

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xerava 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 50 mg eravacyklin.

Efter beredning kommer varje ml att innehålla 10 mg eravacyklin.

Efter ytterligare utspädning kommer 1 ml att innehålla 0,3 mg eravacyklin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat).

Blekgul till mörkgul kaka.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Xerava är avsett för behandling av komplicerade intraabdominella infektioner (cIAI) hos vuxna (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Officiella riktlinjer för korrekt användning av antibiotika ska beaktas.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Den rekommenderade doseringen är 1 mg/kg eravacyklin var 12:e timme under 4 till 14 dagar.

#### *Starka CYP3A4-inducerare*

Hos patienter som samtidigt ges starka CYP3A4-inducerare är den rekommenderade doseringen 1,5 mg/kg eravacyklin var 12:e timme under 4 till 14 dagar (se avsnitt 4.4 och 4.5).

#### *Äldre ( $\geq 65$ år)*

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion eller för patienter som genomgår hemodialys. Eravacyklin kan administreras utan hänsyn till tidpunkten för hemodialys (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.2).

#### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för Xerava för barn och ungdomar under 18 års ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Xerava ska inte ges till barn under 8 års ålder på grund av tandmissfärgning (se avsnitt 4.4 och 4.6).

## Administreringsätt

### Intravenös användning

Xerava administreras endast genom intravenös infusion under cirka 1 timme (se avsnitt 4.4).

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.  
Överkänslighet mot tetracyklinantibiotika.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Anafylaktiska reaktioner

Allvarliga och ibland fatala överkänslighetsreaktioner är möjliga och har rapporterats med andra tetracyklinantibiotika (se avsnitt 4.3). Vid överkänslighetsreaktioner måste behandlingen med eravacyklin omedelbart avbrytas och lämpliga åtgärder sättas in.

#### *Clostridioides difficile*-associerad diarré

Antibiotika-associerad kolit och pseudomembranös kolit har rapporterats vid nästan all antibiotikaanvändning och kan variera i svårighetsgrad från mild till livshotande. Det är viktigt att överväga denna diagnos hos patienter som får diarré under eller efter behandling med eravacyklin (se avsnitt 4.8). I sådana fall bör man överväga att avbryta behandlingen med eravacyklin och ge understödande behandling tillsammans med specifik behandling för *Clostridioides difficile*. Läkemedel som hämmar peristaltiken ska inte ges.

#### Reaktioner vid infusionsstället

Eravacyklin administreras via intravenös infusion under en infusionstid av cirka 1 timme för att minimera risken för reaktioner vid infusionsstället. Erytem, smärta/ömhet, flebit och tromboflebit vid infusionsstället sågs när eravacyklin gavs intravenöst i kliniska prövningar (se avsnitt 4.8). Vid allvarliga reaktioner ska eravacyklin avbrytas tills ett nytt ställe för intravenös tillgång har valts. Andra åtgärder som minskar uppträdandet och svårighetsgraden av reaktioner vid infusionsstället är att minska infusionshastigheten och/eller koncentrationen av eravacyklin.

#### Okänsliga mikroorganismer

Långvarigt bruk kan orsaka överväxt av okänsliga mikroorganismer, inklusive fungi. Om superinfektion inträffar under behandlingen kan det vara nödvändigt att avbryta behandlingen. Andra lämpliga åtgärder ska vidtas, och alternativ antimikrobiell behandling ska övervägas i enlighet med befintliga behandlingsriktlinjer.

#### Pankreatit

Pankreatit har rapporterats med eravacyklin och har i vissa fall varit allvarlig (se avsnitt 4.8). Om pankreatit misstänks ska eravacyklin avbrytas.

#### Pediatrik population

Xerava ska inte ges under tandutvecklingen (under graviditetens 2:a och 3:e trimester, och till barn under 8 års ålder) eftersom det kan orsaka permanent tandmissfärgning (gul-grå-brun) (se avsnitt 4.2 och 4.6).

