vaihdella välillä 0,2–0,6 mg/ml). Taulukossa 4 on esimerkki laskutoimituksesta.

Kääntelee pussia varovasti niin, että liuos sekoittuu.

**Taulukko 4 Esimerkki laskutoimituksista 40–200 kg kehon painoille<sup>1</sup>**

Potilaan paino (kg)	Kokonaisannos (mg)	Tarvittava käyttövalmiiksi saatettavien injektiopullojen määrä	Laimennettava kokonaistilavuus (ml)	Suosittelut infuusiopussin koko
40	40	1	4	100 ml
60	60	2	6	250 ml
80	80	2	8	250 ml
100	100	2	10	250 ml
150	150	3	15	500 ml
200	200	4	20	500 ml

<sup>1</sup>Tarkka annos on laskettava potilaan omasta painosta.

Kun potilaan paino on **≥ 40 kg – 49 kg:**

Laske käyttövalmiiksi saatetun kantaliuoksen tarvittava tilavuus potilaan painon mukaan, ja injisoi 100 ml:n infuusiopussiin.

Kun potilaan paino on **50 kg – 100 kg:**

Laske käyttövalmiiksi saatetun kantaliuoksen tarvittava tilavuus potilaan painon mukaan, ja injisoi 250 ml:n infuusiopussiin.

Kun potilaan paino on **> 100 kg:**

Laske käyttövalmiiksi saatetun kantaliuoksen tarvittava tilavuus potilaan painon mukaan, ja injisoi 500 ml:n infuusiopussiin.

### ***Infuusio***

Ennen antamista käyttöliuos on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten varalta.

Käyttövalmiiksi saatettu ja laimennettu liuos, joka sisältää näkyviä hiukkasia tai on sameaa, on heitettävä pois.

Laimennuksen jälkeen Xerava annetaan laskimoon noin 1 tunnin infuusiona.

Käyttövalmiiksi saatettu ja laimennettu liuos on annettava ainoastaan laskimonsisäisenä infuusiona. Sitä ei saa antaa laskimonsisäisenä boluksena.

Jos samaa laskimoyhteyttä käytetään useiden eri lääkevalmisteiden peräkkäiseen infuusioon, infuusioletku on huuhdeltava ennen infuusiota ja sen jälkeen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella injektiota varten.

#### Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Saksa

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.9.2018  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xerava 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg eravasykliiniä.

Käyttövalmiiksi saatettuna yksi ml sisältää 20 mg eravasykliiniä.

Lisälaimennuksen jälkeen 1 ml sisältää 0,6 mg eravasykliiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Vaaleankeltainen tai keltainen tyyny.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Xeravaa käytetään aikuisten komplisoituneiden intra-abdominaalisten infektioiden (cIAI) hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Käytössä on syytä ottaa huomioon antibakteeristen aineiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

#### Annostus

Suosittelun annostus on 1 mg/kg eravasykliiniä joka 12. tunti 4–14 päivän ajan.

#### *Vahvasti CYP3A4:ää indusoivat aineet*

Jos potilaalle annetaan samanaikaisesti voimakkaasti CYP3A4:ää indusoivaa valmistetta, suositeltu annostus on 1,5 mg/kg eravasykliiniä joka 12. tunti 4–14 päivän ajan (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

#### *Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)*

Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien tai hemodialyysihoidossa olevien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa. Eravasykliiniä annettaessa ei tarvitse ottaa hemodialyysin ajankohtaa huomioon (ks. kohta 5.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.2).

### *Pediatriset potilaat*

Xeravan turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vahvistettu. Tietoja ei ole saatavana. Xeravaa ei saa käyttää alle 8-vuotiaiden lasten hoidossa hampaiden värjäytymisen vuoksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

### Antotapa

Laskimoon

Xeravaa annetaan ainoastaan laskimonsisäisenä infuusiona, jonka kesto on noin 1 tunti (ks. kohta 4.4).

Katso kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.  
Yliherkkyys tetrasykliiniryhmän antibiooteille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Anafylaktiset reaktiot

Vakavat ja toisinaan kuolemaan johtavat yliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia ja niistä on ilmoituksia muiden tetrasykliiniryhmän antibioottien käytön yhteydessä (ks. kohta 4.3). Yliherkkyystapauksissa eravasykliinihoito on lopetettava välittömästi, ja asianmukaiset, kiireelliset hoitotoimenpiteet on käynnistettävä.

#### *Clostridioides difficile* -bakteerin aiheuttama ripuli

Antibiootin käyttöön liittyvää koliittia ja pseudomembranoottista koliittia, joiden vakavuus vaihtelee lievästä hengenvaaralliseen, on raportoitu lähes kaikkien antibioottien käytön yhteydessä. Tämän diagnoosin mahdollisuus on otettava huomioon potilailla, joilla esiintyy ripulia eravasykliinihoidon aikana tai sen jälkeen (ks. kohta 4.8). Näissä olosuhteissa on harkittava eravasykliinihoidon lopettamista ja tukitoimien käyttämistä yhdessä spesifisen *Clostridioides difficile* -hoidon kanssa. Peristaltiikkaa estävää lääkitystä ei saa antaa.

#### Infuusiokohdan reaktiot

Eravasykliini annetaan suonensisäisenä infuusiona noin 1 tunnin ajan infuusiokohdan reaktioiden minimoimiseksi. Suonensisäisesti annettua eravasykliiniä koskevissa kliinisissä tutkimuksissa havaittiin infuusiokohdan punoitusta, kipua tai arkuutta, laskimotulehdusta ja laskimotukkotulehdusta (ks. kohta 4.8). Vakavia reaktioita havaittaessa eravasykliinihoito on keskeytettävä, kunnes uusi laskimoyhteys on valmisteltu. Muita keinoja, joilla infuusiokohdan reaktioita ja niiden vakavuutta voidaan vähentää, ovat esim. eravasykliinin infuusionopeuden ja/tai -pitoisuuden vähentäminen.

#### Vastustuskykyiset mikro-organismit

Pitkäkestoinen käyttö voi johtaa vastustuskykyisten mikro-organismien, kuten sienien, kasvuun. Jos hoidon aikana alkaa superinfektio, hoito saatetaan joutua keskeyttämään. Muut asianmukaiset toimenpiteet on otettava käyttöön, ja vaihtoehtoisia antimikrobiaalisia hoitoja on harkittava saatavissa olevien hoito-ohjeiden mukaisesti.

## Haimatulehdus

Haimatulehduksesta on ilmoitettu eravasykliinin yhteydessä; joissakin tapauksissa tulehdus on ollut vaikea (ks. kohta 4.8). Haimatulehdistusta epäiltäessä eravasykliinihoito on keskeytettävä.

## Pediatriset potilaat

Xeravaa ei saa käyttää hampaiden kehittymisen aikana (raskauden 2. ja 3. kolmanneksen aikana ja alle 8-vuotiailla lapsilla), sillä siitä saattaa aiheutua hampaiden pysyvä värjäytyminen (keltainen, harmaa, ruskea) (ks. kohdat 4.2 ja 4.6).

## Vahvasti CYP3A4:ää indusoivien aineiden samanaikainen käyttö

CYP3A4:ää indusoivien lääkkeiden odotetaan nopeuttavan eravasykliinin metaboliaa ja lisäävän metabolian laajuutta. CYP3A4:n indusoiden vaikutus on ajasta riippuvaista, ja maksimaaliseen induktioon saattaa kulua jopa 2 viikkoa indusoijan annon aloittamisesta. Kun CYP3A4:n indusoijan anto lopetetaan, induktiovaikutuksen loppumiseen saattaa kulua ainakin 2 viikkoa. Vahvasti CYP3A4:ta indusoivien valmisteiden (kuten fenobarbitaali, rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini, mäkikuisma) antamisen samanaikaisesti eravasykliinin kanssa vähentää sen tehoa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

## Potilaat, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta

Potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka C), lääkealtistus saattaa kasvaa. Siksi näitä potilaita on tarkkailtava haittavaikutusten varalta (ks. kohta 4.8) – varsinkin, jos he ovat ylipainoisia ja/tai heitä hoidetaan vahvasti CYP3A:ta indusoivilla valmisteilla, jotka saattavat lisätä altistusta entisestään (ks. kohdat 4.5 ja 5.2). Tällaisissa tapauksissa annostusta koskevia suosituksia ei voida antaa.

