

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xerava 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 50 mg di eravaciclina.

Dopo la ricostituzione, ogni mL contiene 10 mg di eravaciclina.

Dopo ulteriore diluizione, 1 mL contiene 0,3 mg di eravaciclina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato).

Polvere compatta da giallo pallido a giallo scuro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Xerava è indicato per il trattamento di infezioni intra-addominali complicate (cIAI) negli adulti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Si devono considerare le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il regime posologico raccomandato è 1 mg/kg di eravaciclina ogni 12 ore per una durata da 4 a 14 giorni.

Potenti induttori del CYP3A4

Nei pazienti trattati in concomitanza con potenti induttori del CYP3A4, il regime posologico raccomandato è 1,5 mg/kg di eravaciclina ogni 12 ore per una durata da 4 a 14 giorni (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Anziani (≥ 65 anni di età)

Nei pazienti anziani non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale o sottoposti a emodialisi non è necessario alcun aggiustamento della dose. Eravaciclina può essere somministrata indipendentemente rispetto a quando viene effettuata l'emodialisi (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Xerava nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. Xerava non deve essere usato in bambini di età inferiore a 8 anni a causa dell'alterazione del colore dei denti (vedere paragrafi 4.4. e 4.6).

Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Xerava è somministrato esclusivamente mediante infusione endovenosa nell'arco di circa 1 ora (vedere paragrafo 4.4).

Per le istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Ipersensibilità agli antibiotici della classe delle tetracicline.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni anafilattiche

Reazioni di ipersensibilità gravi e occasionalmente fatali sono possibili e sono state segnalate con altri antibiotici della classe delle tetracicline (vedere paragrafo 4.3). In caso di reazioni di ipersensibilità, il trattamento con eravaciclina deve essere immediatamente interrotto e devono essere istituite appropriate misure di emergenza.

Diarrea associata a *Clostridioides difficile*

Con l'uso di quasi tutti gli antibiotici, sono state segnalate colite da antibiotici e colite pseudomembranosa, le quali possono variare nel livello di gravità da lieve a potenzialmente letale. È importante prendere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che presentano diarrea durante o dopo il trattamento con eravaciclina (vedere paragrafo 4.8). In tali circostanze, si deve prendere in considerazione l'interruzione di eravaciclina e il ricorso a misure di supporto insieme alla somministrazione di un trattamento specifico per *Clostridioides difficile*. Non devono essere somministrati medicinali che inibiscono la peristalsi.

Reazioni nella sede di infusione

Eravaciclina è somministrata mediante infusione endovenosa, con un tempo di infusione di circa 1 ora al fine di ridurre al minimo il rischio di reazioni nella sede di infusione. Nelle sperimentazioni cliniche sono stati osservati eritema, dolore/dolorabilità, flebite e tromboflebite nella sede di infusione con eravaciclina per via endovenosa (vedere paragrafo 4.8). In caso di reazioni gravi, la somministrazione di eravaciclina deve essere interrotta fino a quando non sia stabilito un nuovo punto di accesso endovenoso. Ulteriori misure per ridurre l'insorgenza e la gravità delle reazioni in sede di infusione comprendono la riduzione della velocità e/o della concentrazione dell'infusione di eravaciclina.

Microrganismi non suscettibili

L'uso prolungato può causare la proliferazione di microrganismi non suscettibili, compresi i funghi. Se durante la terapia si verifica una superinfezione, può essere necessario interrompere il trattamento. Devono essere adottate altre misure appropriate e deve essere preso in considerazione un trattamento antimicrobico alternativo in conformità alle linee guida terapeutiche esistenti.

Pancreatite

Con eravaciclina è stata segnalata pancreatite, che in alcuni casi era in forma severa (vedere paragrafo 4.8). In caso di sospetto di pancreatite, è necessario interrompere la somministrazione di eravaciclina.

Popolazione pediatrica

Xerava non deve essere usato durante lo sviluppo degli elementi dentali (nel 2° e 3° trimestre di gravidanza e nei bambini di età inferiore a 8 anni) in quanto può provocare un'alterazione permanente del colore dei denti (giallo-grigio-marrone) (vedere paragrafi 4.2. e 4.6).

Uso concomitante di potenti induttori del CYP3A4

Si prevede che i medicinali che inducono il CYP3A4 aumentino la velocità e l'entità del metabolismo di eravaciclina. Gli induttori del CYP3A4 esercitano il loro effetto in maniera tempo-dipendente e possono impiegare almeno 2 settimane per raggiungere l'effetto massimo dopo la loro introduzione. Al contrario, in caso di interruzione, l'induzione del CYP3A4 può richiedere almeno 2 settimane per diminuire. Si prevede che la somministrazione concomitante di un potente induttore del CYP3A4 (come fenobarbitale, rifampicina, carbamazepina, fenitoina, erba di San Giovanni) riduca l'effetto di eravaciclina (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Pazienti affetti da compromissione epatica severa

Nei pazienti affetti da compromissione epatica severa (Child-Pugh di classe C) si potrebbe verificare un aumento dell'esposizione. Pertanto, tali pazienti devono essere monitorati per eventuali reazioni avverse (vedere paragrafo 4.8), in particolare se sono obesi e/o sono anche trattati con potenti inibitori del CYP3A, nel qual caso l'esposizione può essere ulteriormente aumentata (vedere paragrafi 4.5 e 5.2). In questi casi, non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Limiti dei dati clinici

Nelle sperimentazioni cliniche sulle cIAI non vi erano pazienti immunocompromessi e la maggior parte dei pazienti (80%) aveva al basale punteggi APACHE II <10; il 5,4% dei pazienti presentava una batteriemia concomitante al basale; il 34% dei pazienti presentava un'appendicite complicata.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Potenziale influenza di altri medicinali sulla farmacocinetica di eravaciclina

La somministrazione concomitante di rifampicina, un potente induttore del CYP 3A4/3A5, ha alterato la farmacocinetica di eravaciclina, diminuendo l'esposizione del 32% circa e aumentando la clearance approssimativamente del 54% circa. La dose di eravaciclina deve essere aumentata di circa il 50% (1,5 mg/kg endovena q12h) quando somministrata in concomitanza con rifampicina o altri potenti induttori del CYP3A come fenobarbitale, carbamazepina, fenitoina ed erba di San Giovanni (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

La somministrazione concomitante di itraconazolo, un potente inibitore del CYP3A, ha alterato la farmacocinetica di eravaciclina, aumentando la C_{max} di circa il 5% e l' AUC_{0-24} di circa il 23% e diminuendo la clearance. È improbabile che l'aumento dell'esposizione sia clinicamente significativo; pertanto, non è necessario alcun aggiustamento della dose quando eravaciclina viene somministrata in concomitanza con inibitori del CYP3A. Tuttavia, i pazienti trattati con potenti inibitori del CYP3A (ad esempio ritonavir, itraconazolo, claritromicina) che presentano una combinazione di fattori che possono aumentare l'esposizione, come grave compromissione epatica e/o obesità, devono essere monitorati per eventuali reazioni avverse (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

In vitro, è stato dimostrato che eravaciclina è un substrato per i trasportatori P-gp, OATP1B1 e OATP1B3. Non è possibile escludere un'interazione tra farmaci *in vivo* e la somministrazione

concomitante di eravaciclina e altri medicinali che inibiscono tali trasportatori (esempi di inibitori di OATP1B1/3: atazanavir, ciclosporina, lopinavir e saquinavir) può aumentare la concentrazione plasmatica di eravaciclina.

Potenziale influenza di eravaciclina sulla farmacocinetica di altri medicinali

In vitro, eravaciclina e i suoi metaboliti non sono inibitori o induttori di enzimi CYP o di proteine di trasporto (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, è improbabile che si verifichino interazioni con medicinali che sono substrati di tali enzimi o trasportatori.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di eravaciclina in donne in gravidanza sono limitati. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non è noto il potenziale rischio per l'uomo.

Come per altri antibiotici della classe delle tetracicline, eravaciclina può indurre difetti dentali permanenti (alterazione del colore e difetti dello smalto) e un ritardo nei processi di ossificazione nei feti esposti *in utero* durante il 2° e il 3° trimestre, a causa dell'accumulo nei tessuti con un elevato ricambio di calcio e della formazione di complessi di chelati di calcio (vedere paragrafi 4.4 e 5.3). Xerava non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con eravaciclina.

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono evitare di iniziare una gravidanza durante l'assunzione di eravaciclina.

Allattamento

Non è noto se eravaciclina e i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Gli studi sugli animali hanno mostrato l'escrezione di eravaciclina e dei suoi metaboliti nel latte materno (vedere paragrafo 5.3).

L'uso prolungato di altre tetracicline durante l'allattamento può comportare un assorbimento significativo da parte del lattante allattato e non è raccomandato a causa del rischio di alterazione del colore dei denti e del ritardo nei processi di ossificazione del lattante.

Deve essere presa la decisione se continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con Xerava tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di eravaciclina sulla fertilità umana. Eravaciclina ha influenzato l'accoppiamento e la fertilità dei ratti maschi a esposizioni clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Eravaciclina può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In seguito alla somministrazione di eravaciclina possono verificarsi capogiri (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nelle sperimentazioni cliniche, le reazioni avverse più comuni nei pazienti con cIAI trattati con eravaciclina (n=576) sono state nausea (3,0%), vomito, flebite nella sede di infusione (1,9% per ciascuna reazione), flebite (1,4%), trombosi nella sede di infusione (0,9%), diarrea (0,7%), eritema del vaso nella sede di infusione (0,5%), iperidrosi, tromboflebite, ipoestesia della sede di infusione e cefalea (0,3% per ciascuna reazione), che erano generalmente lievi o moderate.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse identificate con eravaciclina sono riportate nella tabella 1. Le reazioni avverse sono classificate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alla relativa frequenza. Le categorie di frequenza sono derivate in base alle seguenti convenzioni: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($1/100$, $< 1/10$); non comune ($1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1 Tabella delle reazioni avverse a eravaciclina nelle sperimentazioni cliniche

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso		Capogiro Cefalea
Patologie vascolari	Tromboflebite ^a Flebite ^b	
Patologie gastrointestinali	Nausea Vomito	Pancreatite Diarrea
Patologie epatobiliari		Aspartato aminotrasferasi (AST) aumentata Alanina aminotrasferasi (ALT) aumentata Iperbilirubinemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea Iperidrosi
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione in sede di infusione ^c	

- La tromboflebite include i termini preferiti: tromboflebite e trombosi nella sede di infusione
- La flebite include i termini preferiti: flebite, flebite nella sede di infusione, flebite superficiale e flebite nella sede di infusione
- La reazione nella sede di infusione include i termini preferiti: eritema nella sede di infusione, ipoestesia della sede di infusione, eritema del vaso nella sede di infusione e dolore del vaso nella sede di infusione

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni nella sede di infusione

Nei pazienti trattati con eravaciclina sono state segnalate reazioni nella sede di infusione da lievi a moderate, tra cui dolore o fastidio, eritema e tumefazione o infiammazione nella sede di infusione, nonché tromboflebite e/o flebite superficiali. Le reazioni nella sede di infusione possono essere attenuate riducendo la concentrazione o la velocità di infusione di eravaciclina.

