

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xerava 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 50 mg d'eravacycline.

Après reconstitution, chaque mL contient 10 mg d'eravacycline.

Après dilution, 1 mL contient 0,3 mg d'eravacycline.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour solution à diluer).

Poudre jaune pâle à jaune foncé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Xerava est indiqué dans le traitement des infections intra-abdominales compliquées (IIAc) chez l'adulte (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée est de 1 mg/kg d'eravacycline toutes les 12 heures pendant 4 à 14 jours.

Inducteurs puissants du CYP3A4

Chez les patients recevant en administration concomitante des inducteurs puissants du CYP3A4, la posologie d'eravacycline recommandée est de 1,5 mg/kg toutes les 12 heures pendant 4 à 14 jours (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients présentant une insuffisance rénale ou chez les patients hémodialysés. L'eravacycline peut être administrée sans tenir compte du moment de l'hémodialyse (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Xerava chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Xerava ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 8 ans en raison de la coloration des dents (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Xerava est administré uniquement par perfusion intraveineuse d'environ 1 heure (voir rubrique 4.4).

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypersensibilité à tout antibiotique de la classe des tétracyclines.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions anaphylactiques

Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales peuvent survenir et ont été rapportées avec d'autres antibiotiques de la famille des tétracyclines (voir rubrique 4.3). En cas de réactions d'hypersensibilité, l'administration d'eravacycline doit être arrêtée immédiatement et des mesures d'urgence appropriées doivent être mises en place.

Diarrhée associée à *Clostridioides difficile*

Des cas de colite et de colite pseudomembraneuse associées aux antibiotiques ont été rapportés avec l'utilisation de presque tous les antibiotiques et peuvent varier en gravité d'une forme légère jusqu'à la mise en jeu du pronostic vital. Il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients présentant une diarrhée pendant ou après un traitement par l'eravacycline (voir rubrique 4.8). Dans de tels cas, l'arrêt de l'eravacycline et l'utilisation de traitements symptomatiques, ainsi que l'administration d'un traitement spécifique vis-à-vis de *Clostridioides difficile* doivent être envisagés. Les médicaments inhibant le péristaltisme ne doivent pas être administrés.

Réactions au site de perfusion

L'eravacycline est administrée par perfusion intraveineuse pendant une durée d'environ 1 heure afin de réduire le risque de réactions au site de perfusion. Un érythème, une douleur/sensibilité, une phlébite et une thrombophlébite au site de perfusion ont été observés avec l'eravacycline administrée par voie intraveineuse dans les essais cliniques (voir rubrique 4.8). En cas de réactions graves, l'administration d'eravacycline doit être arrêtée jusqu'à la mise en place d'un nouvel abord intraveineux. La diminution du débit et/ou de la concentration de la perfusion d'eravacycline constituent des mesures additionnelles pour réduire la survenue et la gravité des réactions au site de perfusion.

Microorganismes non sensibles

Une utilisation prolongée peut favoriser la prolifération de microorganismes non sensibles, y compris de champignons. Une surinfection survenant pendant le traitement peut nécessiter l'interruption de celui-ci. D'autres mesures appropriées devraient être prises et un autre traitement antimicrobien doit être envisagé en tenant compte des recommandations thérapeutiques en vigueur.

Pancréatite

Des cas de pancréatite parfois sévères chez certains patients ont été rapportés avec l'eravacycline (voir rubrique 4.8). En cas de suspicion de pancréatite, l'administration d'eravacycline doit être arrêtée.

Population pédiatrique

Xerava ne doit pas être utilisé pendant le développement dentaire (aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse, ainsi que chez les enfants âgés de moins de 8 ans), car il peut provoquer une coloration permanente des dents (jaune-gris-brun) (voir rubriques 4.2 et 4.6).

Utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4

Les médicaments inducteurs du CYP3A4 peuvent augmenter le métabolisme de l'eravacycline. Les inducteurs du CYP3A4 exercent leur effet en fonction du temps et peuvent prendre au moins 2 semaines pour atteindre leur effet maximal après leur introduction. Inversement, après l'arrêt du traitement par l'inducteur, l'induction du CYP3A4 peut perdurer au moins 2 semaines, puis ensuite diminuer. L'administration concomitante d'un inducteur puissant du CYP3A4 (tel que le phénobarbital, la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le millepertuis) peut réduire l'effet de l'eravacycline (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Patients présentant une insuffisance hépatique sévère

L'exposition peut être augmentée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Par conséquent, les effets indésirables doivent être surveillés chez ces patients (voir rubrique 4.8), en particulier si ceux-ci sont obèses et/ou s'ils sont également traités par des inhibiteurs puissants du CYP3A, auquel cas l'exposition peut être encore plus élevée (voir rubriques 4.5 et 5.2). Dans ces cas, aucune recommandation posologique n'a été établie.

Limites des données cliniques

Dans les essais cliniques menés dans les IIAC, il n'était pas inclus de patients immunodéprimés, et la majorité des patients (80 %) avaient des scores APACHE II <10 à l'inclusion; 5,4 % des patients présentaient une bactériémie concomitante à l'inclusion, et 34 % des patients une appendicite compliquée.

Coagulopathie

L'eravacycline peut allonger le temps de prothrombine (TP) et le temps de céphaline activée (TCA). En outre, une hypofibrinogénémie a été rapportée avec l'utilisation de l'eravacycline. Par conséquent, les paramètres de la coagulation sanguine tels que le TP ou d'autres tests de la coagulation appropriés, notamment le dosage sanguin du fibrinogène, doivent être contrôlés avant l'instauration du traitement par eravacycline et régulièrement au cours du traitement.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'eravacycline

L'administration concomitante de l'inducteur puissant du CYP 3A4/3A5, la rifampicine, a modifié la pharmacocinétique de l'eravacycline, en réduisant l'exposition d'environ 32 % et en augmentant la clairance d'environ 54 %. La dose d'eravacycline doit être augmentée d'environ 50 % (1,5 mg/kg par voie intraveineuse q12h) en cas d'administration concomitante avec la rifampicine ou d'autres inducteurs puissants du CYP3A tels que le phénobarbital, la carbamazépine, la phénytoïne et le millepertuis (voir rubriques 4.2 et 4.4).

L'administration concomitante de l'inhibiteur puissant du CYP3A, l'itraconazole, a modifié la pharmacocinétique de l'eravacycline, en augmentant la C_{\max} d'environ 5 % et l' ASC_{0-24} d'environ 23 %, tout en diminuant la clairance. Il n'est pas attendu que l'augmentation de l'exposition soit cliniquement

pertinente; par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire lorsque l'eravacycline est administrée de façon concomitante avec des inhibiteurs du CYP3A. Toutefois, chez les patients recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A (tels que le ritonavir, l'itraconazole ou la clarithromycine) et présentant des facteurs pouvant augmenter l'exposition, tels qu'une insuffisance hépatique sévère et/ou obésité, les effets indésirables doivent être surveillés (voir rubriques 4.4 et 4.8).

In vitro, l'eravacycline s'est révélée être un substrat des transporteurs P-gp, OATP1B1 et OATP1B3. Une interaction médicamenteuse *in vivo* ne peut être exclue et l'administration concomitante d'eravacycline avec d'autres médicaments inhibant ces transporteurs (exemples d'inhibiteurs de l'OATP1B1/3 : atazanavir, cyclosporine, lopinavir et saquinavir) peut augmenter la concentration plasmatique d'eravacycline.

Effets potentiels de l'eravacycline sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

In vitro, l'eravacycline et ses métabolites ne sont ni des inhibiteurs ni des inducteurs des isoenzymes du CYP ou des protéines de transport (voir rubrique - 5.2). Des interactions avec des médicaments qui sont des substrats de ces enzymes ou transporteurs sont donc peu probables.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'eravacycline chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'humain est inconnu.

Comme les autres antibiotiques de la famille des tétracyclines, l'eravacycline peut entraîner des anomalies dentaires irréversibles (coloration des dents et hypoplasie de l'émail dentaire) de même qu'un retard du processus d'ossification chez le fœtus exposé *in utero* au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse, en raison d'une accumulation dans les tissus à fort taux de renouvellement calcique et de la formation de complexes chélateurs de calcium (voir rubriques 4.4 et 5.3). Xerava ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec l'eravacycline.

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent éviter une grossesse pendant le traitement par l'eravacycline.

Allaitement

On ne sait pas si l'eravacycline et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les études chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion d'eravacycline/de ses métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3).

L'utilisation au long cours d'autres tétracyclines pendant l'allaitement peut entraîner une absorption importante par le nourrisson allaité, et est déconseillée en raison du risque de coloration dentaire et de retard dans le processus d'ossification du nourrisson allaité.

Une décision doit être prise soit de poursuivre/interrompre l'allaitement ou de poursuivre/interrompre le traitement avec Xerava en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'y a pas de données concernant les effets de l'eravacycline sur la fertilité humaine. L'eravacycline a eu un effet sur l'accouplement et la fertilité chez les rats mâles à des expositions cliniquement pertinentes (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'eravacycline peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des étourdissements peuvent apparaître après l'administration d'eravacycline (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Lors des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquents chez les patients présentant des IIAC traités par l'eravacycline (n=576) étaient des nausées (3,0 %), des vomissements, une phlébite au site de perfusion (1,9 % chacun), une phlébite (1,4 %), une thrombose au site de perfusion (0,9 %), une diarrhée (0,7 %), un érythème au site de ponction vasculaire (0,5 %), une hyperhidrose, une thrombophlébite, une hypoesthésie au site de perfusion et des céphalées (0,3 % chacun), généralement de sévérité légère ou modérée.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables identifiés avec l'eravacycline sont présentés dans le tableau 1. Les effets indésirables sont classés par fréquence et par classes de systèmes d'organes MedDRA. Les catégories de fréquence sont définies d'après les conventions suivantes: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Liste tabulée des effets indésirables de l'eravacycline lors des essais cliniques

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Hypofibrinogénémie Augmentation du rapport international normalisé (INR) Allongement du temps de céphaline activée (TCA) Allongement du temps de prothrombine (TP)	
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité
Affections du système nerveux		Sensation vertigineuse Céphalées
Affections vasculaires	Thrombophlébite ^a Phlébite ^b	
Affections gastro-intestinales	Nausées Vomissements	Pancréatite Diarrhée
Affections hépatobiliaires		Augmentation de l'aspartate aminotransférase (AST) Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALT) Hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée Hyperhidrose
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site de perfusion ^c	

- Le terme «thrombophlébite» comprend les termes préférentiels suivants: thrombophlébite et thrombose au site de perfusion.
- Le terme «phlébite» comprend les termes préférentiels suivants : phlébite, phlébite au site de perfusion, phlébite superficielle et phlébite au site d'injection.
- Le terme «réaction au site de perfusion» comprend les termes préférentiels suivants: érythème au site d'injection, hypoesthésie au site de perfusion, érythème au site de ponction vasculaire et douleur au site de ponction vasculaire.