## Kliinisten tietojen rajoitukset

cIAI:n kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana immuunivajauspotilaita, ja useimpien (80 %) potilaiden APACHE II -pisteet olivat lähtötilanteessa < 10; 5,4 %:lla potilaista oli lähtötilanteessa samanaikainen bakteremia; 34 %:lla potilaista oli komplisoitunut appendisiitti.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Muiden lääkevalmisteiden potentiaali vaikuttaa eravasykliinin farmakokinetiikkaan

Samanaikainen CYP 3A4/3A5:tä vahvasti indusoivan rifampisiinin kanssa muutti eravasykliinin farmakokinetiikkaa vähentäen altistusta noin 32 %:lla ja kasvattamalla puhdistumaa 54 %:lla. Eravasykliininannosta on nostettava noin 50 %:lla (1,5 mg/kg laskimonsisäisesti, 12 tunnin välein), kun sitä annetaan yhdessä rifampisiinin tai jonkun muun CYP3A:ta vahvasti indusoivan valmisteen kanssa, esim. fenobarbitaali, karbamatsepiini, fenytoiini ja mäkikuisma (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Samanaikainen antaminen vahvan CYP3A:n estäjän itrakonatsolin kanssa muutti eravasykliinin farmakokinetiikkaa nostamalla  $C_{max}$ -arvoa noin 5 % ja  $AUC_{0-24}$ -arvoa noin 23 % sekä pienentäen puhdistumaa. Altistuksen kasvaminen ei todennäköisesti ole kliinisesti merkitsevää, ja näin ollen annostusta ei tarvitse muuttaa, kun CYP3A:n estäjiä annetaan samanaikaisesti eravasykliinin kanssa. Jos vahvasti CYP3A:ta inhiboivaa valmistetta (esim. ritonaviiri, itrakonatsoli, klaritromysiini) samanaikaisesti saavalla potilaalla on kuitenkin muita, altistusta mahdollisesti lisääviä ominaisuuksia tai sairauksia, kuten vaikea maksan vajaatoiminta ja/tai ylipaino, heitä on tarkkailtava haittavaikutusten varalta (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Eravasykliinin on osoitettu olevan kuljetusproteiinien P-gp, OATP1B1 ja OATP1B3 substraatti in vitro. In vivo -yhteisvaikutuksia ei voida jättää huomiotta: on mahdollista, että eravasykliinin samanaikainen antaminen muiden näitä kuljetusproteiineja estävien yhdisteiden kanssa saattaa nostaa



eravasykliinin plasmapitoisuutta. Esimerkkejä OATP1B1/3:n estäjistä ovat atatsanaviiri, syklosporiini, lopinaviiri ja sakinaviiri.

#### Eravasykliinin potentiaali vaikuttaa muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

*In vitro*, eravasykliini ja sen metaboliitit eivät ole CYP-entsyymien eivätkä kuljetusproteiinien estäjiä tai indusioijia (ks. kohta 5.2). Näin ollen lääkevalmisteyhteisvaikutukset näiden entsyymien ja kuljetusproteiinien substraattien kanssa ovat epätodennäköisiä.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Tietoja eravasykliinin käytöstä raskaana olevilla naisilla on vain vähän tietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollisesta riskistä ihmisille ei ole tietoa.

Muiden tetrasykliiniryhmän antibioottien tavoin eravasykliini saattaa aiheuttaa pysyviä hammasvaurioita (värjäytymistä ja kiillevikoja) ja luutumisprosessien viivästymistä sikiöissä, jotka altistuvat sille *in utero* 2. ja 3. raskauskolmanneksen aikana; syynä on eravasykliinin kerääntyminen kudoksiin, joissa kalsiumin vaihtuvuus on nopeaa, sekä kalsiumia kelatoivien kompleksien muodostuminen (ks. kohdat 4.4 ja 5.3). Xeravaa ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa eravasykliinillä.

#### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on vältettävä raskautta eravasykliinihoidon aikana.

#### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö eravasykliini ja sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Eläintutkimuksissa eravasykliinin ja sen metaboliittien on osoitettu erittyvän maitoon (ks. kohta 5.3).

Pitkään jatkuneesta muiden tetrasykliinien käytöstä imetyksen aikana saattaa olla seurauksena antibiootin merkittävää imeytymistä imetettävään lapseen, eikä imetystä suositella imetettävälle aiheutuvan hampaiden värjäntymisriskin ja luutumisprosessien viivästymisriskin vuoksi.

On päätettävä, keskeytetäänkö rintaruokinta vai jatketaanko sitä, sekä keskeytetäänkö Xerava-hoito vai jatketaanko sitä, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuva hyöty lapselle ja hoidosta koituva hyöty äidille.

#### Hedelmällisyys

Eravasykliinin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Kliinisesti asianmukaiset eravasykliinipitoisuudet tosin vaikuttivat urosrottien paritteluun ja hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Eravasykliinivalmisteella voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Eravasykliinin antamisesta saattaa seurata huimausta (ks. kohta 4.8).

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa cIAI:tä sairastavien ja eravasykliiniä saavien potilaiden (n=576) yleisimmät haittavaikutukset olivat pahoinvointi (3,0 %), oksentelu (1,9 %), infuusiokohdan flebiitti (1,9 %), flebiitti (1,4 %), infuusiokohdan tromboosi (0,9 %), ripuli (0,7 %), verisuonen pistokohdan punoitus

(0,5 %), hyperhidroosi, tromboflebiitti, infuusiokohdan hypoestesia ja päänsärky (kaikki 0,3 %); vaikutukset olivat vakavuudeltaan yleensä lieviä tai kohtalaisia.

### Taulukko haittavaikutuksista

Eravasykliinin käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset on esitetty taulukossa 1. Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinluokkajärjestelmän ja yleisyysluokituksen mukaisesti. Haittavaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$ ) ja erittäin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 1 Taulukko eravasykliinin kliinisissä tutkimuksissa havaituista haittavaikutuksista**

Elinluokka	Yleinen	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys
Hermosto		Huimaus Päänsärky
Verisuonisto	Tromboflebiitti <sup>a</sup> Flebiitti <sup>b</sup>	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Oksentelu	Haimatulehdus Ripuli
Maksa ja sappi		Aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) nousu Alaniiniaminotransferaasin (ALAT) nousu Veren kohonneet bilirubiiniarvot
Iho ja ihonalainen kudος		Ihottuma Liikahikoilu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Infuusiokohdan reaktio <sup>c</sup>	

- Tromboflebiitti, jossa mukana suositellut termit tromboflebiitti ja infuusiokohdan tromboosi
- Flebiitti, jossa mukana suositellut termit flebiitti, infuusiokohdan flebiitti, pinnallinen flebiitti ja injektiokohdan flebiitti
- Infuusiokohdan reaktio, jossa mukana suositellut termit injektiokohdan eryteema, infuusiokohdan hypoestesia, verisuonen pistokohdan eryteema ja verisuonen pistokohdan kipu

### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

#### *Infuusiokohdan reaktiot*

Eravasykliinillä hoidetuilla potilailla on ilmoitettu lievistä ja kohtalaisista infuusiokohdan reaktioista, kuten kipu tai epämukavuus, eryteema ja turvotus tai tulehdus injektiokohdassa sekä pinnallinen tromboflebiitti ja/tai flebiitti. Infuusiokohdan reaktioita voidaan lieventää pienentämällä eravasykliinin infuusiopitoisuutta tai infuusionopeutta.

#### *Tetrasykliiniryhmän antibioottien vaikutukset*

Tetrasykliiniryhmän haittavaikutuksia ovat valoherkkyys, *pseudotumor cerebri* ja antianabolinen vaikutus, jotka ovat johtaneet ureatypen lisääntymiseen veressä, uremiaan, asidoosiin ja hyperfosfatemiaan.

#### *Ripuli*

Tämän antibioottiryhmän haittavaikutuksiin lukeutuvat pseudomembranoottinen koliitti ja epäherkkien organismien kuten sienien liikakasvu (ks. kohta 4.4). Kliinisissä tutkimuksissa hoitoon liittyvää ripulia esiintyi 0,7 %:lla potilaista; kaikki tapaukset olivat vakavuudeltaan lieviä.

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

Tutkimuksissa, joissa terveille vapaaehtoisille on annettu enintään 3 mg/kg eravasykliiniä, suositusannosta korkeampien annosten on havaittu aiheuttavan lisäystä pahoinvoinnin ja oksentelun esiintyvyydessä.

Jos epäillään Xeravan yliannostusta, sen antaminen on keskeytettävä ja potilasta seurattava haittavaikutusten varalta.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet, tetrasykliinit, ATC-koodi: J01AA13.

#### Vaikutusmekanismi

Eravasykliinin vaikutusmekanismiin kuuluu bakteerin proteiinisynteesin keskeyttäminen siten, että aminohapotähteen liittäminen kasvavaan peptidiketjuun estyy eravasykliinin sitoutuessa ribosomin 30S-alayksikköön.