Effetti della classe delle tetracicline

Le reazioni avverse alla classe delle tetracicline comprendono fotosensibilità, *pseudotumor cerebri* e azione antianabolica con un conseguente aumento dell'indice di azoto ureico, azotemia, acidosi e iperfosfatemia.

Diarrea

Le reazioni avverse alla classe di antibiotici includono la colite pseudomembranosa e la proliferazione di organismi non suscettibili, compresi i funghi (vedere paragrafo 4.4). Nelle sperimentazioni cliniche diarrea correlata al trattamento si è verificata nello 0,7% dei pazienti; tutti i casi erano di severità lieve.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Nelle sperimentazioni cliniche in cui sono stati somministrati fino a 3 mg/kg di eravaciclina a volontari sani è stato osservato che dosi superiori a quella raccomandata comportano un tasso più elevato di nausea e vomito.

In caso di sospetto sovradosaggio, la somministrazione di Xerava deve essere interrotta e il paziente deve essere monitorato per eventuali reazioni avverse.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico, tetracicline, codice ATC: J01AA13.

Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione di eravaciclina comporta l'interruzione della sintesi proteica batterica mediante il legame con la subunità ribosomiale 30S; in tal modo viene impedita l'incorporazione di residui amminoacidici nelle catene peptidiche in allungamento.

Le sostituzioni in C-7 e C-9 di eravaciclina non sono presenti in nessuna tetraciclina naturale o semisintetica e lo schema di sostituzione conferisce attività microbiologiche incluso il mantenimento *in vitro* dell'attività contro ceppi Gram-positivi e Gram-negativi che esprimono uno o più meccanismi di resistenza specifici per le tetracicline (ad esempio, efflusso mediato da tet(A), tet(B) e tet(K), protezione ribosomiale codificata da tet(M) e tet(Q)). Eravaciclina non è un substrato per la pompa MepA dello *Staphylococcus aureus* che è stato descritto come un meccanismo di resistenza per tigeciclina. Inoltre, eravaciclina non è influenzata dagli enzimi che inattivano o modificano gli amminoglicosidi.

Meccanismo di resistenza

La resistenza a eravaciclina è stata osservata nell'*Enterococcus* che presenta mutazioni in rpsJ. Non esiste una resistenza crociata basata sul bersaglio tra eravaciclina e altre classi di antibiotici quali chinoloni, penicilline, cefalosporine e carbapenemi.

Altri meccanismi di resistenza batterica che potrebbero potenzialmente influenzare eravaciclina sono associati all'aumentato efflusso intrinseco, non specifico multifarmacoresistente (MDR).

Breakpoint dei test di suscettibilità

I breakpoint della concentrazione minima inibente (MIC) stabiliti dal Comitato europeo sui test di suscettibilità antimicrobica (EUCAST) per eravaciclina sono:

Tabella 2 Breakpoint della Concentrazione Minima Inibente di eravaciclina per diversi patogeni

Patogeno	Breakpoint di MIC ($\mu\text{g/mL}$)	
	Suscettibile ($S \leq$)	Resistente ($R >$)
<i>Escherichia coli</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25
<i>Enterococcus spp.</i>	0,125	0,125
Viridans <i>Streptococcus spp.</i>	0,125	0,125

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

L'area sotto la curva della concentrazione plasmatica-tempo (AUC) divisa per la concentrazione minima inibente (MIC) di eravaciclina è risultata il miglior predittore di efficacia *in vitro*, utilizzando esposizioni allo stato stazionario per l'uomo in un chemostato e confermate *in vivo* in modelli animali di infezione.

Efficacia clinica contro patogeni specifici

L'efficacia è stata dimostrata nelle sperimentazioni cliniche contro i patogeni elencati per le cIAI che erano suscettibili a eravaciclina *in vitro*:

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

Attività antibatterica contro altri patogeni rilevanti

I dati *in vitro* indicano che il seguente patogeno non è suscettibile a eravaciclina:

- *Pseudomonas aeruginosa*

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati delle sperimentazioni cliniche con Xerava per cIAI in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Eravaciclina è somministrata per via endovenosa e pertanto ha una biodisponibilità del 100%.

Nella tabella 3 sono riportati i parametri farmacocinetici medi di eravaciclina dopo infusioni endovenose singole e multiple (60 minuti) di 1 mg/kg somministrate ad adulti sani ogni 12 ore.

Tabella 3 Parametri farmacocinetici plasmatici medi (%CV) di eravaciclina dopo infusioni endovenose singole e multiple in adulti sani

Dosaggio di eravaciclina		Parametri PK media aritmetica (%CV)			
		C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC ₀₋₁₂ ^b (ng*h/mL)	t _{1/2} (h)
1,0 mg/kg endovena ogni 12 ore (n=6)	Giorno 1	2125 (15)	1,0 (1,0-1,0)	4305 (14)	9 (21)
	Giorno 10	1825 (16)	1,0 (1,0-1,0)	6309 (15)	39 (32)

^a Media (intervallo) presentati

^b AUC del Giorno 1 = AUC₀₋₁₂ dopo la prima dose e AUC per il Giorno 10 = AUC₀₋₁₂ allo stato stazionario

Distribuzione

Il legame *in vitro* di eravaciclina alle proteine plasmatiche umane aumenta all'aumentare delle concentrazioni, rispettivamente 79%, 86% e 90% (legata) a concentrazioni di 0,1, 1 e 10 µg/mL. Il volume di distribuzione medio (%CV) allo stato stazionario in volontari sani dopo 1 mg/kg ogni 12 ore è di circa 321 litri (6,35), superiore al volume totale di acqua corporea.

Biotrasformazione

Eravaciclina in forma immodificata è il principale componente correlato al medicinale nel plasma umano e nelle urine umane. Eravaciclina è metabolizzata principalmente dall'ossidazione mediata da CYP3A4 e da FMO dell'anello pirrolidinico in TP-6208 e mediante l'epimerizzazione chimica in C-4 in TP-498. Ulteriori metaboliti minori si formano per glucuronidazione, ossidazione e idrolisi. TP-6208 e TP-498 non sono considerati farmacologicamente attivi.

Eravaciclina è un substrato per i trasportatori P-gp OATP1B1 e OATP1B3, ma non per BCRP.

Eliminazione

Eravaciclina viene escreta sia nelle urine sia nelle feci. La clearance renale e l'escrezione biliare e intestinale diretta rappresentano rispettivamente circa il 35% e il 48% della clearance corporea totale dopo somministrazione di una singola dose endovenosa di 60 mg di ¹⁴C-eravaciclina.

Linearità/Non linearità

La C_{max} e l'AUC di eravaciclina negli adulti sani aumentano approssimativamente in maniera proporzionale all'aumento della dose. Dopo somministrazione endovenosa di 1 mg/kg ogni 12 ore si verifica un accumulo di circa il 45%.

Nell'intervallo di dosi multiple per via endovenosa di eravaciclina studiate clinicamente, i parametri farmacocinetici AUC e C_{max} dimostrano linearità, ma con dosi crescenti l'aumento di AUC e C_{max} è leggermente inferiore a quello proporzionale al dosaggio.

Potenziati interazioni tra farmaci

Eravaciclina e i suoi metaboliti non sono inibitori di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4 *in vitro*. Eravaciclina, TP-498 e TP-6208 non sono induttori di CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

Eravaciclina, TP-498 e TP-6208 non sono inibitori dei trasportatori BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 o MATE2-K. I metaboliti TP-498 e TP-6208 non sono inibitori di P-gp *in vitro*.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

La media geometrica dei minimi quadrati della C_{max} di eravaciclina è risultata aumentata dell'8,8% per i soggetti affetti da nefropatia in stadio terminale (ESRD) rispetto a soggetti sani, con IC al 90% (-19,4, 45,2). La media geometrica dei minimi quadrati dell' AUC_{0-inf} di eravaciclina è risultata ridotta del 4,0% per i soggetti affetti da ESRD rispetto ai soggetti sani, con un IC del 90% (-14,0, 12,3).

Compromissione epatica

La media geometrica della C_{max} di eravaciclina è risultata aumentata rispettivamente del 13,9%, del 16,3% e del 19,7% per i soggetti affetti da compromissione epatica lieve (Child-Pugh di classe A), moderata (Child-Pugh di classe B) e severa (Child-Pugh di classe C) rispetto ai soggetti sani. La media geometrica dell' AUC_{0-inf} di eravaciclina è risultata aumentata rispettivamente del 22,9%, del 37,9% e del 110,3% per i soggetti affetti da compromissione epatica lieve, moderata e severa rispetto ai soggetti sani.

Sesso

In un'analisi farmacocinetica di popolazione di eravaciclina non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nell' AUC in base al sesso.

Anziani (≥ 65 anni)

In un'analisi farmacocinetica di popolazione di eravaciclina non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di eravaciclina in riferimento all'età.