Description de certains effets indésirables

Réactions au site de perfusion

Des réactions au site de perfusion légères à modérées, comprenant une douleur ou une gêne, un érythème et un gonflement ou une inflammation au site d'injection, ainsi qu'une thrombophlébite superficielle et/ou une phlébite, ont été rapportées chez des patients traités par l'eravacycline. Les réactions au site de perfusion peuvent être atténuées en diminuant la concentration de la perfusion d'eravacycline ou le débit de perfusion.

Effets de classe des tétracyclines

Les effets indésirables de classe des tétracyclines peuvent être une photosensibilité, un syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne et un effet anti-anabolique pouvant entraîner une augmentation de l'azote uréique sanguin, une azotémie, une acidose et une hyperphosphatémie.

Diarrhée

Les effets indésirables de classe des antibiotiques comprennent la colite pseudomembraneuse et la prolifération de microorganismes non sensibles, y compris de champignons (voir rubrique 4.4). Lors des essais cliniques, une diarrhée liée au traitement est survenue chez 0,7 % des patients; tous les cas étaient de sévérité légère.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Dans les essais avec administration de doses allant jusqu'à 3 mg/kg d'eravacycline à des volontaires sains, il a été observé que des doses supérieures à la dose recommandée entraînaient une augmentation de la fréquence des nausées et des vomissements.

En cas de suspicion de surdosage, l'administration de Xerava doit être arrêtée et le patient doit être surveillé afin de détecter des effets indésirables.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antibactériens à usage systémique, tétracyclines, Code ATC: J01AA13.

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de l'eravacycline implique l'inhibition de la synthèse des protéines bactériennes en se fixant sur la sous-unité ribosomale 30S, empêchant ainsi l'incorporation des résidus d'acides aminés dans les chaînes peptidiques en formation.

Les substitutions C-7 et C-9 de l'eravacycline ne sont pas présentes dans d'autres tétracyclines naturelles ou semi-synthétiques, et c'est ce profil de substitution qui permet de maintenir l'activité antibiotique de l'eravacycline contre les souches à Gram positif et à Gram négatif exprimant des mécanismes de résistance spécifiques contre les tétracyclines (c.-à-d., l'efflux induit par Tet(A), Tet(B) et Tet(K), la protection ribosomale induite par la Tet(M) et Tet(Q)). L'eravacycline n'est pas un substrat de la pompe MepA chez *Staphylococcus aureus* qui a été décrite comme étant un mécanisme de résistance contre la tigécycline. L'eravacycline n'est pas non plus affectée par des enzymes inactivant ou modifiant les aminosides.

Mécanisme de résistance

Une résistance à l'eravacycline a été observée chez des entérocoques porteurs de mutations dans le gène *rpsJ*. Il n'y a pas de résistance croisée entre l'eravacycline et d'autres classes d'antibiotiques comme les quinolones, les pénicillines, les céphalosporines et les carbapénèmes.

Le mécanisme de résistance bactérienne qui pourrait affecter l'eravacycline est associé à l'efflux intrinsèque non spécifique, qui fortement exprimé, confère la multirésistance (MDR).

Concentrations critiques

Les valeurs critiques des concentrations minimales inhibitrices (CMI) établies par l'*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) pour l'eravacycline sont les suivantes:

Tableau 2 Valeurs critiques de la concentration minimale inhibitrice de l'eravacycline pour différents pathogènes

Pathogène	Valeurs critiques des CMI (µg/mL)	
	Sensible (S ≤)	Résistant (R >)
<i>Escherichia coli</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25
<i>Enterococcus</i> sp.	0,125	0,125
<i>Streptococcus viridans</i> sp.	0,125	0,125

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Le rapport de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps sur la concentration minimale inhibitrice (ASC/CMI) de l'eravacycline a été considéré comme le paramètre le plus prédictif de l'activité *in vitro*, sur la base de données d'exposition observées chez l'Homme à l'état d'équilibre dans une expérimentation utilisant un chémostat, Ceci a été corroboré *in vivo* dans des modèles animaux d'infection expérimentale

Efficacité clinique vis-à-vis de bactéries pathogènes spécifiques

L'efficacité a été démontrée dans des essais cliniques vis-à-vis des bactéries pathogènes suivantes, listées dans les IIAC, celles-ci étant sensibles à l'eravacycline *in vitro*:

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus*
- *Enterococcus faecalis*
- *Enterococcus faecium*
- *Streptococcus viridans* sp.

Activité antibactérienne vis-à-vis d'autres bactéries pathogènes considérées pertinentes

Les données *in vitro* indiquent que la bactérie pathogène suivante n'est pas sensible à l'eravacycline :

- *Pseudomonas aeruginosa*

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'essais réalisés avec Xerava dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication d'IIAC (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'eravacycline est administrée par voie intraveineuse et sa biodisponibilité est donc de 100 %.

Les valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques de l'eravacycline après des perfusions intraveineuses uniques et répétées (60 minutes) de 1 mg/kg, administrées à des adultes sains toutes les 12 heures sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3 Valeurs moyennes (CV en %) des paramètres pharmacocinétiques (PC) plasmatiques de l'eravacycline après des perfusions intraveineuses uniques et répétées chez des adultes sains

Dose d'eravacycline			Paramètres PC			
			Moyenne arithmétique (CV)			
			C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	ASC ₀₋₁₂ ^b (ng*h/mL)	t _{1/2} (h)
1,0 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 12 heures (n = 6)	Jour 1		2 125 (15)	1,0 (1,0-1,0)	4 305 (14)	9 (21)
	Jour 10		1 825 (16)	1,0 (1,0-1,0)	6 309 (15)	39 (32)

^a Moyenne (intervalle) représentée.

^b ASC du jour 1 = ASC₀₋₁₂ après la première dose et ASC du jour 10 = ASC₀₋₁₂ à l'état d'équilibre.

Distribution

La liaison *in vitro* de l'eravacycline aux protéines plasmatiques humaines augmente avec des concentrations croissantes, et est de 79 %, 86 % et 90 % (lié) aux concentrations de 0,1, 1 et 10 µg/mL respectivement. Le volume de distribution moyen (CV) à l'état d'équilibre chez les volontaires sains après administration d'1 mg/kg toutes les 12 heures est d'environ 321 litres (6,35), ce qui est supérieur à la masse hydrique totale.

Biotransformation

L'eravacycline sous forme inchangée est le principal composant du médicament retrouvé dans le plasma humain et l'urine humaine. L'eravacycline est principalement métabolisée par oxydation induite par le CYP3A4 et par des FMO (*Flavin-containing monooxygenase*) du cycle pyrrolidine en TP-6208 et par épimérisation en TP-498 sur C-4. Des métabolites mineurs additionnels sont formés par glucuronidation, oxydation et hydrolyse. Les métabolites TP-6208 et TP-498 ne sont pas considérés pharmacologiquement actifs.

L'eravacycline est un substrat des transporteurs P-gp, OATP1B1 et OATP1B3, mais non de la BCRP.

Élimination

L'eravacycline est excrétée dans l'urine et les fèces. La clairance rénale et l'excrétion biliaire et intestinale directe représentent respectivement environ 35 % et 48 % de la clairance corporelle totale après l'administration d'une dose unique par voie intraveineuse de 60 mg de ¹⁴C-eravacycline.

Linéarité/non-linéarité

La C_{max} et l'ASC de l'eravacycline chez les adultes sains augmentent de manière à peu près proportionnelle à la dose. L'accumulation est d'environ 45 % après l'administration intraveineuse de 1 mg/kg toutes les 12 heures.

Les paramètres pharmacocinétiques ASC et C_{max} montrent une linéarité dans l'intervalle des doses étudiées au plan clinique après administrations répétées par voie intraveineuse d'eravacycline, mais avec des doses plus élevées l'augmentation de l'ASC et de la C_{max} est légèrement inférieure à une augmentation qui aurait été proportionnelle à la dose.

Potentiel d'interactions médicamenteuses

L'eravacycline et ses métabolites ne sont pas des inhibiteurs du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19, du CYP2D6 ou du CYP3A4 *in vitro*. L'eravacycline, le TP-498 et le TP-6208 ne sont pas des inducteurs du CYP1A2, du CYP2B6 ou du CYP3A4.

L'eravacycline, le TP-498 et le TP-6208 ne sont pas des inhibiteurs des transporteurs BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 ou MATE2-K. Les métabolites TP-498 et TP-6208 ne sont pas des inhibiteurs de la P-gp *in vitro*.

Populations particulières

Insuffisance rénale

La moyenne géométrique de la C_{\max} de l'eravacycline était augmentée de 8,8 % chez les sujets présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) par rapport aux volontaires sains avec un IC à 90 % -19,4; 45,2. La moyenne géométrique de l' $ASC_{0-\infty}$ de l'eravacycline était diminuée de 4,0 % chez les sujets atteints d'IRT par rapport aux volontaires sains avec un IC à 90 % -14,0; 12,3.

Insuffisance hépatique

La moyenne géométrique de la C_{\max} de l'eravacycline était augmentée de respectivement 13,9 %, 16,3 % et 19,7 % chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), modérée (classe B de Child-Pugh) et sévère (classe C de Child-Pugh) par rapport aux volontaires sains. La moyenne géométrique de l' $ASC_{0-\infty}$ de l'eravacycline était augmentée de respectivement 22,9 %, 37,9 % et 110,3 % chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère par rapport aux volontaires sains.

Sexe

Dans une analyse pharmacocinétique de population de l'eravacycline, il n'a pas été observé de différences cliniquement pertinentes de l'ASC de l'eravacycline en fonction du sexe.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Dans une analyse pharmacocinétique de population de l'eravacycline, il n'a pas été observé de différences cliniquement pertinentes de la pharmacocinétique de l'eravacycline en fonction de l'âge.