### Samtidig användning av starka CYP3A4-inducerare

Läkemedel som inducerar CYP3A4 förväntas öka hastigheten och omfattningen av eravacyklins metabolisering. CYP3A4-inducerare har en tidsberoende effekt, och kan ta minst 2 veckor innan de når sin högsta effekt efter insättningen. På samma sätt kan CYP3A4-induceringen ta minst 2 veckor för att avta efter utsättning. Samtidig administrering av en stark CYP3A4-inducerare (t.ex. fenobarbital, rifampicin, karbamazepin, fenytoin, johannesört) förväntas minska eravacyklins effekt (se avsnitt 4.2 och 4.5).

### Patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Exponeringen kan vara förhöjd hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C). Sådana patienter bör därför övervakas med avseende på biverkningar (se avsnitt 4.8), särskilt om dessa patienter har kraftig övervikt och/eller behandlas med starka CYP3A-hämmare där exponeringen kan vara ytterligare förhöjd (se avsnitt 4.5 och 5.2). I dessa fall kan ingen rekommendation om dosering ges.

### De kliniska uppgifternas begränsningar

I kliniska prövningar vid cIAI sågs inga patienter med nedsatt immunförsvar, och de flesta patienter (80 %) hade APACHE II-poäng < 10 vid utgångsvärdet; 5,4 % av patienterna hade samtidig bakteremi vid utgångsvärdet; 34 % av patienterna hade komplicerad appendicit.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Andra läkemedels potential att påverka eravacyklins farmakokinetik

Samtidig administrering av den starka CYP 3A4/3A5-induceraren rifampicin ändrade eravacyklins farmakokinetik, där exponeringen minskade med cirka 32 % och clearance ökade med cirka 54 %. Eravacyklin-dosen bör höjas med cirka 50 % (1,5 mg/kg intravenöst var 12:e timme) vid samtidig administrering med rifampicin eller andra starka CYP3A-inducerare såsom fenobarbital, karbamazepin, fenytoin och johannesört (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Samtidig administrering av den starka CYP3A-hämmaren itraconazol ändrade eravacyklins farmakokinetik, där  $C_{max}$  ökade med cirka 5 % och  $AUC_{0-24}$  med cirka 23 %, och clearance minskade. Den ökade exponeringen är troligen inte kliniskt signifikant, varför ingen dosjustering krävs när eravacyklin samadministreras med CYP3A-hämmare. Patienter som får starka CYP3A-hämmare (till exempel ritonavir, itraconazol, klaritromycin) samtidigt med en kombination av faktorer som kan öka exponeringen, t.ex. svårt nedsatt leverfunktion och/eller kraftig övervikt, bör dock övervakas med avseende på biverkningar (se avsnitt 4.4 och 4.8).

*In vitro* visades eravacyklin vara ett substrat för transportörerna P-gp, OATP1B1 och OATP1B3. En läkemedelsinteraktion *in vivo* kan inte uteslutas, och samtidig administrering av eravacyklin och andra läkemedel som hämmar dessa transportörer (exempel på OATP1B1/3-hämmare; atazanavir, cyklosporin, lopinavir och sakvinavir) kan öka eravacyklins koncentration i plasma.

### Potential för att eravacyklin påverkar andra läkemedels farmakokinetik

*In vitro* är eravacyklin och dess metaboliter inga hämmare eller inducerare av CYP-enzym eller transportproteiner (se avsnitt 5.2). Det är därför inte troligt att interaktioner sker med läkemedel som är substrat för dessa enzymer eller transportörer.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns begränsade data från användningen av eravacyklin hos gravida kvinnor. Djurförsök har visat på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är inte känd.

I likhet med andra tetracyklinantibiotika kan eravacyklin orsaka permanenta tanddefekter (missfärgning och emaljdefekter) och fördröjd förbeningsprocess hos foster som exponerats *in utero* under 2:a och 3:e trimestern, till följd av anrikning i vävnader med hög kalciumomsättning och bildning av kalciumkelatkomplex (se avsnitt 4.4 och 5.3). Xerava bör inte användas under graviditeten om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med eravacyklin.

#### Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder bör undvika att bli gravida medan de får eravacyklin.

#### Amning

Det är inte känt om eravacyklin och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk hos människa. Djurförsök har visat att eravacyklin och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk (se avsnitt 5.3).

Långvarig användning av andra tetracykliner under amningen kan leda till signifikant absorption hos det ammade spädbarnet, och rekommenderas inte på grund av risken för tandmissfärgning och fördröjning av förbeningsprocessen hos det ammade spädbarnet.

Ett beslut måste tas om amningen ska fortsätta/avbrytas eller om behandlingen med Xerava ska fortsätta/avbrytas, samtidigt som amningens nytta för barnet ska vägas mot behandlingens nytta för modern.

#### Fertilitet

Det finns inga data från människa om eravacyklins effekt på fertiliteten. Eravacyklin påverkade inte parningen och fertiliteten hos hanråttor vid kliniskt relevanta exponeringar (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Eravacyklin kan ha mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel kan uppträda efter att eravacyklin administrerats (se avsnitt 4.8).

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De oftast rapporterade biverkningarna i kliniska prövningar med patienter med cIAI som behandlats med eravacyklin (n = 576) var illamående (3,0 %), kräkningar, flebit vid infusionsstället (vardera 1,9 %), flebit (1,4 %), trombos vid infusionsstället (0,9 %), diarré (0,7 %), erytem vid kärlpunktionsstället (0,5 %), hyperhidros, tromboflebit, hypestesi vid infusionsstället, och huvudvärk (vardera 0,3 %), som oftast var av mild eller måttlig svårighetsgrad.

#### Sammanfattande tabell över biverkningar

De biverkningar som identifierats med eravacyklin visas i tabell 1. Biverkningar anges enligt MedDRA-organsystemets klassificering och frekvens. Frekvenskategorierna bestäms enligt följande konventioner: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ). Biverkningarna redovisas inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 1 Sammanfattande tabell över biverkningar av eravacyklin i kliniska prövningar**

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga
Immunsystemet		Överkänslighet
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel Huvudvärk
Blodkärl	Tromboflebit <sup>a</sup> Flebit <sup>b</sup>	
Magtarmkanalen	Illamående Kräkningar	Pankreatit Diarré
Lever och gallvägar		Förhöjt aspartataminotransferas (AST) Förhöjt alaninaminotransferas (ALT) Hyperbilirubinemi
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag Hyperhidros
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktion vid infusionsstället <sup>c</sup>	

- Tromboflebit innefattar de föredragna termerna tromboflebit och trombos vid infusionsstället.
- Flebit innefattar de föredragna termerna flebit, flebit vid infusionsstället, ytlig flebit och flebit vid injektionsstället.
- Reaktion vid infusionsstället innefattar de föredragna termerna erytem vid injektionsstället, hypotensi vid infusionsstället, erytem vid kärlpunktionsstället och smärta vid kärlpunktionsstället.

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Reaktioner vid infusionsstället*

Milda till måttliga reaktioner vid infusionsstället, inräknat smärta eller besvär, erytem och svullnad eller inflammation vid injektionsstället samt ytlig tromboflebit och/eller flebit har rapporterats hos patienter som behandlats med eravacyklin. Reaktioner vid infusionsstället kan mildras genom minskning av eravacyklins infusionskoncentration eller infusionshastighet.

#### *Tetracyclineffekter*

Tetracyklinbiverkningar innefattar ljuskänslighet, *pseudotumor cerebri*, och antianabol påverkan som har lett till förhöjd blodureakväve, azotemi, acidosis och hyperfosfatemi.