Peso corporeo

In un'analisi farmacocinetica di popolazione è stato dimostrato che la distribuzione e l'escrezione di eravaciclina (clearance e volume) sono dipendenti dal peso corporeo. Tuttavia, la differenza risultante nell'esposizione a eravaciclina in termini di AUC non giustifica aggiustamenti della dose nell'intervallo di peso studiato. Non sono disponibili dati relativi a pazienti che pesano più di 137 kg. La potenziale influenza dell'obesità severa sull'esposizione a eravaciclina non è stata studiata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di tossicità a dosi ripetute su ratti, cani e scimmie, con eravaciclina sono stati osservati deplezione linfoide/atrofia dei linfonodi, della milza e del timo, diminuzione di eritrociti, reticolociti, leucociti e piastrine (cane e scimmia), in associazione con ipocellularità del midollo osseo ed effetti gastrointestinali avversi (cane e scimmia). Questi effetti riscontrati erano reversibili o parzialmente reversibili con periodi di recupero da 3 a 7 settimane.

Dopo 13 settimane di somministrazione, nei ratti e nelle scimmie è stata osservata un'alterazione del colore delle ossa (in assenza di riscontri istologici) che non è stata completamente reversibile con periodi di recupero fino a 7 settimane.

In studi su ratti e cani, la somministrazione per via endovenosa di dosi elevate di eravaciclina è stata associata a risposte cutanee (tra cui orticaria, graffi, tumefazione e/o eritema della cute).

Negli studi sulla fertilità in ratti maschi, eravaciclina somministrata a dosi pari a circa 5 volte l'esposizione clinica (sulla base dell' AUC) ha dato luogo a un numero significativamente ridotto di gravidanze. Questi effetti sono stati reversibili dopo un periodo di recupero di 70 giorni (10 settimane), equivalente a un ciclo spermatogenico nel ratto. Gli effetti a carico degli organi riproduttivi maschili sono stati osservati anche nei ratti, negli studi di tossicità a dosi ripetute per 14 giorni o 13 settimane a esposizioni superiori a 10 o 5 volte l'esposizione clinica sulla base dell' AUC . Le osservazioni includevano degenerazione dei tubuli seminiferi, oligospermia e detriti cellulari negli epididimi, ritenzione di spermatozoi nei tubuli seminiferi, aumento della ritenzione delle teste degli spermatozoi nelle cellule di Sertoli, vacuolizzazione delle cellule di Sertoli e diminuzione delle conte spermatiche. Non sono stati osservati effetti avversi sull'accoppiamento o sulla fertilità di ratti femmina.

Negli studi sullo sviluppo embrio-fetale, non sono stati osservati effetti avversi nei ratti a esposizioni comparabili all'esposizione clinica o nei conigli a esposizioni 1,9 volte superiori rispetto all'esposizione clinica (sulla base dell'AUC) rispettivamente nei ratti e nei conigli. Dosi più di 2 o 4 volte superiori all'esposizione clinica (sulla base dell'AUC) sono state associate a tossicità materna (osservazioni cliniche e riduzione dell'aumento di peso corporeo e del consumo di cibo), a ridotto peso corporeo fetale, a ritardi nell'ossificazione scheletrica in entrambe le specie e a casi di aborto nel coniglio.

Gli studi sugli animali indicano che eravaciclina attraversa la placenta e viene rilevata nel plasma fetale. Eravaciclina (con i suoi metaboliti) viene escreta nel latte di ratti durante l'allattamento.

Eravaciclina non è risultata genotossica. Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con eravaciclina.

Xerava potrebbe rimanere a lungo nei sedimenti d'acqua dolce.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)

Sodio idrossido (per la regolazione del pH)

Acido cloridrico (per la regolazione del pH)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo la ricostituzione nel flaconcino, la stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 1 ora a 25 °C.

Dopo la diluizione, la stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 72 ore a 2 °C–8 °C e per 12 ore a 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, l'utilizzatore è responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione in uso prima dell'uso, che normalmente non dovrebbero superare le 72 ore a 2 °C–8 °C, a meno che il metodo di ricostituzione/diluizione non sia avvenuto in condizioni di asepsi controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C–8 °C). Tenere il flaconcino nella scatola per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione del medicinale vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro di tipo I da 10 mL con tappo in gomma clorobutilica e capsula di chiusura in alluminio.

Confezioni: 1 flaconcino e confezioni multiple contenenti 12 (12 confezioni da 1) flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Precauzioni generali

Ogni flaconcino è esclusivamente monouso.

Durante la preparazione della soluzione per infusione deve essere adottata una tecnica asettica.

Istruzioni per la ricostituzione

Il contenuto del numero necessario di flaconcini deve essere ricostituito con 5 mL di acqua per preparazioni iniettabili e fatto roteare delicatamente fino a completa dissoluzione della polvere. Evitare di scuotere o muovere rapidamente il flaconcino poiché ciò potrebbe causare la formazione di schiuma.

Xerava ricostituito deve presentarsi come una soluzione limpida, da giallo chiaro ad arancio. La soluzione non deve essere utilizzata se contiene particelle oppure se è torbida.

Preparazione della soluzione per infusione

Per la somministrazione, la soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluita usando una soluzione per infusione endovenosa di 9 mg/mL (0,9 %) di sodio cloruro. Il volume calcolato della soluzione ricostituita deve essere aggiunto alla sacca per infusione a una concentrazione target di 0,3 mg/mL, in un intervallo compreso tra 0,2 e 0,6 mg/mL. Vedere gli esempi di calcolo nella tabella 4.

Capovolgere delicatamente la sacca per miscelare la soluzione.

Tabella 4 Esempi di calcolo per pesi compresi tra 40 kg e 200 kg¹

Peso del paziente (kg)	Dose totale (mg)	Numero di flaconcini da ricostituire	Volume totale da diluire (mL)	Dimensioni raccomandate della sacca per infusione
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 esatta deve essere calcolata in base al peso dello specifico paziente.

Per i pazienti che pesano ≥ 40 kg – 49 kg:

Calcolare il volume necessario della soluzione ricostituita in base al peso del paziente e iniettarlo in una sacca per infusione da 100 mL.

Per i pazienti che pesano 50 kg – 100 kg:

Calcolare il volume necessario della soluzione ricostituita in base al peso del paziente e iniettarlo in una sacca per infusione da 250 mL.

Per i pazienti che pesano >100 kg:

Calcolare il volume necessario della soluzione ricostituita in base al peso del paziente e iniettarlo in una sacca per infusione da 500 mL.

Infusione

La soluzione pronta all'uso deve essere ispezionata visivamente per rilevare la presenza di particolato prima della somministrazione.

Le soluzioni ricostituite e diluite contenenti particelle visibili o di aspetto torbido devono essere scartate.

Dopo la diluizione, Xerava è somministrato per via endovenosa nell'arco di circa 1 ora.

La soluzione ricostituita e diluita deve essere somministrata esclusivamente sotto forma di infusione endovenosa. Non deve essere somministrata sotto forma di bolo endovenoso.

Se viene utilizzato lo stesso deflussore per l'infusione sequenziale di diversi medicinali, occorre lavare il deflussore prima e dopo l'infusione con una soluzione per infusione endovenosa di 9 mg/mL (0,9 %) di sodio cloruro.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 settembre 2018
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xerava 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 100 mg di eravaciclina.

Dopo la ricostituzione, ogni mL contiene 20 mg di eravaciclina.

Dopo ulteriore diluizione, 1 mL contiene 0,6 mg di eravaciclina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato).

Polvere compatta da giallo pallido a giallo scuro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Xerava è indicato per il trattamento di infezioni intra-addominali complicate (cIAI) negli adulti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Si devono considerare le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il regime posologico raccomandato è 1 mg/kg di eravaciclina ogni 12 ore per una durata da 4 a 14 giorni.

Potenti induttori del CYP3A4

Nei pazienti trattati in concomitanza con potenti induttori del CYP3A4, il regime posologico raccomandato è 1,5 mg/kg di eravaciclina ogni 12 ore per una durata da 4 a 14 giorni (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Anziani (≥ 65 anni di età)

Nei pazienti anziani non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale o sottoposti a emodialisi non è necessario alcun aggiustamento della dose. Eravaciclina può essere somministrata indipendentemente rispetto a quando viene effettuata l'emodialisi (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Xerava nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. Xerava non deve essere usato in bambini di età inferiore a 8 anni a causa dell'alterazione del colore dei denti (vedere paragrafi 4.4. e 4.6).

Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Xerava è somministrato esclusivamente mediante infusione endovenosa nell'arco di circa 1 ora (vedere paragrafo 4.4).

Per le istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Ipersensibilità agli antibiotici della classe delle tetracicline.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni anafilattiche

Reazioni di ipersensibilità gravi e occasionalmente fatali sono possibili e sono state segnalate con altri antibiotici della classe delle tetracicline (vedere paragrafo 4.3). In caso di reazioni di ipersensibilità, il trattamento con eravaciclina deve essere immediatamente interrotto e devono essere istituite appropriate misure di emergenza.

Diarrea associata a *Clostridioides difficile*

Con l'uso di quasi tutti gli antibiotici, sono state segnalate colite da antibiotici e colite pseudomembranosa, le quali possono variare nel livello di gravità da lieve a potenzialmente letale. È importante prendere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che presentano diarrea durante o dopo il trattamento con eravaciclina (vedere paragrafo 4.8). In tali circostanze, si deve prendere in considerazione l'interruzione di eravaciclina e il ricorso a misure di supporto insieme alla somministrazione di un trattamento specifico per *Clostridioides difficile*. Non devono essere somministrati medicinali che inibiscono la peristalsi.

Reazioni nella sede di infusione

Eravaciclina è somministrata mediante infusione endovenosa, con un tempo di infusione di circa 1 ora al fine di ridurre al minimo il rischio di reazioni nella sede di infusione. Nelle sperimentazioni cliniche sono stati osservati eritema, dolore/dolorabilità, flebite e tromboflebite nella sede di infusione con eravaciclina per via endovenosa (vedere paragrafo 4.8). In caso di reazioni gravi, la somministrazione di eravaciclina deve essere interrotta fino a quando non sia stabilito un nuovo punto di accesso endovenoso. Ulteriori misure per ridurre l'insorgenza e la gravità delle reazioni in sede di infusione comprendono la riduzione della velocità e/o della concentrazione dell'infusione di eravaciclina.

Microrganismi non suscettibili

L'uso prolungato può causare la proliferazione di microrganismi non suscettibili, compresi i funghi. Se durante la terapia si verifica una superinfezione, può essere necessario interrompere il trattamento. Devono essere adottate altre misure appropriate e deve essere preso in considerazione un trattamento antimicrobico alternativo in conformità alle linee guida terapeutiche esistenti.