Poids

Dans une analyse pharmacocinétique de population, il a été montré que l'élimination de l'eravacycline (clairance et volume) dépendait du poids corporel. Cependant, la différence d'exposition à l'eravacycline qui en résulte en termes d'ASC ne justifie pas des adaptations posologiques pour l'intervalle de poids étudiés. Aucune donnée n'est disponible chez les patients pesant plus de 137 kg. L'influence potentielle de l'obésité sévère sur l'exposition à l'eravacycline n'a pas été étudiée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans des études de toxicité après administration répétée menées chez le rat, le chien et le singe, une déplétion lymphoïde associée à une atrophie des ganglions lymphatiques, de la rate et du thymus a été observée. Une baisse des érythrocytes, des réticulocytes, des leucocytes et des plaquettes (chez le chien et le singe) associée à une hypocellularité médullaire, ainsi que des effets indésirables gastro-intestinaux (chez le chien et le singe) ont été observés avec l'eravacycline. Ces résultats ont été réversibles ou partiellement réversibles après 3 à 7 semaines sans traitement.

Une coloration osseuse (survenant en l'absence d'anomalies histologiques), a été observée chez des rats et des singes après 13 semaines de traitement par éravacycline. Cet effet ne s'est pas avéré complètement réversible après 7 semaines sans traitement.

L'administration par voie intraveineuse de doses élevées d'eravacycline a été associée à des effets cutanés (urticaire, prurit, gonflement et/ou érythème cutané) dans des études menées chez le rat et le chien.

Dans les études de fertilité conduites chez le rat mâle, l'administration d'eravacycline à des doses représentant environ 5 fois l'exposition clinique (basée sur l'AUC) a entraîné une réduction significative du nombre de gestations. Cette baisse a été réversible après 70 jours sans traitement (10 semaines), équivalant à un cycle spermatogénèse chez le rat. Des anomalies des organes reproducteurs mâles ont également été observées chez le rat au cours des études de toxicité répétée.

conduites pendant 14 jours ou 13 semaines, et ce à des expositions représentant plus de 10 ou 5 fois l'exposition en clinique basée sur l'AUC. Ces anomalies consistaient en une dégénérescence des tubes séminifères, une oligospermie, la présence de débris cellulaires dans les épидидymes, une rétention de spermatides dans les tubes séminifères, une augmentation de la rétention de spermatides dans les cellules de Sertoli et une vacuolisation des cellules de Sertoli avec une diminution du nombre de spermatozoïdes. Aucun effet indésirable n'a été observé sur l'accouplement ou la fertilité chez les rates.

Dans les études de toxicité de la reproduction, aucun effet indésirable n'a été observé, ni chez le rat à des expositions comparables à l'exposition clinique, ni chez le lapin à des expositions 1,9 fois supérieures à l'exposition clinique (basée sur l'AUC). Des doses 2 à 4 fois supérieures à l'exposition clinique (basée sur l'AUC) ont été associées à une toxicité maternelle (observations cliniques, diminution du gain de poids et de la prise alimentaire), à une réduction du poids corporel des fœtus et à des retards d'ossification chez les deux espèces, ainsi qu'à des avortements chez le lapin.

Les études menées chez l'animal indiquent que l'eravacycline traverse le placenta et qu'elle est retrouvée dans le plasma fœtal. L'eravacycline (et ses métabolites) sont excrétés dans le lait des rates allaitantes.

L'eravacycline n'est pas génotoxique. Aucune étude de cancérogénèse n'a été conduite avec l'eravacycline.

Xerava peut présenter un risque de haute persistance dans les sédiments d'eau douce.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol (E421)

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans

La stabilité physico-chimique après reconstitution dans le flacon a été démontrée pendant 1 heure à 25 °C.

La stabilité physico-chimique après dilution a été démontrée pendant 72 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et pendant 12 heures à 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation après ouverture/reconstitution/dilution et avant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 72 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la méthode de reconstitution/dilution prévient tout risque de contamination microbienne.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Conserver le flacon dans la boîte à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Flacon en verre de type I de 10 mL avec bouchon en caoutchouc chlorobutyle et capsule en aluminium.

Présentations : 1 flacon et conditionnements multiples contenant 12 flacons (12 boîtes de 1).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Précautions générales

Chaque flacon est à usage unique.

Une technique aseptique doit être utilisée lors de la préparation de la solution pour perfusion.

Préparation de la solution reconstituée

Chaque flacon de poudre, et ce pour le nombre de flacons requis, doit être reconstitué avec 5 mL d'eau pour préparations injectables, puis agité doucement jusqu'à dissolution complète de la poudre. Les secousses ou les mouvements rapides doivent être évités, car ils peuvent provoquer la formation de mousse.

Après reconstitution, Xerava doit être une solution limpide, jaune pâle à orange. La solution ne doit pas être utilisée si des particules sont détectées ou si elle est trouble.

Préparation de la solution pour la perfusion

Pour l'administration, la solution reconstituée doit être ensuite diluée avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Le volume calculé de la solution reconstituée doit être ajouté à la poche de perfusion pour obtenir une concentration cible de 0,3 mg/mL, dans un intervalle de 0,2 à 0,6 mg/mL. Voir les exemples de calculs dans le tableau 4.

Retourner doucement la poche de perfusion pour mélanger la solution.

Tableau 4 Exemples de calculs pour des poids compris entre 40 kg et 200 kg¹

Poids du patient (kg)	Dose totale (mg)	Nombre de flacons à reconstituer	Volume total de solution reconstituée (mL)	Taille recommandée de la poche à perfusion
40	40	1	4	100 mL
60	60	2	6	250 mL
80	80	2	8	250 mL
100	100	2	10	250 mL
150	150	3	15	500 mL
200	200	4	20	500 mL

¹ La dose exacte doit être calculée en fonction du poids du patient.

Pour les patients pesant ≥ 40 kg à 49 kg:

Calculer le volume requis de solution reconstituée en fonction du poids du patient et injecter la solution dans une poche à perfusion de 100 mL.

Pour les patients pesant de 50 kg à 100 kg:

Calculer le volume requis de solution reconstituée en fonction du poids du patient et injecter la solution dans une poche à perfusion de 250 mL.

Pour les patients pesant > 100 kg

Calculer le volume requis de solution reconstituée en fonction du poids du patient et injecter la solution dans une poche à perfusion de 500 mL.

Perfusion

Avant administration, la solution prête à l'emploi doit être examinée pour déceler d'éventuelles particules.

Les solutions reconstituées et diluées contenant des particules visibles ou ayant un aspect trouble doivent être éliminées.

Après dilution, Xerava est administré par voie intraveineuse sur environ 1 heure.

La solution reconstituée et diluée doit être administrée uniquement par perfusion intraveineuse. Elle ne doit pas être administrée en bolus intraveineux.

Si une même ligne de perfusion intraveineuse est utilisée pour l'administration séquentielle de plusieurs médicaments, la ligne doit être rincée avant et après la perfusion avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 septembre 2018
Date du dernier renouvellement : 12 avril 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xerava 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 100 mg d'eravacycline.

Après reconstitution, chaque mL contient 20 mg d'eravacycline.

Après dilution, 1 mL contient 0,6 mg d'eravacycline.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour solution à diluer).

Poudre jaune pâle à jaune foncé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Xerava est indiqué dans le traitement des infections intra-abdominales compliquées (IIAc) chez l'adulte (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée est de 1 mg/kg d'eravacycline toutes les 12 heures pendant 4 à 14 jours.

Inducteurs puissants du CYP3A4

Chez les patients recevant en administration concomitante des inducteurs puissants du CYP3A4, la posologie d'eravacycline recommandée est de 1,5 mg/kg toutes les 12 heures pendant 4 à 14 jours (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients présentant une insuffisance rénale ou chez les patients hémodialysés. L'eravacycline peut être administrée sans tenir compte du moment de l'hémodialyse (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Xerava chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Xerava ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 8 ans en raison de la coloration des dents (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Xerava est administré uniquement par perfusion intraveineuse d'environ 1 heure (voir rubrique 4.4).

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypersensibilité à tout antibiotique de la classe des tétracyclines.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions anaphylactiques

Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales peuvent survenir et ont été rapportées avec d'autres antibiotiques de la famille des tétracyclines (voir rubrique 4.3). En cas de réactions d'hypersensibilité, l'administration d'eravacycline doit être arrêtée immédiatement et des mesures d'urgence appropriées doivent être mises en place.

Diarrhée associée à *Clostridioides difficile*

Des cas de colite et de colite pseudomembraneuse associées aux antibiotiques ont été rapportés avec l'utilisation de presque tous les antibiotiques et peuvent varier en gravité d'une forme légère jusqu'à la mise en jeu du pronostic vital. Il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients présentant une diarrhée pendant ou après un traitement par l'eravacycline (voir rubrique 4.8). Dans de tels cas, l'arrêt de l'eravacycline et l'utilisation de traitements symptomatiques, ainsi que l'administration d'un traitement spécifique vis-à-vis de *Clostridioides difficile* doivent être envisagés. Les médicaments inhibant le péristaltisme ne doivent pas être administrés.

Réactions au site de perfusion

L'eravacycline est administrée par perfusion intraveineuse pendant une durée d'environ 1 heure afin de réduire le risque de réactions au site de perfusion. Un érythème, une douleur/sensibilité, une phlébite et une thrombophlébite au site de perfusion ont été observés avec l'eravacycline administrée par voie intraveineuse dans les essais cliniques (voir rubrique 4.8). En cas de réactions graves, l'administration d'eravacycline doit être arrêtée jusqu'à la mise en place d'un nouvel abord intraveineux. La diminution du débit et/ou de la concentration de la perfusion d'eravacycline constituent des mesures additionnelles pour réduire la survenue et la gravité des réactions au site de perfusion.

Microorganismes non sensibles

Une utilisation prolongée peut favoriser la prolifération de microorganismes non sensibles, y compris de champignons. Une surinfection survenant pendant le traitement peut nécessiter l'interruption de celui-ci. D'autres mesures appropriées devraient être prises et un autre traitement antimicrobien doit être envisagé en tenant compte des recommandations thérapeutiques en vigueur.

Pancréatite

Des cas de pancréatite parfois sévères chez certains patients ont été rapportés avec l'eravacycline (voir rubrique 4.8). En cas de suspicion de pancréatite, l'administration d'eravacycline doit être arrêtée.

Population pédiatrique

Xerava ne doit pas être utilisé pendant le développement dentaire (aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse, ainsi que chez les enfants âgés de moins de 8 ans), car il peut provoquer une coloration permanente des dents (jaune-gris-brun) (voir rubriques 4.2 et 4.6).

Utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4

Les médicaments inducteurs du CYP3A4 peuvent augmenter le métabolisme de l'eravacycline. Les inducteurs du CYP3A4 exercent leur effet en fonction du temps et peuvent prendre au moins 2 semaines pour atteindre leur effet maximal après leur introduction. Inversement, après l'arrêt du traitement par l'inducteur, l'induction du CYP3A4 peut perdurer au moins 2 semaines, puis ensuite diminuer. L'administration concomitante d'un inducteur puissant du CYP3A4 (tel que le phénobarbital, la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le millepertuis) peut réduire l'effet de l'eravacycline (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Patients présentant une insuffisance hépatique sévère

L'exposition peut être augmentée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Par conséquent, les effets indésirables doivent être surveillés chez ces patients (voir rubrique 4.8), en particulier si ceux-ci sont obèses et/ou s'ils sont également traités par des inhibiteurs puissants du CYP3A, auquel cas l'exposition peut être encore plus élevée (voir rubriques 4.5 et 5.2). Dans ces cas, aucune recommandation posologique n'a été établie.

Limites des données cliniques

Dans les essais cliniques menés dans les IIAC, il n'était pas inclus de patients immunodéprimés, et la majorité des patients (80 %) avaient des scores APACHE II <10 à l'inclusion; 5,4 % des patients présentaient une bactériémie concomitante à l'inclusion, et 34 % des patients une appendicite compliquée.

Coagulopathie

L'eravacycline peut allonger le temps de prothrombine (TP) et le temps de céphaline activée (TCA). En outre, une hypofibrinogénémie a été rapportée avec l'utilisation de l'eravacycline. Par conséquent, les paramètres de la coagulation sanguine tels que le TP ou d'autres tests de la coagulation appropriés, notamment le dosage sanguin du fibrinogène, doivent être contrôlés avant l'instauration du traitement par eravacycline et régulièrement au cours du traitement.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'eravacycline

L'administration concomitante de l'inducteur puissant du CYP 3A4/3A5, la rifampicine, a modifié la pharmacocinétique de l'eravacycline, en réduisant l'exposition d'environ 32 % et en augmentant la clairance d'environ 54 %. La dose d'eravacycline doit être augmentée d'environ 50 % (1,5 mg/kg par voie intraveineuse q12h) en cas d'administration concomitante avec la rifampicine ou d'autres inducteurs puissants du CYP3A tels que le phénobarbital, la carbamazépine, la phénytoïne et le millepertuis (voir rubriques 4.2 et 4.4).

L'administration concomitante de l'inhibiteur puissant du CYP3A, l'itraconazole, a modifié la pharmacocinétique de l'eravacycline, en augmentant la C_{\max} d'environ 5 % et l' ASC_{0-24} d'environ 23 %, tout en diminuant la clairance. Il n'est pas attendu que l'augmentation de l'exposition soit cliniquement

pertinente; par conséquent, aucune adaptation posologique n'est nécessaire lorsque l'eravacycline est administrée de façon concomitante avec des inhibiteurs du CYP3A. Toutefois, chez les patients recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A (tels que le ritonavir, l'itraconazole ou la clarithromycine) et présentant des facteurs pouvant augmenter l'exposition, tels qu'une insuffisance hépatique sévère et/ou obésité, les effets indésirables doivent être surveillés (voir rubriques 4.4 et 4.8).

In vitro, l'eravacycline s'est révélée être un substrat des transporteurs P-gp, OATP1B1 et OATP1B3. Une interaction médicamenteuse *in vivo* ne peut être exclue et l'administration concomitante d'eravacycline avec d'autres médicaments inhibant ces transporteurs (exemples d'inhibiteurs de l'OATP1B1/3 : atazanavir, cyclosporine, lopinavir et saquinavir) peut augmenter la concentration plasmatique d'eravacycline.

Effets potentiels de l'eravacycline sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

In vitro, l'eravacycline et ses métabolites ne sont ni des inhibiteurs ni des inducteurs des isoenzymes du CYP ou des protéines de transport (voir rubrique 5.2). Des interactions avec des médicaments qui sont des substrats de ces enzymes ou transporteurs sont donc peu probables.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'eravacycline chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'humain est inconnu.

Comme les autres antibiotiques de la famille des tétracyclines, l'eravacycline peut entraîner des anomalies dentaires irréversibles (coloration des dents et hypoplasie de l'émail dentaire) de même qu'un retard du processus d'ossification chez le fœtus exposé *in utero* au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse, en raison d'une accumulation dans les tissus à fort taux de renouvellement calcique et de la formation de complexes chélateurs de calcium (voir rubriques 4.4 et 5.3). Xerava ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec l'eravacycline.

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent éviter une grossesse pendant le traitement par l'eravacycline.

Allaitement

On ne sait pas si l'eravacycline et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les études chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion d'eravacycline/de ses métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3).

L'utilisation au long cours d'autres tétracyclines pendant l'allaitement peut entraîner une absorption importante par le nourrisson allaité, et est déconseillée en raison du risque de coloration dentaire et de retard dans le processus d'ossification du nourrisson allaité.

Une décision doit être prise soit de poursuivre/interrompre l'allaitement ou de poursuivre/interrompre le traitement avec Xerava en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'y a pas de données concernant les effets de l'eravacycline sur la fertilité humaine. L'eravacycline a eu un effet sur l'accouplement et la fertilité chez les rats mâles à des expositions cliniquement pertinentes (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'eravacycline peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des étourdissements peuvent apparaître après l'administration d'eravacycline (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Lors des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquents chez les patients présentant des IIAC traités par l'eravacycline (n=576) étaient des nausées (3,0 %), des vomissements, une phlébite au site de perfusion (1,9 % chacun), une phlébite (1,4 %), une thrombose au site de perfusion (0,9 %), une diarrhée (0,7 %), un érythème au site de ponction vasculaire (0,5 %), une hyperhidrose, une thrombophlébite, une hypoesthésie au site de perfusion et des céphalées (0,3 % chacun), généralement de sévérité légère ou modérée.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables identifiés avec l'eravacycline sont présentés dans le tableau 1. Les effets indésirables sont classés par fréquence et par classes de systèmes d'organes MedDRA. Les catégories de fréquence sont définies d'après les conventions suivantes: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Liste tabulée des effets indésirables de l'eravacycline lors des essais cliniques

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Hypofibrinogénémie Augmentation du rapport international normalisé (INR) Allongement du temps de céphaline activée (TCA) Allongement du temps de prothrombine (TP)	
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité
Affections du système nerveux		Sensation vertigineuse Céphalées
Affections vasculaires	Thrombophlébite ^a Phlébite ^b	
Affections gastro-intestinales	Nausées Vomissements	Pancréatite Diarrhée
Affections hépatobiliaires		Augmentation de l'aspartate aminotransférase (AST) Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALT) Hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée Hyperhidrose
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site de perfusion ^c	

- Le terme «thrombophlébite» comprend les termes préférentiels suivants: thrombophlébite et thrombose au site de perfusion.
- Le terme «phlébite» comprend les termes préférentiels suivants : phlébite, phlébite au site de perfusion, phlébite superficielle et phlébite au site d'injection.
- Le terme «réaction au site de perfusion» comprend les termes préférentiels suivants: érythème au site d'injection, hypoesthésie au site de perfusion, érythème au site de ponction vasculaire et douleur au site de ponction vasculaire.

Description de certains effets indésirables

Réactions au site de perfusion

Des réactions au site de perfusion légères à modérées, comprenant une douleur ou une gêne, un érythème et un gonflement ou une inflammation au site d'injection, ainsi qu'une thrombophlébite superficielle et/ou une phlébite, ont été rapportées chez des patients traités par l'eravacycline. Les réactions au site de perfusion peuvent être atténuées en diminuant la concentration de la perfusion d'eravacycline ou le débit de perfusion.

Effets de classe des tétracyclines

Les effets indésirables de classe des tétracyclines peuvent être une photosensibilité, un syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne et un effet anti-anabolique pouvant entraîner une augmentation de l'azote uréique sanguin, une azotémie, une acidose et une hyperphosphatémie.

Diarrhée

Les effets indésirables de classe des antibiotiques comprennent la colite pseudomembraneuse et la prolifération de microorganismes non sensibles, y compris de champignons (voir rubrique 4.4). Lors des essais cliniques, une diarrhée liée au traitement est survenue chez 0,7 % des patients; tous les cas étaient de sévérité légère.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Dans les essais avec administration de doses allant jusqu'à 3 mg/kg d'eravacycline à des volontaires sains, il a été observé que des doses supérieures à la dose recommandée entraînaient une augmentation de la fréquence des nausées et des vomissements.

En cas de suspicion de surdosage, l'administration de Xerava doit être arrêtée et le patient doit être surveillé afin de détecter des effets indésirables.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antibactériens à usage systémique, tétracyclines, Code ATC: J01AA13.

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de l'eravacycline implique l'inhibition de la synthèse des protéines bactériennes en se fixant sur la sous-unité ribosomale 30S, empêchant ainsi l'incorporation des résidus d'acides aminés dans les chaînes peptidiques en formation.

Les substitutions C-7 et C-9 de l'eravacycline ne sont pas présentes dans d'autres tétracyclines naturelles ou semi-synthétiques, et c'est ce profil de substitution qui permet de maintenir l'activité antibiotique de l'eravacycline contre les souches à Gram positif et à Gram négatif exprimant des mécanismes de résistance spécifiques contre les tétracyclines (c.-à-d., l'efflux induit par Tet(A), Tet(B) et Tet(K), la protection ribosomale induite par la Tet(M) et Tet(Q)). L'eravacycline n'est pas un substrat de la pompe MepA chez *Staphylococcus aureus* qui a été décrite comme étant un mécanisme de résistance contre la tigécycline. L'eravacycline n'est pas non plus affectée par des enzymes inactivant ou modifiant les aminosides.

Mécanisme de résistance

Une résistance à l'eravacycline a été observée chez des entérocoques porteurs de mutations dans le gène *rpsJ*. Il n'y a pas de résistance croisée entre l'eravacycline et d'autres classes d'antibiotiques comme les quinolones, les pénicillines, les céphalosporines et les carbapénèmes.

Le mécanisme de résistance bactérienne qui pourrait affecter l'eravacycline est associé à l'efflux intrinsèque non spécifique, qui fortement exprimé, confère la multirésistance (MDR).