Eravasykliinin C-7- ja C-9-substituentit eivät esiinny missään luonnossa esiintyvissä tai osittain synteettisissä tetrasykliineissä. Tällä substituenttirakenteella on mikrobiologista aktiivisuutta, kuten tehokkuus *in vitro* sellaisia gram-positiivisia ja gram-negatiivisia kantoja vastaan, jotka ilmentävät yhtä tai useampaa tetrasykliinispesifistä resistenssimekanismia (eli tet(A)- tet(B)- ja tet(K)-välitteinen ulosvirtaus; tet(M)- ja tet(Q)-välitteinen ribosomin suoja. Eravasykliini ei ole MepA-pumpun substraatti *Staphylococcus aureus*-bakteerissa – tämä resistenssimekanismi on kuvattu tigesykliinin osalta. Aminoglykosideja modifioivilla/deaktivoivilla entsyymeillä ei ole vaikutusta eravasykliiniin.

#### Resistenssimekanismi

Eravasykliiniresistenssiä on havaittu *Enterococcus*-bakteerissa, jolla on mutaatioita rpsJ-geenissä. Eravasykliinin ja muiden antibioottiryhmien – kuten kinolonit, penisilliinit, kefalosporiinit ja karbapeneemit – välillä ei ole vaikutuskohtaan perustuvaa ristiresistenssiä.

Muut bakteeriresistenssin mekanismit, jotka voisivat mahdollisesti vaikuttaa eravasykliiniin, liittyvät tehostuneeseen epäspesifiseen luontaiseen monilääkeresistenttiin (MRD) ulosvirtaukseen.

#### Herkkyytestauksen raja-arvot

Euroopan mikrobilääkkeiden herkkyytestaustoimikunnan, EUCAST:in määrittämät pienimmät bakteerinkasvua estävät pitoisuudet (MIC) eravasykliinille ovat:

**Taulukko 2 Eravasykliinin pienimmät bakteerinkasvua estävät pitoisuudet eri patogeeneille**

Patogeeni	MIC-raja-arvo (µg/ml)	
	Herkkä (S ≤)	Resistentti (R >)
<i>Escherichia coli</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25
<i>Enterococcus</i> -lajit	0,125	0,125
Viridans-ryhmän <i>Streptokokit</i>	0,125	0,125

#### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

On osoitettu, että jakamalla eravasykliinin plasmapitoisuus vs. aika -käyrän alle jäävä ala (AUC) pienimmällä bakteerinkasvua estävällä pitoisuudella (MIC) saadaan paras ennuste sen tehokkuudelle *in vitro* käyttämällä ihmisen vakaan tilan altistuksia kemostaatissa ja varmistamalla tulokset *in vivo* eläininfektioimallia käyttäen.

#### Kliininen teho spesifisiä patogeeneja vastaan

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu eravasykliinin teho niitä lueteltuja cIAI-patogeeneja vastaan, jotka olivat eravasykliiniherkkiä *in vitro*:

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus*
- *Enterococcus faecalis*
- *Enterococcus faecium*
- Viridans-ryhmän *Streptokokit*

#### Antibakteriaalinen aktiivisuus muita kyseeseen tulevia patogeeneja vastaan

*In vitro*-tietojen mukaan seuraavat patogeenit eivät ole herkkiä eravasykliinille:

- *Pseudomonas aeruginosa*

#### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto (EMA) on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Xeravan käytöstä yhdellä tai useammalla pediatrisella potilasryhmällä cIAI:n hoidossa (ks. kohta 4.2, ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

#### Imeytyminen

Eravasykliini annetaan suonensisäisesti ja sen biologinen hyötyosuus on siten 100 %.

Taulukossa 3 on esitetty eravasykliinin keskimääräiset farmakokineettiset parametrit 12 tunnin välein yhden ja useamman laskimonsisäisen, 60 minuutin infuusion jälkeen terveillä aikuisilla annoksen ollessa 1 mg/kg.

**Taulukko 3 Eravasykliinin keskimääräiset (variaatiokerroin-%) plasman farmakokineettiset parametrit yhden tai useamman terveille aikuisille annetun laskimonsisäisen infuusion jälkeen**

Eravasykliinin annostus		FK-parametrit aritmeettinen keskiarvo (CV %)			
		C <sub>max</sub> (ng/ml)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-12</sub> <sup>b</sup> (ng*h/ml)	t <sub>1/2</sub> (h)
1,0 mg/kg laskimonsisäisesti joka 12. tunti (n = 6)	Päivä 1	2125 (15)	1,0 (1,0–1,0)	4305 (14)	9 (21)
	Päivä 10	1825 (16)	1,0 (1,0–1,0)	6309 (15)	39 (32)

<sup>a</sup>Keskiarvo (vaihteluväli) esillä

<sup>b</sup>Päivän 1 AUC = AUC<sub>0-12</sub> ensimmäisen annoksen jälkeen, ja päivän 10 AUC = vakaan tilan AUC<sub>0-12</sub>

### Jakautuminen

Eravasykliinin *in vitro* -sitoutuminen ihmisen plasmaproteiineihin kasvaa pitoisuuden kasvaessa: sitoutuneen eravasykliinin prosenttiosuudet ovat 0,1 mikrog/ml pitoisuudella 79 %, 1 mikrog/ml pitoisuudella 86 % ja 10 mikrog/ml pitoisuudella 90 %. Keskimääräinen (variaatiokerroin-%) vakaan tilan jakautumistilavuus terveillä normaaleilla vapaaehtoisilla on 12 tunnin välein annetulla 1 mg/kg annoksella 321 litraa (6,35), mikä ylittää kehon vesitilavuuden.

### Biotransformaatio

Muuttumaton eravasykliini on tämän lääkevalmisteeseen pääasiallinen komponentti ihmisen plasmassa ja virtsassa. Eravasykliini metaboloituu etupäässä CYP3A4- ja FMO-välitteisellä pyrrolidiinirenkkaan oksidaatiolla TP-6208:ksi, ja C-4:ssä tapahtuvalla kemiallisella epimerisaatiolla TP-498:ksi. Muita, vähäisinä määrinä esiintyviä metaboliitteja muodostuu glukuronidaation, oksidaation ja hydrolyysin kautta. TP-6208:n ja TP-498:n ei katsota olevan farmakologisesti aktiivisia.

Eravasykliinin on substraatti kuljetusproteiineille P-gp, OATP1B1 ja OATP1B3, mutta ei BCRP:lle.

### Eliminaatio

Eravasykliiniä erittyy sekä virtsaan että ulosteisiin. Kun <sup>14</sup>C-eravasykliiniä annetaan yksi 60 mg:n laskimonsisäinen annos, munuaispuhdistuma muodostaa noin 35 % ja erityis sappien ja erittyminen suoraan suolesta noin 48 % kehon kokonaispuhdistumasta.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Terveissä aikuisissa eravasykliinin C<sub>max</sub> ja AUC kasvavat jotakuinkin suhteessa annoksen kasvamisen kanssa. Laskimonsisäinen 1 mg/kg annostus 12 tunnin välein johtaa noin 45 % kumuloitumiseen.

Eravasykliinin kliinisesti tutkittujen IV-annosten alueella farmakokineettiset parametrit AUC ja C<sub>max</sub> käyttäytyvät lineaarisesti, mutta annoksia lisättäessä sekä AUC että C<sub>max</sub> jäävät hieman annosriippuvaisuudesta.

### Mahdolliset yhteisvaikutukset

Eravasykliini ja sen metaboliitit eivät *in vitro* ole entsyymien CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 tai CYP3A4 estäjiä. Eravasykliini, TP-498 ja TP-6208 eivät ole entsyymien CYP1A2, CYP2B6 tai CYP3A4 indusioijia.

Eravasykliini, TP-498 ja TP-6208 eivät ole kuljetusproteiinien BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 tai MATE2-K estäjiä. Metaboliitit TP-498 ja TP-6208 eivät ole kuljetusproteiinin P-gp estäjiä *in vitro*.

## Erityispotilasryhmät

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Terveisiin potilaisiin verrattuna eravasykliinin  $C_{max}$ :n geometrinen keskiarvo kasvoi 8,8 % (90 % CI: 19,4; 45,2) tutkittavilla, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD). Terveisiin potilaisiin verrattuna eravasykliinin  $AUC_{0-inf}$ :n geometrinen keskiarvo laski 4,0 % (90 % CI: 14,0; 12,3) tutkittavilla, joilla oli ESRD.

### *Maksan vajaatoiminta*

Terveisiin potilaisiin verrattuna eravasykliinin  $C_{max}$ :n geometrinen keskiarvo kasvoi 13,9 % potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh -luokka A), 16,3 % potilailla, joilla se oli kohtalainen (Child-Pugh -luokka B) ja 19,7 % potilailla, joilla se oli vaikea (Child-Pugh -luokka C). Terveisiin potilaisiin verrattuna eravasykliinin  $AUC_{0-inf}$ :n geometrinen keskiarvo kasvoi 22,9 % potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh -luokka A), 37,9 % potilailla, joilla se oli kohtalainen (Child-Pugh -luokka B) ja 110,3 % potilailla, joilla se oli vaikea (Child-Pugh -luokka C).