#### *Diarré*

Antibiotikabiverkningar innefattar pseudomembranös kolit och överväxt av okänsliga mikroorganismer, inklusive fungi (se avsnitt 4.4). I kliniska prövningar inträffade behandlingsrelaterad diarré hos 0,7 % av patienterna; samtliga fall var av mild svårighetsgrad.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

I prövningar där upp till 3 mg/kg eravacyklin administrerades till friska frivilliga har doser över den rekommenderade dosen setts leda till en högre frekvens av illamående och kräkningar.

Vid misstänkt överdosering ska Xerava sättas ut och patienterna övervakas med avseende på biverkningar.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, tetracykliner, ATC-kod: J01AA13.

#### Verkningsmekanism

Eravacyklins verkningsmekanism involverar avbrytning av den bakteriella proteinsyntesen genom bindning till den ribosomala 30S-underenheten, vilket förhindrar inkorporering av aminosyrarester i förlängning av peptidkedjor.

C-7- och C-9-substitutionerna i eravacyklin finns inte i några naturligt förekommande eller halvsyntetiska tetracykliner och substitutionsmönstret tillför mikrobiologiska egenskaper inräknat retention av styrka *in vitro* mot grampositiva och gramnegativa stammar som uttrycker tetracyklin-specifik(a) resistensmekanism(er) (dvs. utflöde medierat av tet(A), tet(B) och tet(K); ribosomalt skydd kodat av tet(M) and tet(Q)). Eravacyklin är inte ett substrat för MepA-pumpen i *Staphylococcus aureus* som har beskrivits som en resistensmekanism för tigeicyklin. Eravacyklin påverkas heller inte av aminoglykosid-inaktiverande eller -modifierande enzymer.

#### Verkningsmekanism

Resistens mot eravacyklin har iakttagits i *Enterococcus* med mutationer i rpsJ. Det finns ingen målbaserad korsresistens mellan eravacyklin och andra klasser av antibiotika såsom kinoloner, penicilliner, cefalosporiner och karbapenemer.

Andra bakteriella resistensmekanismer som potentiellt kan påverka eravacyklin är förknippade med uppregerat, ospecifikt inneboende multiresistent (MDR) utflöde.

#### Brytpunkter för känslighetstester

Brytpunkter för minsta inhiberande koncentration (MIC) som fastställts av den europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) för eravacyklin är:

**Tabell 2 Minsta inhiberande koncentrationsbrytpunkter för eravacyklin för olika patogener**

Patogen	MIC-brytpunkter (µg/ml)	
	Känslig (S ≤)	Resistent (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

## Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Arean under plasmakoncentrationstidens kurva (AUC) delad med minsta inhiberande koncentration (MIC) av eravacyklin har visat sig vara den bästa prediktorn för effekt *in vitro*, med hjälp av steady state-exponeringar hos människa i en kemostat och bekräftad *in vivo* i djurmodeller av infektion.

## Klinisk effekt mot specifika patogener

Effekt har påvisats i kliniska prövningar mot de patogener som har listats för cIAI som var känsliga för eravacyklin *in vitro*:

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

## Antibakteriell aktivitet mot andra relevanta patogener

*In vitro*-data visar att följande patogen inte är känslig för eravacyklin:

- *Pseudomonas aeruginosa*

## Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in prövningsresultat för Xerava för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för cIAI (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Eravacyklin administreras intravenöst och har därför 100 % biotillgänglighet.

Genomsnittliga farmakokinetiska parametrar för eravacyklin efter enkla och multipla intravenösa infusioner (60 minuter) på 1 mg/kg som administrerats till friska vuxna var 12:e timme anges i tabell 3.