Pancreatite

Con eravaciclina è stata segnalata pancreatite, che in alcuni casi era in forma severa (vedere paragrafo 4.8). In caso di sospetto di pancreatite, è necessario interrompere la somministrazione di eravaciclina.

Popolazione pediatrica

Xerava non deve essere usato durante lo sviluppo degli elementi dentali (nel 2° e 3° trimestre di gravidanza e nei bambini di età inferiore a 8 anni) in quanto può provocare un'alterazione permanente del colore dei denti (giallo-grigio-marrone) (vedere paragrafi 4.2. e 4.6).

Uso concomitante di potenti induttori del CYP3A4

Si prevede che i medicinali che inducono il CYP3A4 aumentino la velocità e l'entità del metabolismo di eravaciclina. Gli induttori del CYP3A4 esercitano il loro effetto in maniera tempo-dipendente e possono impiegare almeno 2 settimane per raggiungere l'effetto massimo dopo la loro introduzione. Al contrario, in caso di interruzione, l'induzione del CYP3A4 può richiedere almeno 2 settimane per diminuire. Si prevede che la somministrazione concomitante di un potente induttore del CYP3A4 (come fenobarbitale, rifampicina, carbamazepina, fenitoina, erba di San Giovanni) riduca l'effetto di eravaciclina (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Pazienti affetti da compromissione epatica severa

Nei pazienti affetti da compromissione epatica severa (Child-Pugh di classe C) si potrebbe verificare un aumento dell'esposizione. Pertanto, tali pazienti devono essere monitorati per eventuali reazioni avverse (vedere paragrafo 4.8), in particolare se sono obesi e/o sono anche trattati con potenti inibitori del CYP3A, nel qual caso l'esposizione può essere ulteriormente aumentata (vedere paragrafi 4.5 e 5.2). In questi casi, non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Limiti dei dati clinici

Nelle sperimentazioni cliniche sulle cIAI non vi erano pazienti immunocompromessi e la maggior parte dei pazienti (80%) aveva al basale punteggi APACHE II <10; il 5,4% dei pazienti presentava una batteriemia concomitante al basale; il 34% dei pazienti presentava un'appendicite complicata.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Potenziale influenza di altri medicinali sulla farmacocinetica di eravaciclina

La somministrazione concomitante di rifampicina, un potente induttore del CYP 3A4/3A5, ha alterato la farmacocinetica di eravaciclina, diminuendo l'esposizione del 32% circa e aumentando la clearance approssimativamente del 54% circa. La dose di eravaciclina deve essere aumentata di circa il 50% (1,5 mg/kg endovena q12h) quando somministrata in concomitanza con rifampicina o altri potenti induttori del CYP3A come fenobarbitale, carbamazepina, fenitoina ed erba di San Giovanni (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

La somministrazione concomitante di itraconazolo, un potente inibitore del CYP3A, ha alterato la farmacocinetica di eravaciclina, aumentando la C_{max} di circa il 5% e l' AUC_{0-24} di circa il 23% e diminuendo la clearance. È improbabile che l'aumento dell'esposizione sia clinicamente significativo; pertanto, non è necessario alcun aggiustamento della dose quando eravaciclina viene somministrata in concomitanza con inibitori del CYP3A. Tuttavia, i pazienti trattati con potenti inibitori del CYP3A (ad esempio ritonavir, itraconazolo, claritromicina) che presentano una combinazione di fattori che possono aumentare l'esposizione, come grave compromissione epatica e/o obesità, devono essere monitorati per eventuali reazioni avverse (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

In vitro, è stato dimostrato che eravaciclina è un substrato per i trasportatori P-gp, OATP1B1 e OATP1B3. Non è possibile escludere un'interazione tra farmaci *in vivo* e la somministrazione

concomitante di eravaciclina e altri medicinali che inibiscono tali trasportatori (esempi di inibitori di OATP1B1/3: atazanavir, ciclosporina, lopinavir e saquinavir) può aumentare la concentrazione plasmatica di eravaciclina.

Potenziale influenza di eravaciclina sulla farmacocinetica di altri medicinali

In vitro, eravaciclina e i suoi metaboliti non sono inibitori o induttori di enzimi CYP o di proteine di trasporto (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, è improbabile che si verifichino interazioni con medicinali che sono substrati di tali enzimi o trasportatori.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di eravaciclina in donne in gravidanza sono limitati. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non è noto il potenziale rischio per l'uomo.

Come per altri antibiotici della classe delle tetracicline, eravaciclina può indurre difetti dentali permanenti (alterazione del colore e difetti dello smalto) e un ritardo nei processi di ossificazione nei feti esposti *in utero* durante il 2° e il 3° trimestre, a causa dell'accumulo nei tessuti con un elevato ricambio di calcio e della formazione di complessi di chelati di calcio (vedere paragrafi 4.4 e 5.3). Xerava non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con eravaciclina.

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono evitare di iniziare una gravidanza durante l'assunzione di eravaciclina.

Allattamento

Non è noto se eravaciclina e i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Gli studi sugli animali hanno mostrato l'escrezione di eravaciclina e dei suoi metaboliti nel latte materno (vedere paragrafo 5.3).

L'uso prolungato di altre tetracicline durante l'allattamento può comportare un assorbimento significativo da parte del lattante allattato e non è raccomandato a causa del rischio di alterazione del colore dei denti e del ritardo nei processi di ossificazione del lattante.

Deve essere presa la decisione se continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con Xerava tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di eravaciclina sulla fertilità umana. Eravaciclina ha influenzato l'accoppiamento e la fertilità dei ratti maschi a esposizioni clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Eravaciclina può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In seguito alla somministrazione di eravaciclina possono verificarsi capogiri (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nelle sperimentazioni cliniche, le reazioni avverse più comuni nei pazienti con cIAI trattati con eravaciclina (n=576) sono state nausea (3,0%), vomito, flebite nella sede di infusione (1,9% per ciascuna reazione), flebite (1,4%), trombosi nella sede di infusione (0,9%), diarrea (0,7%), eritema del vaso nella sede di infusione (0,5%), iperidrosi, tromboflebite, ipoestesia della sede di infusione e cefalea (0,3% per ciascuna reazione), che erano generalmente lievi o moderate.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse identificate con eravaciclina sono riportate nella tabella 1. Le reazioni avverse sono classificate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alla relativa frequenza. Le categorie di frequenza sono derivate in base alle seguenti convenzioni: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($1/100$, $< 1/10$); non comune ($1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1 Tabella delle reazioni avverse a eravaciclina nelle sperimentazioni cliniche

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso		Capogiro Cefalea
Patologie vascolari	Tromboflebite ^a Flebite ^b	
Patologie gastrointestinali	Nausea Vomito	Pancreatite Diarrea
Patologie epatobiliari		Aspartato amminotrasferasi (AST) aumentata Alanina amminotrasferasi (ALT) aumentata Iperbilirubinemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea Iperidrosi
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione in sede di infusione ^c	

- La tromboflebite include i termini preferiti: tromboflebite e trombosi nella sede di infusione
- La flebite include i termini preferiti: flebite, flebite nella sede di infusione, flebite superficiale e flebite nella sede di infusione
- La reazione nella sede di infusione include i termini preferiti: eritema nella sede di infusione, ipoestesia della sede di infusione, eritema del vaso nella sede di infusione e dolore del vaso nella sede di infusione

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni nella sede di infusione

Nei pazienti trattati con eravaciclina sono state segnalate reazioni nella sede di infusione da lievi a moderate, tra cui dolore o fastidio, eritema e tumefazione o infiammazione nella sede di infusione, nonché tromboflebite e/o flebite superficiali. Le reazioni nella sede di infusione possono essere attenuate riducendo la concentrazione o la velocità di infusione di eravaciclina.

Effetti della classe delle tetracicline

Le reazioni avverse alla classe delle tetracicline comprendono fotosensibilità, *pseudotumor cerebri* e azione antianabolica con un conseguente aumento dell'indice di azoto ureico, azotemia, acidosi e iperfosfatemia.

Diarrea

Le reazioni avverse alla classe di antibiotici includono la colite pseudomembranosa e la proliferazione di organismi non suscettibili, compresi i funghi (vedere paragrafo 4.4). Nelle sperimentazioni cliniche diarrea correlata al trattamento si è verificata nello 0,7% dei pazienti; tutti i casi erano di severità lieve.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Nelle sperimentazioni cliniche in cui sono stati somministrati fino a 3 mg/kg di eravaciclina a volontari sani è stato osservato che dosi superiori a quella raccomandata comportano un tasso più elevato di nausea e vomito.

In caso di sospetto sovradosaggio, la somministrazione di Xerava deve essere interrotta e il paziente deve essere monitorato per eventuali reazioni avverse.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico, tetracicline, codice ATC: J01AA13.

Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione di eravaciclina comporta l'interruzione della sintesi proteica batterica mediante il legame con la subunità ribosomiale 30S; in tal modo viene impedita l'incorporazione di residui amminoacidici nelle catene peptidiche in allungamento.

Le sostituzioni in C-7 e C-9 di eravaciclina non sono presenti in nessuna tetraciclina naturale o semisintetica e lo schema di sostituzione conferisce attività microbiologiche incluso il mantenimento *in vitro* dell'attività contro ceppi Gram-positivi e Gram-negativi che esprimono uno o più meccanismi di resistenza specifici per le tetracicline (ad esempio, efflusso mediato da tet(A), tet(B) e tet(K), protezione ribosomiale codificata da tet(M) e tet(Q)). Eravaciclina non è un substrato per la pompa MepA dello *Staphylococcus aureus* che è stato descritto come un meccanismo di resistenza per tigeciclina. Inoltre, eravaciclina non è influenzata dagli enzimi che inattivano o modificano gli amminoglicosidi.

Meccanismo di resistenza

La resistenza a eravaciclina è stata osservata nell'*Enterococcus* che presenta mutazioni in rpsJ. Non esiste una resistenza crociata basata sul bersaglio tra eravaciclina e altre classi di antibiotici quali chinoloni, penicilline, cefalosporine e carbapenemi.

Altri meccanismi di resistenza batterica che potrebbero potenzialmente influenzare eravaciclina sono associati all'aumentato efflusso intrinseco, non specifico multifarmacoresistente (MDR).