Concentrations critiques

Les valeurs critiques des concentrations minimales inhibitrices (CMI) établies par l'*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) pour l'eravacycline sont les suivantes:

Tableau 2 Valeurs critiques de la concentration minimale inhibitrice de l'eravacycline pour différents pathogènes

Pathogène	Valeurs critiques des CMI (µg/mL)	
	Sensible (S ≤)	Résistant (R >)
<i>Escherichia coli</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25
<i>Enterococcus</i> sp.	0,125	0,125
<i>Streptococcus viridans</i> sp.	0,125	0,125

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Le rapport de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps sur la concentration minimale inhibitrice (ASC/CMI) de l'eravacycline a été considéré comme le paramètre le plus prédictif de l'activité *in vitro*, sur la base de données d'exposition observées chez l'Homme à l'état d'équilibre dans une expérimentation utilisant un chémostat, Ceci a été corroboré *in vivo* dans des modèles animaux d'infection expérimentale

Efficacité clinique vis-à-vis de bactéries pathogènes spécifiques

L'efficacité a été démontrée dans des essais cliniques vis-à-vis des bactéries pathogènes suivantes, listées dans les IIAC, celles-ci étant sensibles à l'eravacycline *in vitro*:

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus*
- *Enterococcus faecalis*
- *Enterococcus faecium*
- *Streptococcus viridans* sp.

Activité antibactérienne vis-à-vis d'autres bactéries pathogènes considérées pertinentes

Les données *in vitro* indiquent que la bactérie pathogène suivante n'est pas sensible à l'eravacycline :

- *Pseudomonas aeruginosa*

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'essais réalisés avec Xerava dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication d'IIAC (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'eravacycline est administrée par voie intraveineuse et sa biodisponibilité est donc de 100 %.

Les valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques de l'eravacycline après des perfusions intraveineuses uniques et répétées (60 minutes) de 1 mg/kg, administrées à des adultes sains toutes les 12 heures sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3 Valeurs moyennes (CV en %) des paramètres pharmacocinétiques (PC) plasmatiques de l'eravacycline après des perfusions intraveineuses uniques et répétées chez des adultes sains

Dose d'eravacycline			Paramètres PC			
			Moyenne arithmétique (CV)			
			C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	ASC ₀₋₁₂ ^b (ng*h/mL)	t _{1/2} (h)
1,0 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 12 heures (n = 6)	Jour 1		2 125 (15)	1,0 (1,0-1,0)	4 305 (14)	9 (21)
	Jour 10		1 825 (16)	1,0 (1,0-1,0)	6 309 (15)	39 (32)

^a Moyenne (intervalle) représentée.

^b ASC du jour 1 = ASC₀₋₁₂ après la première dose et ASC du jour 10 = ASC₀₋₁₂ à l'état d'équilibre.

Distribution

La liaison *in vitro* de l'eravacycline aux protéines plasmatiques humaines augmente avec des concentrations croissantes, et est de 79 %, 86 % et 90 % (lié) aux concentrations de 0,1, 1 et 10 µg/mL respectivement. Le volume de distribution moyen (CV) à l'état d'équilibre chez les volontaires sains après administration d'1 mg/kg toutes les 12 heures est d'environ 321 litres (6,35), ce qui est supérieur à la masse hydrique totale.

Biotransformation

L'eravacycline sous forme inchangée est le principal composant du médicament retrouvé dans le plasma humain et l'urine humaine. L'eravacycline est principalement métabolisée par oxydation induite par le CYP3A4 et par des FMO (*Flavin-containing monooxygenase*) du cycle pyrrolidine en TP-6208 et par épimérisation en TP-498 sur C-4. Des métabolites mineurs additionnels sont formés par glucuronidation, oxydation et hydrolyse. Les métabolites TP-6208 et TP-498 ne sont pas considérés pharmacologiquement actifs.

L'eravacycline est un substrat des transporteurs P-gp, OATP1B1 et OATP1B3, mais non de la BCRP.

Élimination

L'eravacycline est excrétée dans l'urine et les fèces. La clairance rénale et l'excrétion biliaire et intestinale directe représentent respectivement environ 35 % et 48 % de la clairance corporelle totale après l'administration d'une dose unique par voie intraveineuse de 60 mg de ¹⁴C-eravacycline.

Linéarité/non-linéarité

La C_{max} et l'ASC de l'eravacycline chez les adultes sains augmentent de manière à peu près proportionnelle à la dose. L'accumulation est d'environ 45 % après l'administration intraveineuse de 1 mg/kg toutes les 12 heures.

Les paramètres pharmacocinétiques ASC et C_{max} montrent une linéarité dans l'intervalle des doses étudiées au plan clinique après administrations répétées par voie intraveineuse d'eravacycline, mais avec des doses plus élevées l'augmentation de l'ASC et de la C_{max} est légèrement inférieure à une augmentation qui aurait été proportionnelle à la dose.

Potentiel d'interactions médicamenteuses

L'eravacycline et ses métabolites ne sont pas des inhibiteurs du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19, du CYP2D6 ou du CYP3A4 *in vitro*. L'eravacycline, le TP-498 et le TP-6208 ne sont pas des inducteurs du CYP1A2, du CYP2B6 ou du CYP3A4.

L'eravacycline, le TP-498 et le TP-6208 ne sont pas des inhibiteurs des transporteurs BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 ou MATE2-K. Les métabolites TP-498 et TP-6208 ne sont pas des inhibiteurs de la P-gp *in vitro*.

Populations particulières

Insuffisance rénale

La moyenne géométrique de la C_{\max} de l'eravacycline était augmentée de 8,8 % chez les sujets présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) par rapport aux volontaires sains avec un IC à 90 % -19,4; 45,2. La moyenne géométrique de l' $ASC_{0-\infty}$ de l'eravacycline était diminuée de 4,0 % chez les sujets atteints d'IRT par rapport aux volontaires sains avec un IC à 90 % -14,0; 12,3.

Insuffisance hépatique

La moyenne géométrique de la C_{\max} de l'eravacycline était augmentée de respectivement 13,9 %, 16,3 % et 19,7 % chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), modérée (classe B de Child-Pugh) et sévère (classe C de Child-Pugh) par rapport aux volontaires sains. La moyenne géométrique de l' $ASC_{0-\infty}$ de l'eravacycline était augmentée de respectivement 22,9 %, 37,9 % et 110,3 % chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère par rapport aux volontaires sains.

Sexe

Dans une analyse pharmacocinétique de population de l'eravacycline, il n'a pas été observé de différences cliniquement pertinentes de l'ASC de l'eravacycline en fonction du sexe.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Dans une analyse pharmacocinétique de population de l'eravacycline, il n'a pas été observé de différences cliniquement pertinentes de la pharmacocinétique de l'eravacycline en fonction de l'âge.

Poids

Dans une analyse pharmacocinétique de population, il a été montré que l'élimination de l'eravacycline (clairance et volume) dépendait du poids corporel. Cependant, la différence d'exposition à l'eravacycline qui en résulte en termes d'ASC ne justifie pas des adaptations posologiques pour l'intervalle de poids étudiés. Aucune donnée n'est disponible chez les patients pesant plus de 137 kg. L'influence potentielle de l'obésité sévère sur l'exposition à l'eravacycline n'a pas été étudiée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans des études de toxicité après administration répétée menées chez le rat, le chien et le singe, une déplétion lymphoïde associée à une atrophie des ganglions lymphatiques, de la rate et du thymus a été observée. Une baisse des érythrocytes, des réticulocytes, des leucocytes et des plaquettes (chez le chien et le singe) associée à une hypocellularité médullaire, ainsi que des effets indésirables gastro-intestinaux (chez le chien et le singe) ont été observés avec l'eravacycline. Ces résultats ont été réversibles ou partiellement réversibles après 3 à 7 semaines sans traitement.

Une coloration osseuse (survenant en l'absence d'anomalies histologiques), a été observée chez des rats et des singes après 13 semaines de traitement par éravacycline. Cet effet ne s'est pas avéré complètement réversible après 7 semaines sans traitement.

L'administration par voie intraveineuse de doses élevées d'eravacycline a été associée à des effets cutanés (urticaire, prurit, gonflement et/ou érythème cutané) dans des études menées chez le rat et le chien.

Dans les études de fertilité conduites chez le rat mâle, l'administration d'eravacycline à des doses représentant environ 5 fois l'exposition clinique (basée sur l'AUC) a entraîné une réduction significative du nombre de gestations. Cette baisse a été réversible après 70 jours sans traitement (10 semaines), équivalant à un cycle spermatogénèse chez le rat. Des anomalies des organes reproducteurs mâles ont également été observées chez le rat au cours des études de toxicité répétée

conduites pendant 14 jours ou 13 semaines, et ce à des expositions représentant plus de 10 ou 5 fois l'exposition en clinique basée sur l'AUC. Ces anomalies consistaient en une dégénérescence des tubes séminifères, une oligospermie, la présence de débris cellulaires dans les épидидymes, une rétention de spermatides dans les tubes séminifères, une augmentation de la rétention de spermatides dans les cellules de Sertoli et une vacuolisation des cellules de Sertoli avec une diminution du nombre de spermatozoïdes. Aucun effet indésirable n'a été observé sur l'accouplement ou la fertilité chez les rates.

Dans les études de toxicité de la reproduction, aucun effet indésirable n'a été observé, ni chez le rat à des expositions comparables à l'exposition clinique, ni chez le lapin à des expositions 1,9 fois supérieures à l'exposition clinique (basée sur l'AUC). Des doses 2 à 4 fois supérieures à l'exposition clinique (basée sur l'AUC) ont été associées à une toxicité maternelle (observations cliniques, diminution du gain de poids et de la prise alimentaire), à une réduction du poids corporel des fœtus et à des retards d'ossification chez les deux espèces, ainsi qu'à des avortements chez le lapin.

Les études menées chez l'animal indiquent que l'eravacycline traverse le placenta et qu'elle est retrouvée dans le plasma fœtal. L'eravacycline (et ses métabolites) sont excrétés dans le lait des rates allaitantes.

L'eravacycline n'est pas génotoxique. Aucune étude de cancérogénèse n'a été conduite avec l'eravacycline.

Xerava peut présenter un risque de haute persistance dans les sédiments d'eau douce.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol (E421)

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans

La stabilité physico-chimique après reconstitution dans le flacon a été démontrée pendant 1 heure à 25 °C.