**Tabell 3 Genomsnittliga (%CV) plasma-farmakokinetiska parametrar för eravacyklin efter enkla och multipla intravenösa infusioner till friska vuxna**

Eravacyklin-dosering		PK-parametrar aritmetiskt medelvärde (%CV)			
		C <sub>max</sub> (ng/ml)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-12</sub> <sup>b</sup> (ng*h/ml)	t <sub>1/2</sub> (h)
1,0 mg/kg intravenöst var 12:e timme (n = 6)	Dag 1	2125 (15)	1,0 (1,0-1,0)	4305 (14)	9 (21)
	Dag 10	1825 (16)	1,0 (1,0-1,0)	6309 (15)	39 (32)

<sup>a</sup> Medelvärde (intervall) angett

<sup>b</sup> AUC för dag 1 = AUC<sub>0-12</sub> efter den första dosen och AUC för dag 10 = steady state AUC<sub>0-12</sub>

### Distribution

Eravacyklins bindning *in vitro* till mänskliga plasmaproteiner ökar med ökande koncentrationer, med 79 %, 86 % och 90 % (bundet) vid 0,1, 1 respektive 10 µg/ml. Medelvärdet (%CV) för distributionsvolymen vid steady-state hos friska normala frivilliga efter 1 mg/kg var 12:e timme är cirka 321 l (6,35), vilket är större än totalt kroppsvatten.



## Metabolism

Oförändrat eravacyklin är den främsta läkemedelsrelaterade komponenten i mänskligt plasma och mänsklig urin. Eravacyklin metaboliseras främst genom CYP3A4- och FMO-medierad oxidering av pyrrolidinringen till TP-6208, och genom kemisk epimerisering vid C-4 till TP-498. Andra mindre metaboliter bildas genom glukuronidering, oxidering och hydrolys. TP-6208 och TP-498 anses inte vara farmakologiskt aktiva.

Eravacyklin är ett substrat för transportörerna P-gp, OATP1B1 och OATP1B3 men inte för BCRP.

## Eliminering

Eravacyklin utsöndras i både urinen och avföringen. Renal clearance och biliär och direkt intestinal utsöndring står för cirka 35 % respektive 48 % av total kroppsclearance efter administrering av en intravenös enkeldos på 60 mg <sup>14</sup>C-eravacyklin.

## Linjäritet/icke-linjäritet

$C_{max}$  och AUC för eravacyklin hos friska vuxna ökar i ungefärligt förhållande till en ökning av dosen. En cirka 45 %-ig ackumulering sker efter intravenös dosering av 1 mg/kg var 12:e timme.

Inom intervallet för kliniskt studerade multipla intravenösa doser av eravacyklin är de farmakokinetiska parametrarna AUC och  $C_{max}$  linjära, men med ökande doser är ökningen av både AUC och  $C_{max}$  något mindre än proportionerlig med dosen.

## Potential för läkemedelsinteraktioner

Eravacyklin och dess metaboliter är inte hämmare av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 *in vitro*. Eravacyklin, TP-498 och TP-6208 är inte inducerare av CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4.

Eravacyklin, TP-498 och TP-6208 är inte hämmare av transportörer för BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 eller MATE2-K. Metaboliterna TP-498 och TP-6208 är inte hämmare av P-gp *in vitro*.

## Speciella populationer

### *Nedsatt njurfunktion*

Det geometriska minsta kvadratmedelvärdet för  $C_{max}$  för eravacyklin ökade med 8,8 % för patienter med terminal njurinsufficiens (ESRD) jämfört med friska patienter med 90 % KI -19,4, 45,2. Det geometriska minsta kvadratmedelvärdet för AUC<sub>0-inf</sub> för eravacyklin minskade med 4,0 % för patienter med ESRD jämfört med friska patienter med 90 % KI -14,0, 12,3.

### *Nedsatt leverfunktion*

Det geometriska medelvärdet för  $C_{max}$  för eravacyklin ökade med 13,9 %, 16,3 % och 19,7 % för patienter med lindrigt (Child-Pugh klass A), måttligt (Child-Pugh klass B) respektive svårt (Child-Pugh klass C) nedsatt leverfunktion jämfört med friska patienter. Det geometriska medelvärdet för AUC<sub>0-inf</sub> för eravacyklin ökade med 22,9 %, 37,9 % och 110,3 % för patienter med lindrigt, måttligt respektive svårt nedsatt leverfunktion jämfört med friska patienter.