Breakpoint dei test di suscettibilità

I breakpoint della concentrazione minima inibente (MIC) stabiliti dal Comitato europeo sui test di suscettibilità antimicrobica (EUCAST) per eravaciclina sono:

Tabella 2 Breakpoint della Concentrazione Minima Inibente di eravaciclina per diversi patogeni

Patogeno	Breakpoint di MIC ($\mu\text{g/mL}$)	
	Suscettibile ($S \leq$)	Resistente ($R >$)
<i>Escherichia coli</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25
<i>Enterococcus spp.</i>	0,125	0,125
Viridans <i>Streptococcus spp.</i>	0,125	0,125

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

L'area sotto la curva della concentrazione plasmatica-tempo (AUC) divisa per la concentrazione minima inibente (MIC) di eravaciclina è risultata il miglior predittore di efficacia *in vitro*, utilizzando esposizioni allo stato stazionario per l'uomo in un chemostato e confermate *in vivo* in modelli animali di infezione.

Efficacia clinica contro patogeni specifici

L'efficacia è stata dimostrata nelle sperimentazioni cliniche contro i patogeni elencati per le cIAI che erano suscettibili a eravaciclina *in vitro*:

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

Attività antibatterica contro altri patogeni rilevanti

I dati *in vitro* indicano che il seguente patogeno non è suscettibile a eravaciclina:

- *Pseudomonas aeruginosa*

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati delle sperimentazioni cliniche con Xerava per cIAI in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Eravaciclina è somministrata per via endovenosa e pertanto ha una biodisponibilità del 100%.

Nella tabella 3 sono riportati i parametri farmacocinetici medi di eravaciclina dopo infusioni endovenose singole e multiple (60 minuti) di 1 mg/kg somministrate ad adulti sani ogni 12 ore.

Tabella 3 Parametri farmacocinetici plasmatici medi (%CV) di eravaciclina dopo infusioni endovenose singole e multiple in adulti sani

Dosaggio di eravaciclina		Parametri PK media aritmetica (%CV)			
		C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC ₀₋₁₂ ^b (ng*h/mL)	t _{1/2} (h)
1,0 mg/kg endovena ogni 12 ore (n=6)	Giorno 1	2125 (15)	1,0 (1,0-1,0)	4305 (14)	9 (21)
	Giorno 10	1825 (16)	1,0 (1,0-1,0)	6309 (15)	39 (32)

^a Media (intervallo) presentati

^b AUC del Giorno 1 = AUC₀₋₁₂ dopo la prima dose e AUC per il Giorno 10 = AUC₀₋₁₂ allo stato stazionario

Distribuzione

Il legame *in vitro* di eravaciclina alle proteine plasmatiche umane aumenta all'aumentare delle concentrazioni, rispettivamente 79%, 86% e 90% (legata) a concentrazioni di 0,1, 1 e 10 µg/mL. Il volume di distribuzione medio (%CV) allo stato stazionario in volontari sani dopo 1 mg/kg ogni 12 ore è di circa 321 litri (6,35), superiore al volume totale di acqua corporea.

Biotrasformazione

Eravaciclina in forma immodificata è il principale componente correlato al medicinale nel plasma umano e nelle urine umane. Eravaciclina è metabolizzata principalmente dall'ossidazione mediata da CYP3A4 e da FMO dell'anello pirrolidinico in TP-6208 e mediante l'epimerizzazione chimica in C-4 in TP-498. Ulteriori metaboliti minori si formano per glucuronidazione, ossidazione e idrolisi. TP-6208 e TP-498 non sono considerati farmacologicamente attivi.

Eravaciclina è un substrato per i trasportatori P-gp OATP1B1 e OATP1B3, ma non per BCRP.

Eliminazione

Eravaciclina viene escreta sia nelle urine sia nelle feci. La clearance renale e l'escrezione biliare e intestinale diretta rappresentano rispettivamente circa il 35% e il 48% della clearance corporea totale dopo somministrazione di una singola dose endovenosa di 60 mg di ¹⁴C-eravaciclina.

Linearità/Non linearità

La C_{max} e l'AUC di eravaciclina negli adulti sani aumentano approssimativamente in maniera proporzionale all'aumento della dose. Dopo somministrazione endovenosa di 1 mg/kg ogni 12 ore si verifica un accumulo di circa il 45%.

Nell'intervallo di dosi multiple per via endovenosa di eravaciclina studiate clinicamente, i parametri farmacocinetici AUC e C_{max} dimostrano linearità, ma con dosi crescenti l'aumento di AUC e C_{max} è leggermente inferiore a quello proporzionale al dosaggio.

Potenziati interazioni tra farmaci

Eravaciclina e i suoi metaboliti non sono inibitori di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4 *in vitro*. Eravaciclina, TP-498 e TP-6208 non sono induttori di CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

Eravaciclina, TP-498 e TP-6208 non sono inibitori dei trasportatori BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 o MATE2-K. I metaboliti TP-498 e TP-6208 non sono inibitori di P-gp *in vitro*.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

La media geometrica dei minimi quadrati della C_{max} di eravaciclina è risultata aumentata dell'8,8% per i soggetti affetti da nefropatia in stadio terminale (ESRD) rispetto a soggetti sani, con IC al 90% (-19,4, 45,2). La media geometrica dei minimi quadrati dell' AUC_{0-inf} di eravaciclina è risultata ridotta del 4,0% per i soggetti affetti da ESRD rispetto ai soggetti sani, con un IC del 90% (-14,0, 12,3).

Compromissione epatica

La media geometrica della C_{max} di eravaciclina è risultata aumentata rispettivamente del 13,9%, del 16,3% e del 19,7% per i soggetti affetti da compromissione epatica lieve (Child-Pugh di classe A), moderata (Child-Pugh di classe B) e severa (Child-Pugh di classe C) rispetto ai soggetti sani. La media geometrica dell' AUC_{0-inf} di eravaciclina è risultata aumentata rispettivamente del 22,9%, del 37,9% e del 110,3% per i soggetti affetti da compromissione epatica lieve, moderata e severa rispetto ai soggetti sani.

Sesso

In un'analisi farmacocinetica di popolazione di eravaciclina non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nell' AUC in base al sesso.

Anziani (≥ 65 anni)

In un'analisi farmacocinetica di popolazione di eravaciclina non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di eravaciclina in riferimento all'età.

Peso corporeo

In un'analisi farmacocinetica di popolazione è stato dimostrato che la distribuzione e l'escrezione di eravaciclina (clearance e volume) sono dipendenti dal peso corporeo. Tuttavia, la differenza risultante nell'esposizione a eravaciclina in termini di AUC non giustifica aggiustamenti della dose nell'intervallo di peso studiato. Non sono disponibili dati relativi a pazienti che pesano più di 137 kg. La potenziale influenza dell'obesità severa sull'esposizione a eravaciclina non è stata studiata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di tossicità a dosi ripetute su ratti, cani e scimmie, con eravaciclina sono stati osservati deplezione linfoide/atrofia dei linfonodi, della milza e del timo, diminuzione di eritrociti, reticolociti, leucociti e piastrine (cane e scimmia), in associazione con ipocellularità del midollo osseo ed effetti gastrointestinali avversi (cane e scimmia). Questi effetti riscontrati erano reversibili o parzialmente reversibili con periodi di recupero da 3 a 7 settimane.

Dopo 13 settimane di somministrazione, nei ratti e nelle scimmie è stata osservata un'alterazione del colore delle ossa (in assenza di riscontri istologici) che non è stata completamente reversibile con periodi di recupero fino a 7 settimane.

In studi su ratti e cani, la somministrazione per via endovenosa di dosi elevate di eravaciclina è stata associata a risposte cutanee (tra cui orticaria, graffi, tumefazione e/o eritema della cute).

Negli studi sulla fertilità in ratti maschi, eravaciclina somministrata a dosi pari a circa 5 volte l'esposizione clinica (sulla base dell' AUC) ha dato luogo a un numero significativamente ridotto di gravidanze. Questi effetti sono stati reversibili dopo un periodo di recupero di 70 giorni (10 settimane), equivalente a un ciclo spermatogenico nel ratto. Gli effetti a carico degli organi riproduttivi maschili sono stati osservati anche nei ratti, negli studi di tossicità a dosi ripetute per 14 giorni o 13 settimane a esposizioni superiori a 10 o 5 volte l'esposizione clinica sulla base dell' AUC . Le osservazioni includevano degenerazione dei tubuli seminiferi, oligospermia e detriti cellulari negli epididimi, ritenzione di spermatozoi nei tubuli seminiferi, aumento della ritenzione delle teste degli spermatozoi nelle cellule di Sertoli, vacuolizzazione delle cellule di Sertoli e diminuzione delle conte spermatiche. Non sono stati osservati effetti avversi sull'accoppiamento o sulla fertilità di ratti femmina.

Negli studi sullo sviluppo embrio-fetale, non sono stati osservati effetti avversi nei ratti a esposizioni comparabili all'esposizione clinica o nei conigli a esposizioni 1,9 volte superiori rispetto all'esposizione clinica (sulla base dell'AUC) rispettivamente nei ratti e nei conigli. Dosi più di 2 o 4 volte superiori all'esposizione clinica (sulla base dell'AUC) sono state associate a tossicità materna (osservazioni cliniche e riduzione dell'aumento di peso corporeo e del consumo di cibo), a ridotto peso corporeo fetale, a ritardi nell'ossificazione scheletrica in entrambe le specie e a casi di aborto nel coniglio.

Gli studi sugli animali indicano che eravaciclina attraversa la placenta e viene rilevata nel plasma fetale. Eravaciclina (con i suoi metaboliti) viene escreta nel latte di ratti durante l'allattamento.

Eravaciclina non è risultata genotossica. Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con eravaciclina.

Xerava potrebbe rimanere a lungo nei sedimenti d'acqua dolce.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)

Sodio idrossido (per la regolazione del pH)

Acido cloridrico (per la regolazione del pH)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo la ricostituzione nel flaconcino, la stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 1 ora a 25 °C.

Dopo la diluizione, la stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 72 ore a 2 °C–8 °C e per 12 ore a 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, l'utilizzatore è responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione in uso prima dell'uso, che normalmente non dovrebbero superare le 72 ore a 2 °C–8 °C, a meno che il metodo di ricostituzione/diluizione non sia avvenuto in condizioni di asepsi controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C–8 °C). Tenere il flaconcino nella scatola per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione del medicinale vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro di tipo I da 10 mL con tappo in gomma butilica e capsula di chiusura in alluminio.