### *Sukupuoli*

Eravasykliinin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei AUC:ssä havaittu kliinisesti merkityksellisiä sukupuolieroja.

### *Iäkkäät potilaat ( $\geq 65$ -vuotiaat)*

Eravasykliinin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei iän suhteen havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja.

### *Paino*

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä osoitettiin, että eravasykliinin jakautuminen ja eliminoituminen (puhdistuma ja tilavuus) riippuivat tutkittavan painosta. AUC:illa mitatut erot eravasykliinialtistuksessa eivät kuitenkaan anna aiheutta annoksen muuttamiseen tutkitulla painoalueella. Yli 137 kg painoisista potilaista ei ole tietoa saatavana. Vaikean obesiteetin mahdollista vaikutusta eravasykliinialtistukseen ei ole tutkittu.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toistetulla annoksella tehdyissä eravasykliinin toksisuutta arvioivissa rotta-, koira- ja apinatutkimuksissa havaittiin imukudoksen ehtymistä / imusolmukkeiden, pernan ja kateenkorvan atrofiaa, erytrosyyttien, retikulosyyttien leukosyyttien ja trombosyyttien vähenemistä (koira, apina) yhdessä luuytimen hyposellulaarisuuden kanssa sekä ruoansulatuskanavan häiritseviä vaikutuksia (koira, apina). Nämä löydökset olivat osittain tai täysin palautuvia 3–7 viikon palautumisajan puitteissa.

Luun värjäytymistä (ilman histologisia löydöksiä), joka ei ollut täysin palautuvaa 7 viikon palautumisaikana, havaittiin rotilla ja apinoilla 13 viikon lääkkeen annon jälkeen.

Korkeiden laskimonsisäisten eravasykliiniannosten antamiseen on liittynyt ihoreaktioita (kuten nokkosihottuma, raapiminen, turvotus ja/tai ihon eryteema) rotta- ja koiratutkimuksissa.

Urosrottien hedelmällisyystutkimuksissa eravasykliiniannokset, jotka vastasivat noin viisinkertaista kliinistä altistusta (AUC:hen perustuen) johtivat raskauksien määrän merkittävään vähenemiseen. Nämä löydökset olivat palautuvia 70 päivän (10 viikon) palautumisajan puitteissa, mikä vastaa yhtä rotan spermatogeneesisykliä. Toistuvan altistuksen toksisuustutkimuksissa, joissa urosrotat altistettiin 14 päiväksi tai 13 viikoksi annoksille, jotka vastasivat (AUC:hen perustuen) 10- tai 5-kertaista kliinistä altistusta, havaittiin myös löydöksiä. Näitä olivat siementiehyiden rappeutuminen, oligospermia, solujäte lisäkiveksissä, spermadien kertyminen siementiehyihin, lisääntynyt spermadien päiden kertyminen Sertoli-soluihin, Sertoli-solujen vakuolisaatio ja pienentyneet siittiömäärät. Naarasrotilla ei havaittu paritteluun tai hedelmällisyyteen liittyviä häiritseviä vaikutuksia.

Alkio-/sikiötutkimuksissa ei havaittu häiritseviä vaikutuksia kliinistä altistusta vastaavilla annoksilla rotalla; ei myöskään kanilla, kun altistus oli 1,9-kertainen kliiniseen altistukseen verrattuna (AUC:hen

perustuen). Kliiniseen altistukseen verrattuna kaksin- tai nelinkertaisiin annoksiin (AUC:hen perustuen) liittyi emotoksisuutta (kliiniset havainnot sekä pienentynyt painonnousu ja ruoan kulutus) ja sikiön kehon painon alentumista sekä luuston luutumisen viivästyistä molemmilla lajeilla; ja kaneilla keskenmenoja.

Eläinkokeet osoittavat, että eravasykliini läpäisee istukan ja sitä on sikiön plasmassa. Eravasykliini (ja sen metaboliitit) erittyvät imettävien rottien maitoon.

Eravasykliini ei ole genotoksista. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty eravasykliinillä.

Makean veden sedimenteissä Xeravan hajoaminen saattaa olla hyvin hidasta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mannitoli (E421)

Natriumhydroksidi (E524) (pH:n säätämistä varten)

Kloorivetyhappo (pH:n säätämistä varten)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden injektiopullossa on osoitettu olevan 1 tunti 25 °C:ssa.

Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen laimennuksen jälkeisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 72 tuntia 2 °C–8 °C:ssa ja 12 tuntia 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla ja ne saavat normaalisti olla enintään 72 tuntia 2 °C–8 °C:ssa, paitsi jos käyttövalmiiksi saattaminen ja laimentaminen on suoritettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

10 ml:n tyyppi I lasista valmistettu injektiopullo, joka on varustettu butyylikumitulpalla ja alumiinikorkilla.

Pakkauskoot: 1 injektiopullo, 10 injektiopulloa ja kerrannaispakkaus, joka sisältää 12 injektiopulloa (12 pakkausta, joissa 1 injektiopullo).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

### Yleiset varotoimet

Injektiopullo on kertakäyttöinen.

Infuusioliuosta valmistettaessa on käytettävä aseptista tekniikkaa.

### ***Käyttökuntoon saatetun liuoksen valmistusohjeet***

Lisää 5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä tai 5 millilitraa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta injektiota varten tarvittavaan määrään injeksiopulloja; pyörittele varovaisesti, kunnes jauhe on liuennut täysin. Ravistamista ja nopeita liikkeitä on vältettävä vaahtoamisen estämiseksi.

Käyttövalmiiksi saatetun Xerava-kantaliuoksen pitäisi olla kirkasta ja keltaista tai oranssia. Liuosta ei saa käyttää, jos liuoksessa havaitaan hiukkasia tai se on sameaa.

### ***Infuusioliuoksen valmistus***

Antamista varten käyttövalmiiksi saatettu kantaliuos on laimennettava 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella injektiota varten. Lisää laskettu määrä käyttövalmiiksi saatettua kantaliuosta infuusiopussiin niin, että antibiootin tavoitepitoisuus pussissa on 0,3 mg/ml (voi vaihdella välillä 0,2–0,6 mg/ml). Taulukossa 4 on esimerkki laskutoimituksesta.

Kääntelee pussia varovasti niin, että liuos sekoittuu.

**Taulukko 4 Esimerkki laskutoimituksista 40–200 kg kehon painoille<sup>1</sup>**

Potilaan paino (kg)	Kokonaisannos (mg)	Tarvittava käyttövalmiiksi saatettavien injeksiopullojen määrä	Laimennettava kokonaistilavuus (ml)	Suosittelun infuusiopussin koko
40	40	1	2	100 ml
60	60	1	3	250 ml
80	80	1	4	250 ml
100	100	1	5	250 ml
150	150	2	7,5	500 ml
200	200	2	10	500 ml

<sup>1</sup>Tarkka annos on laskettava potilaan omasta painosta.

Kun potilaan paino on **≥ 40 kg – 49 kg:**

Laske käyttövalmiiksi saatetun kantaliuoksen tarvittava tilavuus potilaan painon mukaan, ja injisoi 100 ml:n infuusiopussiin.

Kun potilaan paino on **50 kg – 100 kg:**

Laske käyttövalmiiksi saatetun kantaliuoksen tarvittava tilavuus potilaan painon mukaan, ja injisoi 250 ml:n infuusiopussiin.

Kun potilaan paino on **> 100 kg:**

Laske käyttövalmiiksi saatetun kantaliuoksen tarvittava tilavuus potilaan painon mukaan, ja injisoi 500 ml:n infuusiopussiin.

### ***Infuusio***

Ennen antamista käyttöliuos on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten varalta.



Käyttövalmiiksi saatettu ja laimennettu liuos, joka sisältää näkyviä hiukkasia tai on sameaa, on heitettävä pois.

Laimennuksen jälkeen Xerava annetaan laskimoon noin 1 tunnin infuusiona.

Käyttövalmiiksi saatettu ja laimennettu liuos on annettava ainoastaan laskimonsisäisenä infuusiona. Sitä ei saa antaa laskimonsisäisenä boluksena.

Jos samaa laskimoyhteyttä käytetään useiden eri lääkevalmisteiden peräkkäiseen infuusioon, infuusioletku on huuhdeltava ennen infuusiota ja sen jälkeen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella injektiota varten.

#### Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Saksa

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.9.2018  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Xerava 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

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

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Saksa

Xerava 50 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa (EURD), josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskeinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite

(lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

### **LIITE III**

## **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS: 1 INJEKTIOPULLO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xerava 50 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos eravasykliini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 50 mg eravasykliiniä,  
Käyttövalmiiksi saatettuna yksi ml sisältää 10 mg eravasykliiniä.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

mannitoli (E421), natriumhydroksidi, kloorivetyhappo.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
1 injektiopullo

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
käytetään suonensisäisesti (laskimoon) käyttövalmiiksi valmistamisen ja laimennuksen jälkeen

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**Säilytä jääkaapissa.** Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Saksa

**12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1312/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS: KERRANNAISPAKKAUS, SISÄLTÄÄ BLUE BOX -TEKSTIT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xerava 50 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos eravasykliini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 50 mg eravasykliiniä,  
Käyttövalmiiksi saatettuna yksi ml sisältää 10 mg eravasykliiniä.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

mannitoli (E421), natriumhydroksidi, kloorivetyhappo.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
Kerrannaispakkaus: 12 (12 x 1) injektiopulloa

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
käytetään suonensisäisesti (laskimoon) käyttövalmiiksi valmistamisen ja laimennuksen jälkeen

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**Säilytä jääkaapissa.** Pidä injektiopullo sisemmässä pahvipakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Saksa

**12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1312/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**SISÄPAKKAUS: KERRANNAISPAKKAUS, EI BLUE BOX -TEKSTEJÄ**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xerava 50 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos eravasykliini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 50 mg eravasykliiniä,  
Käyttövalmiiksi saatettuna yksi ml sisältää 10 mg eravasykliiniä.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

mannitoli (E421), natriumhydroksidi, kloorivetyhappo.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
Kerrannaispakkaus: 12 (12 x 1) injektiopulloa

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
käytetään suonensisäisesti (laskimoon) käyttövalmiiksi valmistamisen ja laimennuksen jälkeen

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**Säilytä jääkaapissa.** Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1312/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUSYKSIKÖISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
TIEDOT**

**INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Xerava 50 mg jauhe konsentraattia varten  
eravasykliini  
i.v. käyttövalmiiksi valmistamisen ja laimennuksen jälkeen

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

**6. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS: 1 INJEKTIOPULLO, 10 INJEKTIOPULLOA**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xerava 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
eravasykliini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektio pullo sisältää 100 mg eravasykliiniä,  
Käyttövalmiiksi saatettuna yksi ml sisältää 20 mg eravasykliiniä.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

mannitoli (E421), natriumhydroksidi, kloorivetyhappo.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

1 injektio pullo

10 injektio pulloa

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
käytetään suonensisäisesti (laskimoon) käyttövalmiiksi valmistamisen ja laimennuksen jälkeen

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**Säilytä jääkaapissa.** Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1312/003 1 injektiopullo  
EU/1/18/1312/005 10 injektiopulloa

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**T16. IEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS: KERRANNAISPAKKAUS, SISÄLTÄÄ BLUE BOX -TEKSTIT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xerava 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos eravasykliini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg eravasykliiniä,  
Käyttövalmiiksi saatettuna yksi ml sisältää 20 mg eravasykliiniä.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

mannitoli (E421), natriumhydroksidi, kloorivetyhappo.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
Kerrannaispakkaus: 12 (12 x 1) injektiopulloa

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
käytetään suonensisäisesti (laskimoon) käyttövalmiiksi valmistamisen ja laimennuksen jälkeen

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**Säilytä jääkaapissa.** Pidä injektiopullo sisemmässä pahvipakkauksessa. Herkkä valolle.



**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Saksa

**12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1312/004

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****SISÄPAKKAUS: KERRANNAISPAKKAUS, EI BLUE BOX -TEKSTEJÄ****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xerava 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
eravasykliini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg eravasykliiniä,  
Käyttövalmiiksi saatettuna yksi ml sisältää 20 mg eravasykliiniä.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

mannitoli (E421), natriumhydroksidi, kloorivetyhappo.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
Kerrannaispakkaus: 12 (12 x 1) injektiopulloa

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
käytetään suonensisäisesti (laskimoon) käyttövalmiiksi valmistamisen ja laimennuksen jälkeen

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**Säilytä jääkaapissa.** Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1312/004

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUSYKSIKÖISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
TIEDOT**

**INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Xerava 100 mg jauhe konsentraattia varten  
eravasykliini  
i.v. käyttövalmiiksi valmistamisen ja laimennuksen jälkeen

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Xerava 50 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos eravasykliini

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia sivuvaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Xerava on ja mihin sitä käytetään?
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Xeravaa?
3. Miten Xeravaa annetaan sinulle?
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Xeravan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Xerava on ja mihin sitä käytetään?**

##### **Mitä Xerava on**

Xerava on antibiootti, jonka vaikuttava aine on eravasykliini. Se kuuluu tetrasykliineiksi kutsuttujen antibioottien ryhmään, ja toimii pysäyttämällä tiettyjen infektiobakteerien kasvun.

##### **Mihin Xeravaa käytetään**

Xeravaa käytetään hoidettaessa aikuisia, joilla on ongelmallinen infektio vatsan alueella.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Xeravaa?**

##### **Sinulle ei saa antaa Xeravaa**

- jos olet allerginen eravasykliinille tai jollekin muulle tämän lääkkeen aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet allerginen jollekin tetrasykliiniryhmän antibiootille (esim. minosykliini, doksisykliini), sillä saatat olla allerginen myös eravasykliinille.

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Puhu lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, ennen kuin sinulle annetaan Xeravaa, jos sinulla on huolenaiheita jonkin alla mainitun seikan suhteen:

##### Anafylaktiset reaktiot

Anafylaktisista (allergisia) reaktioista on ilmoitettu muita tetrasykliiniryhmän antibiootteja käytettäessä. Ne saattavat kehittyä äkillisesti ja voivat olla hengenvaarallisia. **Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon**, jos epäilet anafylaktista reaktiota saadessasi Xeravaa. Varottavia oireita ovat mm. ihottuma, kasvojen turvotus, pyörrytyksen tai heikkouden tunne, rinnanahdistus, hengitysvaikeudet, nopea pulssi tai tajunnan menetys (ks. myös kohta 4).

### Ripuli

Käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen, jos sinulla on ripuli ennen Xeravan antamista. Jos sinulle kehittyy ripuli hoidon aikana tai sen jälkeen, **kerro siitä heti lääkärille**. Älä ota ripulin hoitoon lääkettä, ennen kuin olet tarkistanut asian lääkäriltä (ks. myös kohta 4).

### Infuusiokohdan reaktiot

Xerava annetaan infuusiona (tippana) suoraan laskimoon. **Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle**, jos huomaat hoidon aikana tai sen jälkeen infuusiokohdassa ihon punaisuutta, ihottumaa, tulehdusta tai kipua/arkuutta.

### Uusi infektio

Vaikka Xerava tuhoaa tiettyjä bakteereja, muut bakteerit ja sienet saattavat jatkaa kasvamistaan. Tätä kutsutaan liikakasvuksi tai superinfektioksi. Lääkäri tarkkailee sinua huolellisesti mahdollisten uusien infektioiden varalta, tai lopettaa Xerava-hoidon ja antaa tarvittaessa toisenlaisen hoidon.

### Haimatulehdus

Kova kipu vatsassa ja selässä yhdessä kuumeen kanssa voivat olla merkkejä haimatulehduksesta. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos havaitset jonkin näistä sivuvaikutuksista Xerava-hoidon aikana.

### Maksaongelmat

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on maksaongelmia tai jos ole ylipainoinen – erityisesti, jos käytät myös itrakonatsolia (lääke sieni-infektioiden hoitoon), ritonaviiria (lääke virusinfektioiden hoitoon) tai klaritromysiiniä (antibiootti): näissä tapauksissa lääkäri tarkkailee vointiasi hättävien vaikutusten varalta.

### **Lapset ja nuoret**

Xeravaa ei saa käyttää alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, koska sitä ei ole tutkittu tarpeeksi näissä ikäryhmissä. Xeravaa ei saa käyttää alle 8-vuotiailla lapsilla, sillä se saattaa aiheuttaa heillä värimuutosten kaltaisia pysyviä haittoja hampaille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Xerava**

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos käytät, olet lähiaikoina käyttänyt tai saatat käyttää mitä tahansa muita lääkkeitä, mukaan lukien rifampisiini ja klaritromysiini (antibiootteja); fenobarbitaali, karbamatsipiini ja fenytoiini (epilepsian hoitoon); mäkikuisma (rohdosvalmiste masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon); itrakonatsoli (lääke sieni-infektioiden hoitoon); ritonaviiri, atatsanaviiri, lopinaviiri ja sakinaviiri (lääkkeitä virusinfektioiden hoitoon); ja syklosporiini (immuunijärjestelmän toimintaa hillitsevä lääke).