La stabilité physico-chimique après dilution a été démontrée pendant 72 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et pendant 12 heures à 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation après ouverture/reconstitution/dilution et avant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 72 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la méthode de reconstitution/dilution prévient tout risque de contamination microbienne.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Conserver le flacon dans la boîte à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Flacon en verre de type I de 10 mL avec bouchon en caoutchouc butyle et capsule en aluminium.

Présentations : 1 flacon, 10 flacons et conditionnements multiples contenant 12 flacons (12 boîtes de 1).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Précautions générales

Chaque flacon est à usage unique.

Une technique aseptique doit être utilisée lors de la préparation de la solution pour perfusion.

Préparation de la solution reconstituée

Chaque flacon de poudre, et ce pour le nombre de flacons requis, doit être reconstitué avec 5 mL d'eau pour préparations injectables ou 5 mL de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9%) solution injectable, puis agité doucement jusqu'à dissolution complète de la poudre. Les secousses ou les mouvements rapides doivent être évités, car ils peuvent provoquer la formation de mousse.

Après reconstitution, Xerava doit être une solution limpide, jaune pâle à orange. La solution ne doit pas être utilisée si des particules sont détectées ou si elle est trouble.

Préparation de la solution pour la perfusion

Pour l'administration, la solution reconstituée doit être ensuite diluée avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Le volume calculé de la solution reconstituée doit être ajouté à la poche de perfusion pour obtenir une concentration cible de 0,3 mg/mL, dans un intervalle de 0,2 à 0,6 mg/mL. Voir les exemples de calculs dans le tableau 4.

Retourner doucement la poche de perfusion pour mélanger la solution.

Tableau 4 Exemples de calculs pour des poids compris entre 40 kg et 200 kg¹

Poids du patient (kg)	Dose totale (mg)	Nombre de flacons à reconstituer	Volume total de solution reconstituée (mL)	Taille recommandée de la poche à perfusion
40	40	1	2	100 mL
60	60	1	3	250 mL
80	80	1	4	250 mL
100	100	1	5	250 mL
150	150	2	7,5	500 mL
200	200	2	10	500 mL

¹ La dose exacte doit être calculée en fonction du poids du patient.

Pour les patients pesant ≥ 40 kg à 49 kg:

Calculer le volume requis de solution reconstituée en fonction du poids du patient et injecter la solution dans une poche à perfusion de 100 mL.

Pour les patients pesant de 50 kg à 100 kg:

Calculer le volume requis de solution reconstituée en fonction du poids du patient et injecter la solution dans une poche à perfusion de 250 mL.

Pour les patients pesant > 100 kg

Calculer le volume requis de solution reconstituée en fonction du poids du patient et injecter la solution dans une poche à perfusion de 500 mL.

Perfusion

Avant administration, la solution prête à l'emploi doit être examinée pour déceler d'éventuelles particules.

Les solutions reconstituées et diluées contenant des particules visibles ou ayant un aspect trouble doivent être éliminées.

Après dilution, Xerava est administré par voie intraveineuse sur environ 1 heure.

La solution reconstituée et diluée doit être administrée uniquement par perfusion intraveineuse. Elle ne doit pas être administrée en bolus intraveineux.

Si une même ligne de perfusion intraveineuse est utilisée pour l'administration séquentielle de plusieurs médicaments, la ligne doit être rincée avant et après la perfusion avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 septembre 2018
Date du dernier renouvellement : 12 avril 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Xerava 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Allemagne

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Allemagne

Xerava 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EXTÉRIEURE : 1 FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Xerava 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
eravacycline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 50 mg d'eravacycline,
Après reconstitution, 1 mL contient 10 mg d'eravacycline.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Mannitol (E421), hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
voie intraveineuse après reconstitution et dilution

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Conserver le flacon dans la boîte à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1312/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EXTÉRIEURE : CONDITIONNEMENT MULTIPLE, AVEC BLUE BOX****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Xerava 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
eravacycline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 50 mg d'eravacycline,
Après reconstitution, 1 mL contient 10 mg d'eravacycline.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Mannitol (E421), hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion
Conditionnement multiple : 12 (12x1) flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
voie intraveineuse après reconstitution et dilution

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Conserver le flacon dans l'emballage intérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1312/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**EMBALLAGE INTÉRIEUR : CONDITIONNEMENT MULTIPLE, SANS BLUE BOX****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Xerava 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
eravacycline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 50 mg d'eravacycline,
Après reconstitution, 1 mL contient 10 mg d'eravacycline.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Mannitol (E421), hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

1 flacon. Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
voie intraveineuse après reconstitution et dilution

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Conserver le flacon dans l'emballage à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1312/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Xerava 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
eravacycline
IV après reconstitution et dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EXTÉRIEURE : 1 FLACON, 10 FLACONS****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Xerava 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
eravacycline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 100 mg d'eravacycline,
Après reconstitution, 1 mL contient 20 mg d'eravacycline.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Mannitol (E421), hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

1 flacon

10 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
voie intraveineuse après reconstitution et dilution

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Conserver le flacon dans la boîte à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EXTÉRIEURE : CONDITIONNEMENT MULTIPLE, AVEC BLUE BOX****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Xerava 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
eravacycline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 100 mg d'eravacycline,
Après reconstitution, 1 mL contient 20 mg d'eravacycline.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Mannitol (E421), hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion
Conditionnement multiple : 12 (12x1) flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
voie intraveineuse après reconstitution et dilution

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Conserver le flacon dans l'emballage intérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1312/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**EMBALLAGE INTÉRIEUR : CONDITIONNEMENT MULTIPLE, SANS BLUE BOX****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Xerava 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
eravacycline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 100 mg d'eravacycline,
Après reconstitution, 1 mL contient 20 mg d'eravacycline.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Mannitol (E421), hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

1 flacon. Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
voie intraveineuse après reconstitution et dilution

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Conserver le flacon dans l'emballage à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1312/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Xerava 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
eravacycline
IV après reconstitution et dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Xerava 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion eravacycline

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que Xerava et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Xerava
3. Comment utiliser Xerava
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Xerava
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Xerava et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Xerava

Xerava est un antibiotique qui contient la substance active eravacycline. Il appartient à une famille d'antibiotiques appelés «tétracyclines» qui agissent en arrêtant la croissance de certaines bactéries responsables d'infections.

Dans quels cas Xerava est-il utilisé

Xerava est utilisé pour traiter les adultes présentant une infection compliquée de l'abdomen.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Xerava

Vous ne devez jamais recevoir Xerava

- si vous êtes allergique à l'eravacycline ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6);
- si vous êtes allergique aux antibiotiques de la famille des tétracyclines (par ex. minocycline et doxycycline) car vous pourriez également être allergique à l'eravacycline.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre infirmier/ère avant de recevoir Xerava si l'une des situations suivantes vous concerne:

Réactions anaphylactiques

Des réactions anaphylactiques (allergiques) ont été rapportées avec d'autres antibiotiques de la famille des tétracyclines. Celles-ci peuvent apparaître soudainement et peuvent mettre votre vie en danger.

Prévenez immédiatement un médecin ou un(e) infirmier/ière si vous pensez que vous présentez une réaction anaphylactique pendant l'administration de Xerava. Les symptômes à surveiller sont les suivants: éruption cutanée, gonflement du visage, vertiges ou malaise, sensation d'oppression dans la

poitrine, difficultés pour respirer, battements de cœur rapides ou perte de conscience (voir également la rubrique 4).

Diarrhée

Adressez-vous à votre médecin ou votre infirmier/ère si vous souffrez de diarrhée avant de recevoir Xerava. Si vous développez une diarrhée pendant ou après votre traitement, **parlez-en immédiatement à votre médecin**. Ne prenez aucun médicament pour traiter votre diarrhée sans consulter préalablement votre médecin (voir également rubrique 4).

Réactions au site de perfusion

Xerava est administré en perfusion (goutte à goutte) directement dans une veine. **Adressez-vous à votre médecin ou votre infirmier/ère** si vous remarquez l'un des symptômes suivants au site de perfusion pendant ou après votre traitement: rougeur de la peau, éruption cutanée, inflammation, douleur ou sensibilité.

Nouvelle infection

Bien que Xerava combatte certaines bactéries, d'autres bactéries et champignons peuvent continuer à se développer. C'est ce que l'on appelle «prolifération» ou «surinfection». Votre médecin vous surveillera étroitement pour déceler toute nouvelle infection et pourra arrêter le traitement par Xerava et vous administrer un autre traitement si nécessaire.

Pancréatite

Une douleur intense dans l'abdomen et dans le dos accompagnée de fièvre peut être un signe d'inflammation du pancréas. Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère si vous ressentez l'un de ces effets indésirables pendant le traitement par Xerava.

Problèmes hépatiques

Adressez-vous à votre médecin si vous avez des problèmes au niveau du foie ou si vous êtes en surpoids, en particulier si vous prenez également de l'itraconazole (un médicament utilisé pour traiter des infections fongiques), du ritonavir (un médicament utilisé pour traiter des infections virales) ou de la clarithromycine (un antibiotique) car votre médecin vous surveillera pour détecter des effets indésirables.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans, car il n'a pas été suffisamment étudié dans ces groupes. Xerava ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 8 ans car il peut entraîner des anomalies irréversibles sur leurs dents telles qu'une coloration.

Autres médicaments et Xerava

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris de la rifampicine et de la clarithromycine (antibiotiques), du phénobarbital, de la carbamazépine et de la phénytoïne (utilisées pour traiter l'épilepsie), du millepertuis (un produit à base de plantes utilisé pour le traitement de la dépression et l'anxiété), de l'itraconazole (un médicament pour traiter des infections fongiques), du ritonavir, de l'atazanavir, du lopinavir et du saquinavir (médicaments utilisés pour traiter des infections virales), ainsi que de la ciclosporine (un médicament utilisé pour réduire les réactions immunitaires).

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Xerava est déconseillé pendant la grossesse, car il peut:

- colorer de façon permanente les dents de votre enfant à naître,
- retarder la formation naturelle des os de votre enfant à naître.

On ne sait pas si Xerava passe dans le lait maternel. Il a été observé que l'utilisation de longue durée d'autres antibiotiques comparables par des mères qui allaitent peut provoquer une coloration permanente des dents de l'enfant. Demandez conseil à votre médecin avant d'allaiter votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Xerava peut affecter votre capacité à conduire ou à utiliser des machines. Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines si vous ressentez des vertiges, des étourdissements ou une instabilité après avoir reçu ce médicament.

3. Comment prendre Xerava

Xerava vous sera administré par un médecin ou un/une infirmier/ère.

La posologie recommandée chez les adultes dépend du poids corporel, et est de 1 mg/kg toutes les 12 heures.