Confezioni: 1 flaconcino, 10 flaconcini e confezioni multiple contenenti 12 (12 confezioni da 1) flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Precauzioni generali

Ogni flaconcino è esclusivamente monouso.

Durante la preparazione della soluzione per infusione deve essere adottata una tecnica asettica.

Istruzioni per la ricostituzione

Il contenuto del numero necessario di flaconcini deve essere ricostituito con 5 mL di acqua per preparazioni iniettabili o con 5 mL di soluzione iniettabile di 9 mg/mL (0,9%) di sodio cloruro e fatto roteare delicatamente fino a completa dissoluzione della polvere. Evitare di scuotere o muovere rapidamente il flaconcino poiché ciò potrebbe causare la formazione di schiuma.

Xerava ricostituito deve presentarsi come una soluzione limpida, da giallo chiaro ad arancio. La soluzione non deve essere utilizzata se contiene particelle oppure se è torbida.

Preparazione della soluzione per infusione

Per la somministrazione, la soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluita usando una soluzione per infusione endovenosa di 9 mg/mL (0,9 %) di sodio cloruro. Il volume calcolato della soluzione ricostituita deve essere aggiunto alla sacca per infusione a una concentrazione target di 0,3 mg/mL, in un intervallo compreso tra 0,2 e 0,6 mg/mL. Vedere gli esempi di calcolo nella tabella 4.

Capovolgere delicatamente la sacca per miscelare la soluzione.

Tabella 4 Esempi di calcolo per pesi compresi tra 40 kg e 200 kg¹

Peso del paziente (kg)	Dose totale (mg)	Numero di flaconcini da ricostituire	Volume totale da diluire (mL)	Dimensioni raccomandate della sacca per infusione
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 esatta deve essere calcolata in base al peso dello specifico paziente.

Per i pazienti che pesano ≥ 40 kg – 49 kg:

Calcolare il volume necessario della soluzione ricostituita in base al peso del paziente e iniettarlo in una sacca per infusione da 100 mL.

Per i pazienti che pesano 50 kg – 100 kg:

Calcolare il volume necessario della soluzione ricostituita in base al peso del paziente e iniettarlo in una sacca per infusione da 250 mL.

Per i pazienti che pesano >100 kg:

Calcolare il volume necessario della soluzione ricostituita in base al peso del paziente e iniettarlo in una sacca per infusione da 500 mL.

Infusione

La soluzione pronta all'uso deve essere ispezionata visivamente per rilevare la presenza di particolato prima della somministrazione.

Le soluzioni ricostituite e diluite contenenti particelle visibili o di aspetto torbido devono essere scartate.

Dopo la diluizione, Xerava è somministrato per via endovenosa nell'arco di circa 1 ora.

La soluzione ricostituita e diluita deve essere somministrata esclusivamente sotto forma di infusione endovenosa. Non deve essere somministrata sotto forma di bolo endovenoso.

Se viene utilizzato lo stesso deflussore per l'infusione sequenziale di diversi medicinali, occorre lavare il deflussore prima e dopo l'infusione con una soluzione per infusione endovenosa di 9 mg/mL (0,9 %) di sodio cloruro.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 settembre 2018
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(i) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Xerava 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

PAION Netherlands B.V.
Vogt 21
6422 RK Heerlen
Paesi Bassi

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Germania

Xerava 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA: 1 FLAONCINO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xerava 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
eravaciclina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 50 mg di eravaciclina,
Dopo la ricostituzione, 1 mL contiene 10 mg di eravaciclina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

mannitolo (E421), sodio idrossido, acido cloridrico.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
per uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Tenere il flaconcino nella scatola per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1312/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA: CONFEZIONE MULTIPLA, CONTIENE LA BLUE BOX****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xerava 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
eravaciclina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 50 mg di eravaciclina,
Dopo la ricostituzione, 1 mL contiene 10 mg di eravaciclina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

mannitolo (E421), sodio idrossido, acido cloridrico.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione
Confezione multipla: 12 (12x1) flaconcini

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
per uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Tenere il flaconcino nella scatola interna per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1312/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**SCATOLA INTERNA: CONFEZIONE MULTIPLA, NON CONTIENE LA BLUE BOX****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xerava 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
eravaciclina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 50 mg di eravaciclina,
Dopo la ricostituzione, 1 mL contiene 10 mg di eravaciclina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

mannitolo (E421), sodio idrossido, acido cloridrico.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino. Componente di una confezione multipla, da non venderci separatamente

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
per uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Tenere il flaconcino nella scatola per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1312/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Xerava 50 mg polvere per concentrato
eravaciclina
e.v. dopo la ricostituzione e la diluizione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA: 1 FLAONCINO, 10 FLAONCINI****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xerava 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
eravaciclina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 100 mg di eravaciclina,
Dopo la ricostituzione, 1 mL contiene 20 mg di eravaciclina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

mannitolo (E421), sodio idrossido, acido cloridrico.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino
10 flaconcini

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
per uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Tenere il flaconcino nella scatola per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1312/003 1 flaconcino
EU/1/18/1312/005 10 flaconcini

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA: CONFEZIONE MULTIPLA, CONTIENE LA BLUE BOX****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xerava 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
eravaciclina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 100 mg di eravaciclina,
Dopo la ricostituzione, 1 mL contiene 20 mg di eravaciclina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

mannitolo (E421), sodio idrossido, acido cloridrico.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione
Confezione multipla: 12 (12x1) flaconcini

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
per uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Tenere il flaconcino nella scatola interna per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1312/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA INTERNA: CONFEZIONE MULTIPLA, NON CONTIENE LA BLUE BOX

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xerava 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
eravaciclina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene 100 mg di eravaciclina,
Dopo la ricostituzione, 1 mL contiene 20 mg di eravaciclina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

mannitolo (E421), sodio idrossido, acido cloridrico.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino. Componente di una confezione multipla, da non venderci separatamente

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
per uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Tenere il flaconcino nella scatola per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1312/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Xerava 100 mg polvere per concentrato
eravaciclina
e.v. dopo la ricostituzione e la diluizione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Xerava 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione eravaciclina

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Xerava e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Xerava
3. Come le sarà somministrato Xerava
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Xerava
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Xerava e a cosa serve

Cos'è Xerava

Xerava è un medicinale antibiotico che contiene il principio attivo eravaciclina. Appartiene a un gruppo di antibiotici chiamati "tetracicline" che agiscono bloccando la crescita di determinati batteri infettivi.

A cosa serve Xerava

Xerava è usato nel trattamento di adulti che presentano un'infezione complicata nell'addome.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Xerava

Non prenda Xerava

- se è allergico a eravaciclina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se è allergico a qualsiasi antibiotico appartenente alla classe delle tetracicline (ad esempio, minociclina e doxiciclina) perché potrebbe essere allergico anche a eravaciclina.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di ricevere Xerava se è preoccupato per quanto segue:

Reazioni anafilattiche

Con altri antibiotici appartenenti alle tetracicline sono state segnalate reazioni anafilattiche (allergiche) che possono svilupparsi improvvisamente e potrebbero causare la morte. **Consulti immediatamente il medico** se sospetta di avere una reazione anafilattica durante il trattamento con Xerava. I sintomi a cui prestare attenzione includono eruzione cutanea, gonfiore del viso, sensazione di stordimento o di svenimento, costrizione al petto, difficoltà di respirazione, battito cardiaco accelerato o perdita di coscienza (vedere anche paragrafo 4).

Diarrea

Si rivolga al medico o all'infermiere se soffre di diarrea prima di ricevere Xerava. Se compare diarrea durante o dopo il trattamento, **informi immediatamente il medico**. Non prenda alcun medicinale per curare la diarrea senza aver prima consultato il medico (vedere anche paragrafo 4).

Reazioni in sede di infusione

Xerava viene somministrato per infusione (flebo) in vena. **Informi il medico o l'infermiere** se nota uno dei seguenti segni nella sede di infusione durante o dopo il trattamento: arrossamento della pelle, eruzione cutanea, infiammazione, dolore o aumentata sensibilità al dolore.

Nuova infezione

Sebbene Xerava combatta determinati batteri, altri batteri e funghi potrebbero continuare a crescere. Questo fenomeno è chiamato "proliferazione" o "superinfezione". Il medico la terrà sotto attenta osservazione al fine di rilevare eventuali nuove infezioni o interromperà il trattamento con Xerava e le prescriverà un altro trattamento, se necessario.

Pancreatite

Un forte dolore all'addome e alla schiena con presenza di febbre possono essere segni di infiammazione del pancreas. Informi il medico o l'infermiere se nota uno di questi effetti indesiderati durante il trattamento con Xerava.

Problemi al fegato

Si rivolga al medico se ha problemi al fegato o se è in sovrappeso, in particolare se sta anche assumendo itraconazolo (un medicinale per il trattamento delle infezioni fungine), ritonavir (un medicinale usato per trattare le infezioni virali) o claritromicina (un antibiotico) poiché il medico la terrà sotto attenta osservazione al fine di rilevare effetti indesiderati.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni, in quanto non è stato adeguatamente studiato in queste popolazioni. Xerava non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 8 anni in quanto può causare effetti permanenti sui denti come l'alterazione del colore.

Altri medicinali e Xerava

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale tra cui rifampicina e claritromicina (antibiotici), fenobarbitale, carbamazepina e fenitoina (indicati nel trattamento dell'epilessia), erba di San Giovanni (un rimedio erboristico usato per il trattamento di depressione e ansia) itraconazolo (un medicinale per il trattamento delle infezioni fungine), ritonavir, atazanavir, lopinavir e saquinavir (medicinali usati per il trattamento delle infezioni virali) e ciclosporina (un medicinale usato per sopprimere il sistema immunitario).

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza o l'allattamento al seno, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico prima di assumere questo medicinale. Xerava non è raccomandato per l'uso durante la gravidanza in quanto può:

- macchiare in modo permanente i denti del feto;
- ritardare la naturale formazione delle ossa nel feto.