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen saamista. Xeravaa ei suositella käytettäväksi raskauden aikana, sillä se voi:

- värjätä syntymättömän lapsen hampaat pysyvästi
- viivästyttää syntymättömän lapsen luiden muodostumista.

Vielä ei tiedetä, erittykö tämä lääke rintamaitoon. Kun imettävät äidit käyttävät pitkään muita samantyyppisiä antibiootteja, lapsen hampaat saattavat värjäytyä pysyvästi. Kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin imetät vauvaasi.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Xerava saattaa vaikuttaa ajokykyysi tai koneiden käyttökykyysi. Älä aja äläkä käytä koneita, jos sinua huimaa tai pöyryttää, tai tunnet horjuvasi tämän lääkkeen saannin jälkeen.

### 3. Miten Xeravaa annetaan sinulle?

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle Xeravaa.

Aikuisten suositeltu annos perustuu kehon painoon, ja on 1 mg/kg 12 tunnin välein. Lääkäri voi lisätä annostasi (1,5 mg/kg 12 tunnin välein), jos käytät muita lääkkeitä, kuten rifampisiinia, fenobarbitaalia, karbamatsepiinia, fenytoiinia tai mäkikuismaa.

Se annetaan sinulle noin 1 tunnin ajan tippana suoraan laskimoon.

Hoito on yleensä 4–14 päivän pituinen. Lääkäri päättää tarvitsemasi hoidon pituuden.

#### Jos sinulle on annettu enemmän Xeravaa kuin pitäisi

Xeravan antaa sinulle lääkäri tai sairaanhoitaja. Siksi on epätodennäköistä, että sinulle annettaisiin sitä liikaa. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle välittömästi, jos epäilet, että sinulle on annettu liikaa Xeravaa.

#### Jos Xeravan anto jää väliin

Xeravan antaa sinulle lääkäri tai sairaanhoitaja. Siksi on epätodennäköistä, että sinulta jäisi annos väliin. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle välittömästi, jos epäilet, että sinulta on jäänyt annos väliin.

### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa sivuvaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon**, jos epäilet, että sinulla on anafylaktinen reaktio, tai jos saat jonkin seuraavista oireista Xeravaa saadessasi:

- Ihottuma
- Kasvojen turvotus
- Pyörryttävä tai heikko olo
- Rinnanahdistusta
- Hengitysvaikeuksia
- Sydämen nopealyöntisyyttä
- Tajunnan menetys

**Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle heti**, jos saat hoidon aikana tai sen jälkeen ripulin. Älä ota ripulin hoitoon lääkettä, ennen kuin olet tarkistanut asian lääkäriltä.

#### Muita sivuvaikutuksia:

**Yleiset** (voi esiintyä yhdellä potilaalla kymmenestä):

- Pahoinvointi
- Oksentelu
- Verihyytymän aiheuttama tulehdus tai kipu pistokohdassa (tromboflebiitti)
- Laskimon tulehdus, joka aiheuttaa kipua ja turvotusta (flebiitti)
- Injektiokohdan turvotus tai punehtuminen

**Melko harvinaiset** (voi esiintyä yhdellä potilaalla sadasta):

- Ripuli
- Allerginen reaktio
- Haimatulehdus, joka aiheuttaa kovaa kipua vatsassa tai selässä (pankreatiitti)



- Ihottuma
- Huimaus
- Päänsärky
- Lisääntynyt hikoilu
- Epänormaalit maksatulokset verikokeessa

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos huomaat jonkin seuraavista sivuvaikutuksista:

#### Muut tetrasykliiniantibiootit

Muita haittavaikutuksia on ilmoitettu käytettäessä toisia tetrasykliiniryhmän antibiootteja, kuten minosykliiniä ja doksisykliiniä. Näitä ovat herkkyys valolle, päänsärky, näköongelmat tai epänormaalit verikokeet. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos havaitset jonkin näistä sivuvaikutuksista Xerava-hoidon aikana.

#### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) esitetyn kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa tarjoamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

#### **5. Xeravan säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeisellä käyttöpäivämäärällä tarkoitetaan kuukauden viimeistä päivää.

Säilytys jääkaapissa (2 °C–8 °C). Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Kun jauheesta on valmistettu liuos, joka on laimennettu ja valmiina käyttöön, se on annettava sinulle välittömästi. Muussa tapauksessa sitä voidaan säilyttää huoneenlämmössä ja käyttää 12 tunnin kuluessa.

Käyttövalmiiksi saatetun Xerava-kantaliuoksen pitäisi olla kirkasta ja keltaista tai oranssia. Liuosta ei saa käyttää, jos siinä näyttää olevan hiukkasia tai se on sameaa.

#### **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

##### **Mitä Xerava sisältää**

- Vaikuttava aine on eravasykliini. Yksi injektiopullo sisältää 50 mg eravasykliiniä.
- Muut aineet ovat mannitoli (E421), kloorivetyhappo (pH:n säätöön) ja natriumhydroksidi (pH:n säätöön).

##### **Xeravan kuvaus ja pakkauksen sisältö**

Xerava on vaaleankeltainen tai tummankeltainen tyyny 10 ml:n injektiopullossa. Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (jauhe konsentraattia varten) saatetaan käyttövalmiiksi lisäämällä injektiopulloon 5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä. Käyttövalmiiksi saatettua liuosta otetaan sairaalassa injektiopullosta ja lisätään 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridia injektiota varten sisältävään infuusiopussiin.

Xerava on saatavana pakkauksissa, joissa on 1 injektiopullo, tai kerrannaispakkauksissa, joissa on 12 pahvikoteloja ja niissä jokaisessa 1 injektiopullo.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Saksa

### **Valmistaja**

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

<b>België/Belgique/Belgien</b> Viatrix bvba/sprl Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00	<b>Lietuva</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>България</b> PAION Deutschland GmbH Тел.: + 49 800 4453 4453	<b>Luxembourg/Luxemburg</b> PAION Deutschland GmbH Tél/Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Česká republika</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453<{e-mail}>	<b>Magyarország</b> PAION Deutschland GmbH Tel.: + 49 800 4453 4453
<b>Danmark</b> PAION Deutschland GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453	<b>Malta</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Deutschland</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>Nederland</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Eesti</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>Norge</b> PAION Deutschland GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453
<b>Ελλάδα</b> Viatrix Hellas Ltd Τηλ: +30 210 0100002	<b>Österreich</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>España</b> Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U. Tel: + 34 900 102 712	<b>Polska</b> Mylan Healthcare Sp. z o.o. Tel.: + 48 22 546 64 00
<b>France</b> Viatrix Santé Tél: +33 4 37 25 75 00	<b>Portugal</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453

<b>Hrvatska</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>România</b> BGP Products SRL Tel: +40 372 579 000
<b>Ireland</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>Slovenija</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Ísland</b> PAION Deutschland GmbH Sími: + 49 800 4453 4453	<b>Slovenská republika</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Italia</b> Mylan Italia S.r.l. Tel: + 39 02 612 46921	<b>Suomi/Finland</b> PAION Deutschland GmbH Puh/Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Κύπρος</b> PAION Deutschland GmbH Τηλ: + 49 800 4453 4453	<b>Sverige</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Latvija</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>United Kingdom (Northern Ireland)</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi.**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta saa Euroopan lääkeviraston verkkosivulta  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:**

Tärkeää: Tarkista valmisteyhteenvedo ennen tämän lääkkeen määräämistä.

Xerava on saatettava käyttövalmiiksi injektioneiteisiin käytettävällä vedellä; tämän jälkeen se on laimennettava käyttäen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta injeksiota varten.

Xeravaa ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa. Jos samaa laskimoyhteyttä käytetään eri lääkevalmisteiden peräkkäiseen infuusioon, infuusioletku on huuhdeltava ennen infuusiota ja sen jälkeen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella injeksiota varten.

Annos lasketaan potilaan painon perusteella; 1 mg painokiloa kohden.

***Käyttökuntoon saatetun liuoksen valmistusohjeet***

Infuusioliuosta valmistettaessa on käytettävä aseptista tekniikkaa. Kuhunkin käyttövalmiiksi saatettavaan injektiopulloon lisätään 5 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä; pulloa pyöritellään varovaisesti kunnes jauhe on liuennut täysin. Ravistamista ja nopeita liikkeitä on vältettävä vaahtoamisen estämiseksi.

Käyttövalmiiksi saatetun Xerava-kantaliuoksen pitäisi olla kirkasta ja keltaista tai oranssia. Liuosta ei saa käyttää, jos siinä on hiukkasia tai se on sameaa.