### *Kön*

I en populationsfarmakokinetisk analys av eravacyklin sågs inga kliniskt relevanta skillnader i AUC uppdelat efter kön för eravacyklin.

### *Äldre (> 65 år)*

I en populationsfarmakokinetisk analys av eravacyklin sågs inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken för eravacyklin vad gäller ålder.

### *Kroppsvikt*

I en populationsfarmakokinetisk analys framgick det att eravacyklins disposition (clearance och volym) var beroende av kroppsvikten. Den resulterande skillnaden i exponeringen för eravacyklin vad gäller AUC kräver dock inga dosjusteringar inom det studerade viktintervallet. Det finns inga data för patienter som väger över 137 kg. Den potentiella påverkan av kraftig övervikt på exponeringen för eravacyklin har inte studerats.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I upprepade dostoxicetsstudier på råttor, hundar och apor sågs lymfoid uttömning/atrofi av lymfkörtlar, mjälte och tymus, minskat antal erythrocyter, retikulocyter, leukocyter och trombocyter (hund och apa), i samband med benmärgshypocellularitet, samt skadliga gastrointestinala effekter (hund och apa) med eravacyklin. Dessa fynd var reversibla eller delvis reversibla under återhämningsperioder på 3 till 7 veckor.

Skelettmisfärgning (i frånvaro av histologiska fynd), som inte var helt reversibla under återhämningsperioder på upp till 7 veckor, sågs hos råttor och apor efter 13 veckors dosering.

Intravenös administrering av höga doser av eravacyklin har förknippats med hudreaktioner (inräknat nässelutslag, klåda, svullnad och/eller huderytem) i studier av råttor och hund.

I fertilitetsstudier på hanråttor ledde administrering av eravacyklin vid cirka 5 gånger den kliniska exponeringen (baserat på AUC) till ett signifikant minskat antal dräktigheter. Dessa fynd var reversibla efter en 70 dagars (10 veckors) återhämningsperiod, motsvarande en spermatogen cykel hos råttor. Fynd på de maskulina fortplantningsorganen sågs även hos råttor i de upprepade dostoxicetsstudierna under 14 dagar eller 13 veckor vid exponeringar över 10 eller 5 gånger den kliniska exponeringen baserat på AUC. I observationerna ingick degenerering av sädeskanalerna, oligospermi, och cellmaterial i bitestiklarna, spermatid retention i sädeskanalerna, ökad retention av spermatidens huvud i Sertoli-celler och vakuolisering av Sertoli-celler och sänkt antal spermier. Inga skadliga effekter på parning eller fertilitet sågs hos honråttor.

I embryo-fetala studier sågs inga skadliga effekter på råttor vid exponeringar jämförbara med klinisk exponering eller hos kaniner vid exponeringar som var 1,9 gånger högre än den kliniska exponeringen (baserat på AUC) hos råttor respektive kaniner. Doser som var 2 eller 4 gånger högre än den kliniska exponeringen (baserat på AUC) var förknippade med maternell toxicitet (kliniska observationer och minskad ökning av kroppsvikten och minskat födointag) och minskade fosterkroppsvikter och fördröjd skelettbildning hos båda arterna samt avstötning av foster hos kaniner.

Djurförsök visar att eravacyklin passerar placenta och påträffas i fosterplasma. Eravacyklin (och metaboliter) utsöndras i mjölken hos lakterande råttor.

Eravacyklin är inte genotoxiskt. Inga karcinogenicitetsstudier har utförts med eravacyklin.

Xerava kan ha potential att vara mycket beständigt i sötvattensediment.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Mannitol (E421)

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Saltsyra (för pH-justering)

## 6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

## 6.3 Hållbarhet

3 år

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning efter beredning i injektionsflaskan har påvisats i 1 timme vid 25 °C.

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning efter spädning har påvisats i 72 timmar vid (2 °C-8 °C) och 12 timmar vid 25 °C.