Non è noto se Xerava passi nel latte materno. L'uso a lungo termine di altri medicinali antibiotici simili da parte di madri durante l'allattamento può macchiare i denti del bambino in modo permanente. Chiedi consiglio al medico prima di allattare.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Xerava può influire sulla capacità di guidare o utilizzare macchinari in modo sicuro. Non guidi o usi macchinari se avverte sensazione di capogiro, stordimento o instabilità dopo la somministrazione di questo medicinale.

3. Come le sarà somministrato Xerava

Xerava le sarà somministrato da un medico o un infermiere.

La dose raccomandata per gli adulti dipende dal peso corporeo ed è di 1 mg/kg ogni 12 ore. Il medico può aumentare la dose (1,5 mg/kg ogni 12 ore) se sta assumendo altri medicinali tra cui rifampicina, fenobarbitale, carbamazepina, fenitoina o erba di San Giovanni.

Xerava le sarà somministrato attraverso una flebo direttamente in vena (per via endovenosa) nell'arco di circa 1 ora.

Un ciclo di trattamento dura solitamente da 4 a 14 giorni. Il medico deciderà la durata del trattamento nel suo caso.

Se riceve più Xerava di quanto deve

Xerava le verrà somministrato in ospedale da un medico o un infermiere. Pertanto è improbabile che le venga somministrata una quantità eccessiva di medicinale. Informi immediatamente il medico o l'infermiere se è preoccupato di aver ricevuto Xerava in eccesso.

Se salta una dose di Xerava

Xerava le verrà somministrato in ospedale da un medico o un infermiere. Pertanto è improbabile che lei salti una dose. Informi immediatamente il medico o l'infermiere se è preoccupato di aver saltato una dose.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Consulti immediatamente il medico se sospetta di avere una reazione anafilattica o se compare uno dei seguenti sintomi durante il trattamento con Xerava:

- eruzione cutanea;
- gonfiore del viso;
- sensazione di stordimento o di svenimento;
- costrizione al petto;
- difficoltà di respirazione;
- battito cardiaco accelerato;
- perdita di coscienza.

Informi immediatamente il medico o l'infermiere se compare diarrea durante o dopo il trattamento. Non prenda alcun medicinale per curare la diarrea senza aver prima consultato il medico.

Altri effetti indesiderati possono includere:

Comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10):

- nausea;
- vomito;

- infiammazione e dolore causati da coaguli di sangue nella sede di infusione (tromboflebite);
- infiammazione di una vena che provoca dolore e tumefazione (flebite);
- arrossamento o gonfiore nella sede di infusione.

Non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100):

- diarrea;
- reazione allergica;
- infiammazione del pancreas che causa forte dolore all'addome e alla schiena (pancreatite);
- eruzione cutanea;
- capogiro;
- cefalea;
- sudorazione aumentata;
- risultati anormali degli esami del sangue relativi al fegato.

Informi il medico o l'infermiere se osserva uno qualsiasi di questi effetti indesiderati.

Altri antibiotici appartenenti alla classe delle tetracicline

Con altri antibiotici della classe delle tetracicline, tra cui minociclina e doxiciclina, sono stati segnalati altri effetti indesiderati che includono sensibilità alla luce, cefalee, disturbi visivi o esami del sangue anormali. Informi il medico o l'infermiere se nota uno di questi effetti indesiderati durante il trattamento con Xerava.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il [sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Xerava

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flaconcino e sulla scatola dopo "Scad." e "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C–8 °C). Tenere il flaconcino nella scatola per proteggere il medicinale dalla luce.

Una volta che la polvere è stata trasformata in una soluzione e diluita pronta per l'uso, deve essere somministrata immediatamente. In caso contrario, può essere conservata a temperatura ambiente e utilizzata entro 12 ore.

Xerava ricostituito deve presentarsi come una soluzione limpida, da giallo chiaro ad arancio. La soluzione non deve essere utilizzata se sembra contenere particelle oppure se è torbida.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Xerava

- Il principio attivo è eravaciclina. Ogni flaconcino contiene 50 mg di eravaciclina.
- Gli altri componenti sono mannitolo (E421), acido cloridrico (per la regolazione del pH) e sodio idrossido (per la regolazione del pH).

Descrizione dell'aspetto di Xerava e contenuto della confezione

Xerava è una polvere compatta da giallo pallido a giallo scuro contenuta in un flaconcino di vetro da 10 mL. La polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato) verrà ricostituita nel flaconcino con 5 mL di acqua per preparazioni iniettabili. La soluzione ricostituita verrà prelevata dal flaconcino e aggiunta a una sacca per infusione di soluzione per infusione endovenosa di 9 mg/mL (0,9 %) di sodio cloruro in ospedale.

Xerava è disponibile in confezioni contenenti 1 flaconcino o in confezioni multiple comprendenti 12 scatole contenenti ciascuna 1 flaconcino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Germania

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Importante: fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto prima di effettuare la prescrizione.

Xerava deve essere ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili e successivamente diluito usando una soluzione per infusione endovenosa di 9 mg/mL (0,9 %) di sodio cloruro.

Xerava non deve essere miscelato con altri medicinali. Se la stessa linea endovenosa viene utilizzata per l’infusione sequenziale di diversi medicinali, occorre lavare la linea prima e dopo l’infusione con una soluzione per infusione endovenosa di 9 mg/mL (0,9 %) di sodio cloruro.

La dose deve essere calcolata in base al peso del paziente; 1 mg/kg di peso corporeo.

Istruzioni per la ricostituzione

Durante la preparazione della soluzione per infusione deve essere adottata una tecnica asettica. Ogni flaconcino deve essere ricostituito con 5 mL di acqua per preparazioni iniettabili e fatto roteare delicatamente fino a completa dissoluzione della polvere. Evitare di scuotere o muovere rapidamente il flaconcino poiché ciò potrebbe causare la formazione di schiuma.

Xerava ricostituito deve presentarsi come una soluzione limpida, da giallo chiaro ad arancio. La soluzione non deve essere utilizzata se sono presenti particelle oppure se è torbida.

Preparazione della soluzione per infusione

Per la somministrazione, la soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluita usando una soluzione per infusione endovenosa di 9 mg/mL (0,9 %) di sodio cloruro. Il volume calcolato della soluzione ricostituita deve essere aggiunto alla sacca per infusione a una concentrazione target di 0,3 mg/mL, in un intervallo compreso tra 0,2 e 0,6 mg/mL. Vedere gli esempi di calcolo nella tabella 1.

Capovolgere delicatamente la sacca per miscelare la soluzione.

Tabella 1 Esempi di calcolo per pesi compresi tra 40 kg e 200 kg¹

Peso del paziente (kg)	Dose totale (mg)	Numero di flaconcini da ricostituire	Volume totale da diluire (mL)	Dimensioni raccomandate della sacca per infusione
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 esatta deve essere calcolata in base al peso dello specifico paziente.

Per i pazienti che pesano **≥ 40 kg – 49 kg:**

Calcolare il volume necessario della soluzione ricostituita in base al peso del paziente e iniettarlo in una sacca per infusione da 100 mL.

Per i pazienti che pesano **50 kg – 100 kg:**

Calcolare il volume necessario della soluzione ricostituita in base al peso del paziente e iniettarlo in una sacca per infusione da 250 mL.

Per i pazienti che pesano **>100 kg:**

Calcolare il volume necessario della soluzione ricostituita in base al peso del paziente e iniettarlo in una sacca per infusione da 500 mL.

Infusione

La soluzione per infusione deve essere ispezionata visivamente per rilevare la presenza di particolato prima della somministrazione.

Le soluzioni ricostituite e diluite contenenti particelle visibili o di aspetto torbido devono essere eliminate.

Dopo la diluizione, Xerava viene somministrato per via endovenosa nell'arco di circa 1 ora. Il regime posologico raccomandato di Xerava è 1 mg/kg ogni 12 ore per una durata da 4 a 14 giorni.

La soluzione ricostituita e diluita deve essere somministrata esclusivamente mediante infusione endovenosa. Non deve essere somministrata mediante bolo endovenoso.

Esclusivamente monouso, l'eventuale soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Xerava 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione eravaciclina

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Xerava e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Xerava
3. Come le sarà somministrato Xerava
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Xerava
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Xerava e a cosa serve

Cos'è Xerava

Xerava è un medicinale antibiotico che contiene il principio attivo eravaciclina. Appartiene a un gruppo di antibiotici chiamati "tetracicline" che agiscono bloccando la crescita di determinati batteri infettivi.

A cosa serve Xerava

Xerava è usato nel trattamento di adulti che presentano un'infezione complicata nell'addome.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Xerava

Non prenda Xerava

- se è allergico a eravaciclina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se è allergico a qualsiasi antibiotico appartenente alla classe delle tetracicline (ad esempio, minociclina e doxiciclina) perché potrebbe essere allergico anche a eravaciclina.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di ricevere Xerava se è preoccupato per quanto segue:

Reazioni anafilattiche

Con altri antibiotici appartenenti alle tetracicline sono state segnalate reazioni anafilattiche (allergiche) che possono svilupparsi improvvisamente e potrebbero causare la morte. **Consulti immediatamente il medico** se sospetta di avere una reazione anafilattica durante il trattamento con Xerava. I sintomi a cui prestare attenzione includono eruzione cutanea, gonfiore del viso, sensazione di stordimento o di svenimento, costrizione al petto, difficoltà di respirazione, battito cardiaco accelerato o perdita di coscienza (vedere anche paragrafo 4).

Diarrea

Si rivolga al medico o all'infermiere se soffre di diarrea prima di ricevere Xerava. Se compare diarrea durante o dopo il trattamento, **informi immediatamente il medico**. Non prenda alcun medicinale per curare la diarrea senza aver prima consultato il medico (vedere anche paragrafo 4).

Reazioni in sede di infusione

Xerava viene somministrato per infusione (flebo) in vena. **Informi il medico o l'infermiere** se nota uno dei seguenti segni nella sede di infusione durante o dopo il trattamento: arrossamento della pelle, eruzione cutanea, infiammazione, dolore o aumentata sensibilità al dolore.

Nuova infezione

Sebbene Xerava combatta determinati batteri, altri batteri e funghi potrebbero continuare a crescere. Questo fenomeno è chiamato "proliferazione" o "superinfezione". Il medico la terrà sotto attenta osservazione al fine di rilevare eventuali nuove infezioni o interromperà il trattamento con Xerava e le prescriverà un altro trattamento, se necessario.