***Infuusioliuoksen valmistus***

Antamista varten käyttövalmiiksi saatettu kantaliuos on laimennettava 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella injektiota varten. Lisää laskettu määrä käyttövalmiiksi saatettua kantaliuosta infuusiopussiin niin, että antibiootin tavoitepitoisuus pussissa on 0,3 mg/ml (voi vaihdella välillä 0,2–0,6 mg/ml). Taulukossa 1 on esimerkki laskutoimituksista.

Kääntelee pussia varovasti niin, että liuos sekoittuu.

**Taulukko 1. Esimerkki laskutoimituksista 40–200 kg kehon painoille<sup>1</sup>**

Potilaan paino (kg)	Kokonaisannos (mg)	Käyttövalmiiksi saatettavien injektiopullojen määrä	Laimennettava kokonaistilavuus (ml)	Suosittelun infuusiopussin koko
40	40	1	4	100 ml
60	60	2	6	250 ml
80	80	2	8	250 ml
100	100	2	10	250 ml
150	150	3	15	500 ml
200	200	4	20	500 ml

<sup>1</sup>Tarkka annos on laskettava potilaan omasta painosta.

Kun potilaan paino on  $\geq 40$  kg – 49 kg:

Laske käyttövalmiiksi saatetun kantaliuoksen tarvittava tilavuus potilaan painon mukaan, ja injisoi 100 ml:n infuusiopussiin.

Kun potilaan paino on 50 kg – 100 kg:

Laske käyttövalmiiksi saatetun kantaliuoksen tarvittava tilavuus potilaan painon mukaan, ja injisoi 250 ml:n infuusiopussiin.

Kun potilaan paino on  $>100$  kg:

Laske käyttövalmiiksi saatetun kantaliuoksen tarvittava tilavuus potilaan painon mukaan, ja injisoi 500 ml:n infuusiopussiin.

### **Infuusio**

Infuusioliuos on tutkittava silmämääräisesti hiukkasten varalta ennen käyttöä.

Käyttövalmiiksi saatettu ja laimennettu liuos, joka sisältää näkyviä hiukkasia tai on sameaa, on heitettävä pois.

Laimennuksen jälkeen Xerava annetaan laskimoon noin 1 tunnin infuusiona. Suositeltu annostus on 1 mg/kg Xeravaa 12 tunnin välein, 4–14 päivän ajan.

Käyttövalmiiksi saatettu ja laimennettu liuos on annettava ainoastaan laskimonsisäisenä infuusiona. Sitä ei saa antaa laskimonsisäisenä boluksena.

Kertakäyttöinen. Käyttämätön liuos on hävitettävä.

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Xerava 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos eravasykliini

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia sivuvaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Xerava on ja mihin sitä käytetään?
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Xeravaa?
3. Miten Xeravaa annetaan sinulle?
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Xeravan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Xerava on ja mihin sitä käytetään?**

##### **Mitä Xerava on**

Xerava on antibiootti, jonka vaikuttava aine on eravasykliini. Se kuuluu tetrasykliineiksi kutsuttujen antibioottien ryhmään, ja toimii pysäyttämällä tiettyjen infektiobakteerien kasvun.

##### **Mihin Xeravaa käytetään**

Xeravaa käytetään hoidettaessa aikuisia, joilla on ongelmallinen infektio vatsan alueella.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Xeravaa?**

##### **Sinulle ei saa antaa Xeravaa**

- jos olet allerginen eravasykliinille tai jollekin muulle tämän lääkkeen aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet allerginen jollekin tetrasykliiniryhmän antibiootille (esim. minosykliini, doksisykliini), sillä saatat olla allerginen myös eravasykliinille.

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Puhu lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, ennen kuin sinulle annetaan Xeravaa, jos sinulla on huolenaiheita jonkin alla mainitun seikan suhteen:

##### Anafylaktiset reaktiot

Anafylaktisista (allergisia) reaktioista on ilmoitettu muita tetrasykliiniryhmän antibiootteja käytettäessä. Ne saattavat kehittyä äkillisesti ja voivat olla hengenvaarallisia. **Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon**, jos epäilet anafylaktista reaktiota saadessasi Xeravaa. Varottavia oireita ovat mm. ihottuma, kasvojen turvotus, pyörrytyksen tai heikkouden tunne, rinnanahdistus, hengitysvaikeudet, nopea pulssi tai tajunnan menetys (ks. myös kohta 4).

### Ripuli

Käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen, jos sinulla on ripuli ennen Xeravan antamista. Jos sinulle kehittyy ripuli hoidon aikana tai sen jälkeen, **kerro siitä heti lääkärille**. Älä ota ripulin hoitoon lääkettä, ennen kuin olet tarkistanut asian lääkäriltä (ks. myös kohta 4).

### Infuusiokohdan reaktiot

Xerava annetaan infuusiona (tippana) suoraan laskimoon. **Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle**, jos huomaat hoidon aikana tai sen jälkeen infuusiokohdassa ihon punaisuutta, ihottumaa, tulehdusta tai kipua/arkuutta.

### Uusi infektio

Vaikka Xerava tuhoaa tiettyjä bakteereja, muut bakteerit ja sienet saattavat jatkaa kasvamistaan. Tätä kutsutaan liikakasvuksi tai superinfektioksi. Lääkäri tarkkailee sinua huolellisesti mahdollisten uusien infektioiden varalta, tai lopettaa Xerava-hoidon ja antaa tarvittaessa toisenlaisen hoidon.

### Haimatulehdus

Kova kipu vatsassa ja selässä yhdessä kuumeen kanssa voivat olla merkkejä haimatulehduksesta. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos havaitset jonkin näistä sivuvaikutuksista Xerava-hoidon aikana.

### Maksaongelmat

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on maksaongelmia tai jos ole ylipainoinen – erityisesti, jos käytät myös itrakonatsolia (lääke sieni-infektioiden hoitoon), ritonaviiria (lääke virusinfektioiden hoitoon) tai klaritromysiiniä (antibiootti): näissä tapauksissa lääkäri tarkkailee vointiasi hättävien vaikutusten varalta.

### **Lapset ja nuoret**

Xeravaa ei saa käyttää alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, koska sitä ei ole tutkittu tarpeeksi näissä ikäryhmissä. Xeravaa ei saa käyttää alle 8-vuotiailla lapsilla, sillä se saattaa aiheuttaa heillä värimuutosten kaltaisia pysyviä haittoja hampaille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Xerava**

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos käytät, olet lähiaikoina käyttänyt tai saatat käyttää mitä tahansa muita lääkkeitä, mukaan lukien rifampisiini ja klaritromysiini (antibiootteja); fenobarbitaali, karbamatsipiini ja fenytoiini (epilepsian hoitoon); mäkikuisma (rohdosvalmiste masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon); itrakonatsoli (lääke sieni-infektioiden hoitoon); ritonaviiri, atatsanaviiri, lopinaviiri ja sakinaviiri (lääkkeitä virusinfektioiden hoitoon); ja syklosporiini (immuunijärjestelmän toimintaa hillitsevä lääke).

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen saamista. Xeravaa ei suositella käytettäväksi raskauden aikana, sillä se voi:

- värjätä syntymättömän lapsen hampaat pysyvästi
- viivästyttää syntymättömän lapsen luiden muodostumista.

Vielä ei tiedetä, erittykö tämä lääke rintamaitoon. Kun imettävät äidit käyttävät pitkään muita samantyyppisiä antibiootteja, lapsen hampaat saattavat värjäytyä pysyvästi. Kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin imetät vauvaasi.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Xerava saattaa vaikuttaa ajokykyysi tai koneiden käyttökykyysi. Älä aja äläkä käytä koneita, jos sinua huimaa tai pöyryttää, tai tunnet horjuvasi tämän lääkkeen saannin jälkeen.

### 3. Miten Xeravaa annetaan sinulle?

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle Xeravaa.

Aikuisten suositeltu annos perustuu kehon painoon, ja on 1 mg/kg 12 tunnin välein. Lääkäri voi lisätä annostasi (1,5 mg/kg 12 tunnin välein), jos käytät muita lääkkeitä, kuten rifampisiinia, fenobarbitaalia, karbamatsepiinia, fenytoiinia tai mäkikuismaa.

Se annetaan sinulle noin 1 tunnin ajan tippana suoraan laskimoon.

Hoito on yleensä 4–14 päivän pituinen. Lääkäri päättää tarvitsemasi hoidon pituuden.

#### Jos sinulle on annettu enemmän Xeravaa kuin pitäisi

Xeravan antaa sinulle lääkäri tai sairaanhoitaja. Siksi on epätodennäköistä, että sinulle annettaisiin sitä liikaa. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle välittömästi, jos epäilet, että sinulle on annettu liikaa Xeravaa.