Votre médecin augmentera peut-être votre dose (1,5 mg/kg toutes les 12 heures) si vous prenez d'autres médicaments tels que la rifampicine, le phénobarbital, la carbamazépine, la phénytoïne, ou du millepertuis.

Ce médicament vous sera administré en perfusion directement dans une veine (par voie intraveineuse), pendant environ 1 heure.

La durée du traitement est habituellement de 4 à 14 jours. Votre médecin décidera de la durée de votre traitement.

Si vous avez reçu plus de Xerava que vous n'auriez dû

Xerava vous sera administré à l'hôpital par un médecin ou un/une infirmier/ère. Il est donc peu probable que vous receviez une dose trop élevée. Prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous craignez d'avoir reçu une dose trop élevée de Xerava.

Si une dose Xerava a été oubliée

Xerava vous sera administré à l'hôpital par un médecin ou un/une infirmier/ère. Il est donc peu probable qu'une dose soit oubliée. Prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous craignez qu'une dose a été oubliée.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Prévenez immédiatement un médecin ou un(e) infirmier/ière si vous pensez que vous présentez une réaction anaphylactique ou si vous développez l'un des symptômes suivants pendant l'administration de Xerava:

- Éruption cutanée
- Gonflement du visage
- Vertiges ou malaise
- Sensation d'oppression dans la poitrine
- Difficultés pour respirer
- Battements de cœur rapides
- Perte de conscience

Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous développez une diarrhée pendant ou après votre traitement. Ne prenez aucun médicament pour traiter votre diarrhée sans consulter préalablement votre médecin.

Les autres effets indésirables incluent:

Fréquents (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- Nausées
- Vomissements
- Inflammation et douleur provoquées par des caillots sanguins au site d'injection (thrombophlébite)
- Inflammation d'une veine provoquant douleur et gonflement (phlébite)
- Rougeur ou gonflement au site d'injection
- Faibles taux sanguins de fibrinogène (une protéine impliquée dans la coagulation du sang)
- Mesures de laboratoire montrant une réduction de la capacité de coagulation sanguine

Peu fréquents (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :

- Diarrhée
- Réaction allergique
- Inflammation du pancréas provoquant une douleur intense dans l'abdomen ou le dos (pancréatite)
- Éruption cutanée
- Étourdissements
- Maux de tête
- Transpiration accrue
- Résultats anormaux d'analyse de sang pour le bilan hépatique

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère si vous ressentez l'un de ces effets indésirables.

Autres antibiotiques de la famille des tétracyclines

D'autres effets indésirables ont été rapportés avec d'autres antibiotiques de la famille des tétracyclines, y compris la minocycline et la doxycycline. Ces effets indésirables incluent une sensibilité à la lumière, des maux de tête, des problèmes de vision ou des résultats anormaux des analyses de sang. Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère si vous remarquez l'un de ces effets indésirables pendant le traitement par Xerava.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Xerava

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et la boîte après «EXP». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Conserver le flacon dans la boîte à l'abri de la lumière.

Une fois la solution reconstituée puis diluée en une solution prête à l'emploi, elle doit être administrée immédiatement. Sinon, le médicament peut être conservé à température ambiante et utilisé dans les 12 heures qui suivent.

Après reconstitution, Xerava doit être une solution limpide, jaune pâle à orange. La solution ne doit pas être utilisée si elle semble contenir des particules ou elle est trouble.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Xerava

- La substance active est l'eravacycline. Chaque flacon contient 50 mg d'eravacycline.
- Les autres composants sont: mannitol (E421), acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH) et hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH).

Comment se présente Xerava et contenu de l'emballage extérieur

Xerava est un lyophilisat jaune pâle à jaune foncé contenu dans un flacon en verre de 10 mL. La poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour solution à diluer) sera reconstituée dans le flacon avec 5 mL d'eau pour préparations injectables. La solution reconstituée sera prélevée du flacon et ajoutée à une poche à perfusion de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) à l'hôpital.

Xerava est disponible en boîte contenant 1 flacon ou en conditionnement multiple comprenant 12 boîtes de 1 flacon chacune.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Allemagne

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien Viartis Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00	Lietuva PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
България PAION Pharma GmbH Тел.: + 49 800 4453 4453	Luxembourg/Luxemburg PAION Pharma GmbH Tél/Tel: + 49 800 4453 4453
Česká republika PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	Magyarország PAION Pharma GmbH Tel.: + 49 800 4453 4453

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

IMPORTANT: Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) avant de prescrire ce médicament.

Xerava doit être reconstitué avec de l'eau pour préparations injectables, puis dilué avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

Xerava ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Si une même ligne de perfusion intraveineuse est utilisée pour l'administration séquentielle de différents médicaments, la ligne doit être rincée avant et après la perfusion avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

La dose doit être calculée en fonction du poids du patient ; 1 mg/kg de poids corporel.

Préparation de la solution reconstituée

Une technique aseptique doit être utilisée lors de la préparation de la solution pour perfusion. Chaque flacon de poudre doit être reconstitué avec 5 mL d'eau pour préparations injectables, puis agité doucement jusqu'à dissolution complète de la poudre. Les secousses ou les mouvements rapides doivent être évités, car ils peuvent provoquer la formation de mousse.

Après reconstitution, Xerava doit être une solution limpide, jaune pâle à orange. La solution ne doit pas être utilisée si des particules sont détectées ou si elle est trouble.

Préparation de la solution pour la perfusion

Pour l'administration, la solution reconstituée doit être ensuite diluée avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Le volume calculé de la solution reconstituée doit être ajouté à la poche à perfusion pour obtenir une concentration cible de 0,3 mg/mL, dans un intervalle de 0,2 à 0,6 mg/mL. Voir les exemples de calculs dans le tableau 1.

Retourner doucement la poche de perfusion pour mélanger la solution.

Tableau 1 Exemples de calculs pour des poids compris entre 40 kg et 200 kg¹

Poids du patient (kg)	Dose totale (mg)	Nombre de flacons à reconstituer	Volume total de solution reconstituée (mL)	Taille recommandée de la poche à perfusion
40	40	1	4	100 mL
60	60	2	6	250 mL
80	80	2	8	250 mL
100	100	2	10	250 mL
150	150	3	15	500 mL
200	200	4	20	500 mL

¹ La dose exacte doit être calculée en fonction du poids du patient.

Pour les patients pesant **≥ 40 kg à 49 kg**:

Calculer le volume requis de solution reconstituée en fonction du poids du patient et injecter la solution dans une poche à perfusion de 100 mL.

Pour les patients pesant de **50 kg à 100 kg**:

Calculer le volume requis de solution reconstituée en fonction du poids du patient et injecter la solution dans une poche à perfusion de 250 mL.

Pour les patients pesant **>100 kg**:

Calculer le volume requis de solution reconstituée en fonction du poids du patient et injecter la solution dans une poche à perfusion de 500 mL.

Perfusion

Avant administration, la solution de perfusion doit être examinée pour déceler d'éventuelles particules. Les solutions reconstituées et diluées contenant des particules visibles ou ayant un aspect trouble doivent être éliminées.

Après dilution, Xerava est administré par voie intraveineuse sur environ 1 heure. La dose recommandée de Xerava est de 1 mg/kg toutes les 12 heures pendant 4 à 14 jours.

La solution reconstituée et diluée doit être administrée uniquement par perfusion intraveineuse. Elle ne doit pas être administrée en bolus intraveineux.

À usage unique: toute solution non utilisée doit être éliminée.

Notice: Information du patient

Xerava 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion eravacycline

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que Xerava et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Xerava
3. Comment utiliser Xerava
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Xerava
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Xerava et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Xerava

Xerava est un antibiotique qui contient la substance active eravacycline. Il appartient à une famille d'antibiotiques appelés «tétracyclines» qui agissent en arrêtant la croissance de certaines bactéries responsables d'infections.

Dans quels cas Xerava est-il utilisé

Xerava est utilisé pour traiter les adultes présentant une infection compliquée de l'abdomen.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Xerava

Vous ne devez jamais recevoir Xerava

- si vous êtes allergique à l'eravacycline ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6);
- si vous êtes allergique aux antibiotiques de la famille des tétracyclines (par ex. minocycline et doxycycline) car vous pourriez également être allergique à l'eravacycline.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre infirmier/ère avant de recevoir Xerava si l'une des situations suivantes vous concerne:

Réactions anaphylactiques

Des réactions anaphylactiques (allergiques) ont été rapportées avec d'autres antibiotiques de la famille des tétracyclines. Celles-ci peuvent apparaître soudainement et peuvent mettre votre vie en danger.

Prévenez immédiatement un médecin ou un(e) infirmier/ière si vous pensez que vous présentez une réaction anaphylactique pendant l'administration de Xerava. Les symptômes à surveiller sont les

suivants: éruption cutanée, gonflement du visage, vertiges ou malaise, sensation d'oppression dans la poitrine, difficultés pour respirer, battements de cœur rapides ou perte de conscience (voir également la rubrique 4).

Diarrhée

Adressez-vous à votre médecin ou votre infirmier/ère si vous souffrez de diarrhée avant de recevoir Xerava. Si vous développez une diarrhée pendant ou après votre traitement, **parlez-en immédiatement à votre médecin**. Ne prenez aucun médicament pour traiter votre diarrhée sans consulter préalablement votre médecin (voir également rubrique 4).

Réactions au site de perfusion

Xerava est administré en perfusion (goutte à goutte) directement dans une veine. **Adressez-vous à votre médecin ou votre infirmier/ère** si vous remarquez l'un des symptômes suivants au site de perfusion pendant ou après votre traitement: rougeur de la peau, éruption cutanée, inflammation, douleur ou sensibilité.

Nouvelle infection

Bien que Xerava combatte certaines bactéries, d'autres bactéries et champignons peuvent continuer à se développer. C'est ce que l'on appelle «prolifération» ou «surinfection». Votre médecin vous surveillera étroitement pour déceler toute nouvelle infection et pourra arrêter le traitement par Xerava et vous administrer un autre traitement si nécessaire.

Pancréatite

Une douleur intense dans l'abdomen et dans le dos accompagnée de fièvre peut être un signe d'inflammation du pancréas. Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère si vous ressentez l'un de ces effets indésirables pendant le traitement par Xerava.