Pancreatite

Un forte dolore all'addome e alla schiena con presenza di febbre possono essere segni di infiammazione del pancreas. Informi il medico o l'infermiere se nota uno di questi effetti indesiderati durante il trattamento con Xerava.

Problemi al fegato

Si rivolga al medico se ha problemi al fegato o se è in sovrappeso, in particolare se sta anche assumendo itraconazolo (un medicinale per il trattamento delle infezioni fungine), ritonavir (un medicinale usato per trattare le infezioni virali) o claritromicina (un antibiotico) poiché il medico la terrà sotto attenta osservazione al fine di rilevare effetti indesiderati.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni, in quanto non è stato adeguatamente studiato in queste popolazioni. Xerava non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 8 anni in quanto può causare effetti permanenti sui denti come l'alterazione del colore.

Altri medicinali e Xerava

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale tra cui rifampicina e claritromicina (antibiotici), fenobarbitale, carbamazepina e fenitoina (indicati nel trattamento dell'epilessia), erba di San Giovanni (un rimedio erboristico usato per il trattamento di depressione e ansia) itraconazolo (un medicinale per il trattamento delle infezioni fungine), ritonavir, atazanavir, lopinavir e saquinavir (medicinali usati per il trattamento delle infezioni virali) e ciclosporina (un medicinale usato per sopprimere il sistema immunitario).

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza o l'allattamento al seno, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico prima di assumere questo medicinale. Xerava non è raccomandato per l'uso durante la gravidanza in quanto può:

- macchiare in modo permanente i denti del feto;
- ritardare la naturale formazione delle ossa nel feto.

Non è noto se Xerava passi nel latte materno. L'uso a lungo termine di altri medicinali antibiotici simili da parte di madri durante l'allattamento può macchiare i denti del bambino in modo permanente. Chiedi consiglio al medico prima di allattare.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Xerava può influire sulla capacità di guidare o utilizzare macchinari in modo sicuro. Non guidi o usi macchinari se avverte sensazione di capogiro, stordimento o instabilità dopo la somministrazione di questo medicinale.

3. Come le sarà somministrato Xerava

Xerava le sarà somministrato da un medico o un infermiere.

La dose raccomandata per gli adulti dipende dal peso corporeo ed è di 1 mg/kg ogni 12 ore. Il medico può aumentare la dose (1,5 mg/kg ogni 12 ore) se sta assumendo altri medicinali tra cui rifampicina, fenobarbitale, carbamazepina, fenitoina o erba di San Giovanni.

Xerava le sarà somministrato attraverso una flebo direttamente in vena (per via endovenosa) nell'arco di circa 1 ora.

Un ciclo di trattamento dura solitamente da 4 a 14 giorni. Il medico deciderà la durata del trattamento nel suo caso.

Se riceve più Xerava di quanto deve

Xerava le verrà somministrato in ospedale da un medico o un infermiere. Pertanto è improbabile che le venga somministrata una quantità eccessiva di medicinale. Informi immediatamente il medico o l'infermiere se è preoccupato di aver ricevuto Xerava in eccesso.

Se salta una dose di Xerava

Xerava le verrà somministrato in ospedale da un medico o un infermiere. Pertanto è improbabile che lei salti una dose. Informi immediatamente il medico o l'infermiere se è preoccupato di aver saltato una dose.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Consulti immediatamente il medico se sospetta di avere una reazione anafilattica o se compare uno dei seguenti sintomi durante il trattamento con Xerava:

- eruzione cutanea;
- gonfiore del viso;
- sensazione di stordimento o di svenimento;
- costrizione al petto;
- difficoltà di respirazione;
- battito cardiaco accelerato;
- perdita di coscienza.

Informi immediatamente il medico o l'infermiere se compare diarrea durante o dopo il trattamento. Non prenda alcun medicinale per curare la diarrea senza aver prima consultato il medico.

Altri effetti indesiderati possono includere:

Comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10):

- nausea;
- vomito;

- infiammazione e dolore causati da coaguli di sangue nella sede di infusione (tromboflebite);
- infiammazione di una vena che provoca dolore e tumefazione (flebite);
- arrossamento o gonfiore nella sede di infusione.

Non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100):

- diarrea;
- reazione allergica;
- infiammazione del pancreas che causa forte dolore all'addome e alla schiena (pancreatite);
- eruzione cutanea;
- capogiro;
- cefalea;
- sudorazione aumentata;
- risultati anormali degli esami del sangue relativi al fegato.

Informi il medico o l'infermiere se osserva uno qualsiasi di questi effetti indesiderati.

Altri antibiotici appartenenti alla classe delle tetracicline

Con altri antibiotici della classe delle tetracicline, tra cui minociclina e doxiciclina, sono stati segnalati altri effetti indesiderati che includono sensibilità alla luce, cefalee, disturbi visivi o esami del sangue anormali. Informi il medico o l'infermiere se nota uno di questi effetti indesiderati durante il trattamento con Xerava.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il [sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Xerava

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flaconcino e sulla scatola dopo "Scad." e "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C–8 °C). Tenere il flaconcino nella scatola per proteggere il medicinale dalla luce.

Una volta che la polvere è stata trasformata in una soluzione e diluita pronta per l'uso, deve essere somministrata immediatamente. In caso contrario, può essere conservata a temperatura ambiente e utilizzata entro 12 ore.

Xerava ricostituito deve presentarsi come una soluzione limpida, da giallo chiaro ad arancio. La soluzione non deve essere utilizzata se sembra contenere particelle oppure se è torbida.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Xerava

- Il principio attivo è eravaciclina. Ogni flaconcino contiene 100 mg di eravaciclina.
- Gli altri componenti sono mannitolo (E421), acido cloridrico (per la regolazione del pH) e sodio idrossido (per la regolazione del pH).

Descrizione dell'aspetto di Xerava e contenuto della confezione

Xerava è una polvere compatta da giallo pallido a giallo scuro contenuta in un flaconcino di vetro da 10 mL. La polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato) verrà ricostituita nel flaconcino con 5 mL di acqua per preparazioni iniettabili o con 5 mL di soluzione iniettabile di 9 mg/mL (0,9%) di sodio cloruro. La soluzione ricostituita verrà prelevata dal flaconcino e aggiunta a una sacca per infusione di soluzione per infusione endovenosa di 9 mg/mL (0,9 %) di sodio cloruro in ospedale.

Xerava è disponibile in confezioni contenenti 1 flaconcino, 10 flaconcini o in confezioni multiple comprendenti 12 scatole contenenti ciascuna 1 flaconcino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Germania

Produttore

PAION Netherlands B.V.
Vogt 21
6422 RK Heerlen
Paesi Bassi

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Importante: fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto prima di effettuare la prescrizione.

Xerava deve essere ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili o con soluzione per infusione endovenosa di 9 mg/mL (0,9%) di sodio cloruro e successivamente diluito usando una soluzione per infusione endovenosa di 9 mg/mL (0,9 %) di sodio cloruro.

Xerava non deve essere miscelato con altri medicinali. Se la stessa linea endovenosa viene utilizzata per l'infusione sequenziale di diversi medicinali, occorre lavare la linea prima e dopo l'infusione con una soluzione per infusione endovenosa di 9 mg/mL (0,9 %) di sodio cloruro.

La dose deve essere calcolata in base al peso del paziente; 1 mg/kg di peso corporeo.

Istruzioni per la ricostituzione

Durante la preparazione della soluzione per infusione deve essere adottata una tecnica asettica. Ogni flaconcino deve essere ricostituito con 5 mL di acqua per preparazioni iniettabili o con 5 mL di soluzione per infusione endovenosa di 9 mg/mL (0,9%) di sodio cloruro e fatto roteare delicatamente fino a completa dissoluzione della polvere. Evitare di scuotere o muovere rapidamente il flaconcino poiché ciò potrebbe causare la formazione di schiuma.

Xerava ricostituito deve presentarsi come una soluzione limpida, da giallo chiaro ad arancio. La soluzione non deve essere utilizzata se sono presenti particelle oppure se è torbida.

Preparazione della soluzione per infusione

Per la somministrazione, la soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluita usando una soluzione per infusione endovenosa di 9 mg/mL (0,9 %) di sodio cloruro. Il volume calcolato della soluzione ricostituita deve essere aggiunto alla sacca per infusione a una concentrazione target di 0,3 mg/mL, in un intervallo compreso tra 0,2 e 0,6 mg/mL. Vedere gli esempi di calcolo nella tabella 1.

Capovolgere delicatamente la sacca per miscelare la soluzione.

Tabella 1 Esempi di calcolo per pesi compresi tra 40 kg e 200 kg¹

Peso del paziente (kg)	Dose totale (mg)	Numero di flaconcini da ricostituire	Volume totale da diluire (mL)	Dimensioni raccomandate della sacca per infusione
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 esatta deve essere calcolata in base al peso dello specifico paziente.

Per i pazienti che pesano **≥ 40 kg – 49 kg:**

Calcolare il volume necessario della soluzione ricostituita in base al peso del paziente e iniettarlo in una sacca per infusione da 100 mL.

Per i pazienti che pesano **50 kg – 100 kg:**

Calcolare il volume necessario della soluzione ricostituita in base al peso del paziente e iniettarlo in una sacca per infusione da 250 mL.

Per i pazienti che pesano **>100 kg:**

Calcolare il volume necessario della soluzione ricostituita in base al peso del paziente e iniettarlo in una sacca per infusione da 500 mL.

Infusione

La soluzione per infusione deve essere ispezionata visivamente per rilevare la presenza di particolato prima della somministrazione.

Le soluzioni ricostituite e diluite contenenti particelle visibili o di aspetto torbido devono essere eliminate.

Dopo la diluizione, Xerava viene somministrato per via endovenosa nell'arco di circa 1 ora. Il regime posologico raccomandato di Xerava è 1 mg/kg ogni 12 ore per una durata da 4 a 14 giorni.

La soluzione ricostituita e diluita deve essere somministrata esclusivamente mediante infusione endovenosa. Non deve essere somministrata mediante bolo endovenoso.

Esclusivamente monouso, l'eventuale soluzione non utilizzata deve essere eliminata.