#### Jos Xeravan anto jää väliin

Xeravan antaa sinulle lääkäri tai sairaanhoitaja. Siksi on epätodennäköistä, että sinulta jäisi annos väliin. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle välittömästi, jos epäilet, että sinulta on jäänyt annos väliin.

### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa sivuvaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon**, jos epäilet, että sinulla on anafylaktinen reaktio, tai jos saat jonkin seuraavista oireista Xeravaa saadessasi:

- Ihottuma
- Kasvojen turvotus
- Pyörryttävä tai heikko olo
- Rinnanahdistusta
- Hengitysvaikeuksia
- Sydämen nopealyöntisyyttä
- Tajunnan menetys

**Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle heti**, jos saat hoidon aikana tai sen jälkeen ripulin. Älä ota ripulin hoitoon lääkettä, ennen kuin olet tarkistanut asian lääkäriltä.

#### Muita sivuvaikutuksia:

**Yleiset** (voi esiintyä yhdellä potilaalla kymmenestä):

- Pahoinvointi
- Oksentelu
- Verihyytymän aiheuttama tulehdus tai kipu pistokohdassa (tromboflebiitti)
- Laskimon tulehdus, joka aiheuttaa kipua ja turvotusta (flebiitti)
- Injektiokohdan turvotus tai punehtuminen

**Melko harvinaiset** (voi esiintyä yhdellä potilaalla sadasta):

- Ripuli
- Allerginen reaktio
- Haimatulehdus, joka aiheuttaa kovaa kipua vatsassa tai selässä (pankreatiitti)

- Ihottuma
- Huimaus
- Päänsärky
- Lisääntynyt hikoilu
- Epänormaalit maksatulokset verikokeessa

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos huomaat jonkin seuraavista sivuvaikutuksista:

#### Muut tetrasykliiniantibiootit

Muita haittavaikutuksia on ilmoitettu käytettäessä toisia tetrasykliiniryhmän antibiootteja, kuten minosykliiniä ja doksisykliiniä. Näitä ovat herkkyys valolle, päänsärky, näköongelmat tai epänormaalit verikokeet. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos havaitset jonkin näistä sivuvaikutuksista Xerava-hoidon aikana.

#### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) esitetyn kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa tarjoamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

#### **5. Xeravan säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeisellä käyttöpäivämäärällä tarkoitetaan kuukauden viimeistä päivää.

Säilytys jääkaapissa (2 °C–8 °C). Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Kun jauheesta on valmistettu liuos, joka on laimennettu ja valmiina käyttöön, se on annettava sinulle välittömästi. Muussa tapauksessa sitä voidaan säilyttää huoneenlämmössä ja käyttää 12 tunnin kuluessa.

Käyttövalmiiksi saatetun Xerava-kantaliuoksen pitäisi olla kirkasta ja keltaista tai oranssia. Liuosta ei saa käyttää, jos siinä näyttää olevan hiukkasia tai se on sameaa.

#### **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

##### **Mitä Xerava sisältää**

- Vaikuttava aine on eravasykliini. Yksi injektiopullo sisältää 100 mg eravasykliiniä.
- Muut aineet ovat mannitoli (E421), kloorivetyhappo (pH:n säätöön) ja natriumhydroksidi (pH:n säätöön).

##### **Xeravan kuvaus ja pakkauksen sisältö**

Xerava on vaaleankeltainen tai tummankeltainen tyyny 10 ml:n injektiopullossa. Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (jauhe konsentraattia varten) saatetaan käyttövalmiiksi lisäämällä injektiopulloon 5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä tai 5 millilitraa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridia injektiota varten. Käyttövalmiiksi saatettua liuosta otetaan sairaalassa injektiopullosta ja lisätään 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridia injektiota varten sisältävään infuusiopussiin.



Xerava on saatavana pakkauksissa, joissa on 1 injektiopullo, 10 injektiopulloa tai kerrannaispakkauksissa, joissa on 12 pahvikoteloja ja niissä jokaisessa 1 injektiopullo.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Saksa

### **Valmistaja**

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

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

<b>België/Belgique/Belgien</b> Viatrix bvba/sprl Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00	<b>Lietuva</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>България</b> PAION Deutschland GmbH Тел.: + 49 800 4453 4453	<b>Luxembourg/Luxemburg</b> PAION Deutschland GmbH Tél/Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Česká republika</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453<{e-mail}>	<b>Magyarország</b> PAION Deutschland GmbH Tel.: + 49 800 4453 4453
<b>Danmark</b> PAION Deutschland GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453	<b>Malta</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Deutschland</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>Nederland</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Eesti</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>Norge</b> PAION Deutschland GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453
<b>Ελλάδα</b> Viatrix Hellas Ltd Τηλ: +30 210 0100002	<b>Österreich</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453

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

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi.**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta saa Euroopan lääkeviraston verkkosivulta  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:**

Tärkeää: Tarkista valmisteyhteenvedo ennen tämän lääkkeen määräämistä.

Xerava on saatettava käyttövalmiiksi injektionesteisiin käytettävällä vedellä tai 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella injeksiota varten; tämän jälkeen se on laimennettava käyttäen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta injeksiota varten.

Xeravaa ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa. Jos samaa laskimoyhteyttä käytetään eri lääkevalmisteiden peräkkäiseen infuusioon, infuusioletku on huuhdeltava ennen infuusiota ja sen jälkeen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella injeksiota varten.

Annos lasketaan potilaan painon perusteella; 1 mg painokiloa kohden.

***Käyttökuntoon saatetun liuoksen valmistusohjeet***

Infuusioliuosta valmistettaessa on käytettävä aseptista tekniikkaa. Kuhunkin käyttövalmiiksi saatettavaan injektiopulloon lisätään 5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä tai 5 millilitraa 9 mg/ml

(0,9 %) natriumkloridiliuosta injektiota varten; pulloa pyöritellään varovaisesti kunnes jauhe on liennut täysin. Ravistamista ja nopeita liikkeitä on vältettävä vaahtoamisen estämiseksi.

Käyttövalmiiksi saatetun Xerava- kantaliuoksen pitäisi olla kirkasta ja keltaista tai oranssia. Liuosta ei saa käyttää, jos siinä on hiukkasia tai se on sameaa.

### ***Infuusioliuoksen valmistus***

Antamista varten käyttövalmiiksi saatettu kantaliuos on laimennettava 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella injektiota varten. Lisää laskettu määrä käyttövalmiiksi saatettua kantaliuosta infuusiopussiin niin, että antibiootin tavoitepitoisuus pussissa on 0,3 mg/ml (voi vaihdella välillä 0,2–0,6 mg/ml). Taulukossa 1 on esimerkki laskutoimituksista.

Kääntelee pussia varovasti niin, että liuos sekoittuu.

**Taulukko 1. Esimerkki laskutoimituksista 40–200 kg kehon painoille<sup>1</sup>**

<b>Potilaan paino (kg)</b>	<b>Kokonaisannos (mg)</b>	<b>Käyttövalmiiksi saatettavien injektiopullojen määrä</b>	<b>Laimennettava kokonaistilavuus (ml)</b>	<b>Suosittelun infuusiopussin koko</b>
40	40	1	2	100 ml
60	60	1	3	250 ml
80	80	1	4	250 ml
100	100	1	5	250 ml
150	150	2	7,5	500 ml
200	200	2	10	500 ml

<sup>1</sup>Tarkka annos on laskettava potilaan omasta painosta.

Kun potilaan paino on **≥ 40 kg – 49 kg:**

Laske käyttövalmiiksi saatetun kantaliuoksen tarvittava tilavuus potilaan painon mukaan, ja injisoi 100 ml:n infuusiopussiin.

Kun potilaan paino on **50 kg – 100 kg:**

Laske käyttövalmiiksi saatetun kantaliuoksen tarvittava tilavuus potilaan painon mukaan, ja injisoi 250 ml:n infuusiopussiin.

Kun potilaan paino on **> 100 kg:**

Laske käyttövalmiiksi saatetun kantaliuoksen tarvittava tilavuus potilaan painon mukaan, ja injisoi 500 ml:n infuusiopussiin.

### ***Infuusio***

Infuusioliuos on tutkittava silmämääräisesti hiukkasten varalta ennen käyttöä.

Käyttövalmiiksi saatettu ja laimennettu liuos, joka sisältää näkyviä hiukkasia tai on sameaa, on heitettävä pois.

Laimennuksen jälkeen Xerava annetaan laskimoon noin 1 tunnin infuusiona. Suositeltu annostus on 1 mg/kg Xeravaa 12 tunnin välein, 4–14 päivän ajan.

Käyttövalmiiksi saatettu ja laimennettu liuos on annettava ainoastaan laskimonsisäisenä infuusiona. Sitä ei saa antaa laskimonsisäisenä boluksena.

Kertakäyttöinen. Käyttämätön liuos on hävitettävä.