Problèmes hépatiques

Adressez-vous à votre médecin si vous avez des problèmes au niveau du foie ou si vous êtes en surpoids, en particulier si vous prenez également de l'itraconazole (un médicament utilisé pour traiter des infections fongiques), du ritonavir (un médicament utilisé pour traiter des infections virales) ou de la clarithromycine (un antibiotique) car votre médecin vous surveillera pour détecter des effets indésirables.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans, car il n'a pas été suffisamment étudié dans ces groupes. Xerava ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 8 ans car il peut entraîner des anomalies irréversibles sur leurs dents telles qu'une coloration.

Autres médicaments et Xerava

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris de la rifampicine et de la clarithromycine (antibiotiques), du phénobarbital, de la carbamazépine et de la phénytoïne (utilisées pour traiter l'épilepsie), du millepertuis (un produit à base de plantes utilisé pour le traitement de la dépression et l'anxiété), de l'itraconazole (un médicament pour traiter des infections fongiques), du ritonavir, de l'atazanavir, du lopinavir et du saquinavir (médicaments utilisés pour traiter des infections virales), ainsi que de la ciclosporine (un médicament utilisé pour réduire les réactions immunitaires).

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Xerava est déconseillé pendant la grossesse, car il peut:

- colorer de façon permanente les dents de votre enfant à naître,
- retarder la formation naturelle des os de votre enfant à naître.

On ne sait pas si Xerava passe dans le lait maternel. Il a été observé que l'utilisation de longue durée d'autres antibiotiques comparables par des mères qui allaitent peut provoquer une coloration permanente des dents de l'enfant. Demandez conseil à votre médecin avant d'allaiter votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Xerava peut affecter votre capacité à conduire ou à utiliser des machines. Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines si vous ressentez des vertiges, des étourdissements ou une instabilité après avoir reçu ce médicament.

3. Comment prendre Xerava

Xerava vous sera administré par un médecin ou un/une infirmier/ère.

La posologie recommandée chez les adultes dépend du poids corporel, et est de 1 mg/kg toutes les 12 heures.

Votre médecin augmentera peut-être votre dose (1,5 mg/kg toutes les 12 heures) si vous prenez d'autres médicaments tels que la rifampicine, le phénobarbital, la carbamazépine, la phénytoïne, ou du millepertuis.

Ce médicament vous sera administré en perfusion directement dans une veine (par voie intraveineuse), pendant environ 1 heure.

La durée du traitement est habituellement de 4 à 14 jours. Votre médecin décidera de la durée de votre traitement.

Si vous avez reçu plus de Xerava que vous n'auriez dû

Xerava vous sera administré à l'hôpital par un médecin ou un/une infirmier/ère. Il est donc peu probable que vous receviez une dose trop élevée. Prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous craignez d'avoir reçu une dose trop élevée de Xerava.

Si une dose Xerava a été oubliée

Xerava vous sera administré à l'hôpital par un médecin ou un/une infirmier/ère. Il est donc peu probable qu'une dose soit oubliée. Prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous craignez qu'une dose a été oubliée.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Prévenez immédiatement un médecin ou un(e) infirmier/ère si vous pensez que vous présentez une réaction anaphylactique ou si vous développez l'un des symptômes suivants pendant l'administration de Xerava:

- Éruption cutanée
- Gonflement du visage
- Vertiges ou malaise
- Sensation d'oppression dans la poitrine
- Difficultés pour respirer
- Battements de cœur rapides
- Perte de conscience

Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous développez une diarrhée pendant ou après votre traitement. Ne prenez aucun médicament pour traiter votre diarrhée sans consulter préalablement votre médecin.

Les autres effets indésirables incluent:

Fréquents (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- Nausées
- Vomissements
- Inflammation et douleur provoquées par des caillots sanguins au site d'injection (thrombophlébite)
- Inflammation d'une veine provoquant douleur et gonflement (phlébite)
- Rougeur ou gonflement au site d'injection
- Faibles taux sanguins de fibrinogène (une protéine impliquée dans la coagulation du sang)
- Mesures de laboratoire montrant une réduction de la capacité de coagulation sanguine

Peu fréquents (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :

- Diarrhée
- Réaction allergique
- Inflammation du pancréas provoquant une douleur intense dans l'abdomen ou le dos (pancréatite)
- Éruption cutanée
- Étourdissements
- Maux de tête
- Transpiration accrue
- Résultats anormaux d'analyse de sang pour le bilan hépatique

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère si vous ressentez l'un de ces effets indésirables.

Autres antibiotiques de la famille des tétracyclines

D'autres effets indésirables ont été rapportés avec d'autres antibiotiques de la famille des tétracyclines, y compris la minocycline et la doxycycline. Ces effets indésirables incluent une sensibilité à la lumière, des maux de tête, des problèmes de vision ou des résultats anormaux des analyses de sang. Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère si vous remarquez l'un de ces effets indésirables pendant le traitement par Xerava.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Xerava

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et la boîte après «EXP». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Conserver le flacon dans la boîte à l'abri de la lumière.

Une fois la solution reconstituée puis diluée en une solution prête à l'emploi, elle doit être administrée immédiatement. Sinon, le médicament peut être conservé à température ambiante et utilisé dans les 12 heures qui suivent.

Après reconstitution, Xerava doit être une solution limpide, jaune pâle à orange. La solution ne doit pas être utilisée si elle semble contenir des particules ou elle est trouble.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Xerava

- La substance active est l'eravacycline. Chaque flacon contient 100 mg d'eravacycline.
- Les autres composants sont: mannitol (E421), acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH) et hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH).

Comment se présente Xerava et contenu de l'emballage extérieur

Xerava est un lyophilisat jaune pâle à jaune foncé contenu dans un flacon en verre de 10 mL. La poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour solution à diluer) sera reconstituée dans le flacon avec 5 mL d'eau pour préparations injectables ou 5 mL de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9%) solution injectable. La solution reconstituée sera prélevée du flacon et ajoutée à une poche à perfusion de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) à l'hôpital.

Xerava est disponible en boîte contenant 1 flacon, 10 flacons ou en conditionnement multiple comprenant 12 boîtes de 1 flacon chacune.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Allemagne

Fabricant

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Allemagne

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien Viatriis Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00	Lietuva PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
България PAION Pharma GmbH Тел.: + 49 800 4453 4453	Luxembourg/Luxemburg PAION Pharma GmbH Tél/Tel: + 49 800 4453 4453
Česká republika PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	Magyarország PAION Pharma GmbH Tel.: + 49 800 4453 4453
Danmark PAION Pharma GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453	Malta PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Deutschland PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	Nederland PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Eesti PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	Norge PAION Pharma GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453
Ελλάδα Viatriis Hellas Ltd Τηλ: +30 210 0100002	Österreich PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
España Viatriis Pharmaceuticals, S.L. Tel: + 34 900 102 712	Polska Viatriis Healthcare Sp. z o.o. Tel.: + 48 22 546 64 00
France Viatriis Santé Tél: +33 4 37 25 75 00	Portugal PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Hrvatska PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	România BGP Products SRL Tel: +40 372 579 000
Ireland PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	Slovenija PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Ísland PAION Pharma GmbH Sími: + 49 800 4453 4453	Slovenská republika PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Italia Viatriis Italia S.r.l. Tel: + 39 02 612 46921	Suomi/Finland PAION Pharma GmbH Puh/Tel: + 49 800 4453 4453

Κύπρος PAION Pharma GmbH Τηλ: + 49 800 4453 4453	Sverige PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Latvija PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	United Kingdom (Northern Ireland) PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

IMPORTANT: Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) avant de prescrire ce médicament.

Xerava doit être reconstitué avec de l'eau pour préparations injectables ou de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9%) solution injectable, puis dilué avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

Xerava ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Si une même ligne de perfusion intraveineuse est utilisée pour l'administration séquentielle de différents médicaments, la ligne doit être rincée avant et après la perfusion avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

La dose doit être calculée en fonction du poids du patient ; 1 mg/kg de poids corporel.

Préparation de la solution reconstituée

Une technique aseptique doit être utilisée lors de la préparation de la solution pour perfusion. Chaque flacon de poudre doit être reconstitué avec 5 mL d'eau pour préparations injectables ou 5 mL de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9%) solution injectable, puis agité doucement jusqu'à dissolution complète de la poudre. Les secousses ou les mouvements rapides doivent être évités, car ils peuvent provoquer la formation de mousse.

Après reconstitution, Xerava doit être une solution limpide, jaune pâle à orange. La solution ne doit pas être utilisée si des particules sont détectées ou si elle est trouble.

Préparation de la solution pour la perfusion

Pour l'administration, la solution reconstituée doit être ensuite diluée avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Le volume calculé de la solution reconstituée doit être ajouté à la poche à perfusion pour obtenir une concentration cible de 0,3 mg/mL, dans un intervalle de 0,2 à 0,6 mg/mL. Voir les exemples de calculs dans le tableau 1.

Retourner doucement la poche de perfusion pour mélanger la solution.

Tableau 1 Exemples de calculs pour des poids compris entre 40 kg et 200 kg¹

Poids du patient (kg)	Dose totale (mg)	Nombre de flacons à reconstituer	Volume total de solution reconstituée (mL)	Taille recommandée de la poche à perfusion
40	40	1	2	100 mL
60	60	1	3	250 mL
80	80	1	4	250 mL
100	100	1	5	250 mL
150	150	2	7,5	500 mL
200	200	2	10	500 mL

¹ La dose exacte doit être calculée en fonction du poids du patient.

Pour les patients pesant **≥ 40 kg à 49 kg**:

Calculer le volume requis de solution reconstituée en fonction du poids du patient et injecter la solution dans une poche à perfusion de 100 mL.

Pour les patients pesant de **50 kg à 100 kg**:

Calculer le volume requis de solution reconstituée en fonction du poids du patient et injecter la solution dans une poche à perfusion de 250 mL.

Pour les patients pesant **>100 kg**:

Calculer le volume requis de solution reconstituée en fonction du poids du patient et injecter la solution dans une poche à perfusion de 500 mL.

Perfusion

Avant administration, la solution de perfusion doit être examinée pour déceler d'éventuelles particules. Les solutions reconstituées et diluées contenant des particules visibles ou ayant un aspect trouble doivent être éliminées.

Après dilution, Xerava est administré par voie intraveineuse sur environ 1 heure. La dose recommandée de Xerava est de 1 mg/kg toutes les 12 heures pendant 4 à 14 jours.

La solution reconstituée et diluée doit être administrée uniquement par perfusion intraveineuse. Elle ne doit pas être administrée en bolus intraveineux.

À usage unique: toute solution non utilisée doit être éliminée.