Mikrobiologiskt sett bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förhållanden före användning och dessa ska normalt inte vara längre än 72 timmar vid 2 °C-8 °C, såvida inte metoden för beredning/spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Förvara injektionsflaskan i kartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml typ I-injektionsflaska av glas med klorbutylgummipropp och aluminiumlock.

Förpackningsstorlekar: 1 injektionsflaska och multipelförpackningar innehållande 12 (12 förpackningar med 1) injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

### Allmänna anvisningar

Varje injektionsflaska ska bara användas en enda gång.

Aseptisk teknik måste användas vid förberedelsen av infusionslösningen.

### *Anvisningar för beredning*

Innehållet i det nödvändiga antalet injektionsflaskor ska vart och ett beredas med 5 ml vatten för injektionsvätska, och snurras försiktigt tills pulvret har lösts upp helt och hållet. Undvik skakning eller snabba rörelser, då detta kan leda till skumbildning.

Efter beredningen ska Xerava vara en klar, blekgul till orangefärgad lösning. Lösningen ska inte användas om partiklar märks av eller lösningen är grumlig.

### *Förberedelse av infusionslösningen*

För att administreras måste den beredda lösningen spädas ytterligare med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Den beräknade volymen beredd lösning ska tillsättas i infusionspåsen till en målkonzentration om 0,3 mg/ml, inom intervallet 0,2 till 0,6 mg/ml. Se exempelberäkningar i tabell 4.

Vänd påsen försiktigt upp och ner för att blanda lösningen.

**Tabell 4 Exempelberäkningar för vikter från 40 kg till 200 kg<sup>1</sup>**

Patientvikt (kg)	Total dos (mg)	Antal nödvändiga infektionsflaskor för beredning	Total volym som ska spädas (ml)	Infusionspåsens rekommenderade storlek
40	40	1	4	100 ml
60	60	2	6	250 ml
80	80	2	8	250 ml
100	100	2	10	250 ml
150	150	3	15	500 ml
200	200	4	20	500 ml

<sup>1</sup> Den exakta dosen måste beräknas baserat på den specifika patientvikten.

För patienter som väger  $\geq 40$  kg–49 kg:

Beräkna den nödvändiga volymen av den beredda lösningen baserat på patientens vikt och injicera den i en 100 ml infusionspåse.

För patienter som väger 50 kg–100 kg:

Beräkna den nödvändiga volymen av den beredda lösningen baserat på patientens vikt och injicera den i en 250 ml infusionspåse.

För patienter som väger  $> 100$  kg:

Beräkna den nödvändiga volymen av den beredda lösningen baserat på patientens vikt och injicera den i en 500 ml infusionspåse.

### ***Infusion***

Den bruksfärdiga lösningen ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar före administreringen. Färdigberedda och utspädda lösningar som innehåller synliga partiklar eller som är grumliga ska kasseras.

Efter spädningen administreras Xerava intravenöst under cirka 1 timme.

Den färdigberedda och utspädda lösningen får endast administreras som en intravenös infusion. Den får inte administreras som en intravenös bolus.

Om samma venkateter används för infusion av flera olika läkemedel i följd ska katetern sköljas före och efter infusion med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

### **Destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Tyskland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/18/1312/001

EU/1/18/1312/002

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 20 september 2018

Datum för den senaste förnyelsen:

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Detaljerad information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xerava 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 100 mg eravacyklin.

Efter beredning kommer varje ml att innehålla 20 mg eravacyklin.

Efter ytterligare utspädning kommer 1 ml att innehålla 0,6 mg eravacyklin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat).

Blekgul till mörkgul kaka.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Xerava är avsett för behandling av komplicerade intraabdominella infektioner (cIAI) hos vuxna (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Officiella riktlinjer för korrekt användning av antibiotika ska beaktas.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Den rekommenderade doseringen är 1 mg/kg eravacyklin var 12:e timme under 4 till 14 dagar.

#### *Starka CYP3A4-inducerare*

Hos patienter som samtidigt ges starka CYP3A4-inducerare är den rekommenderade doseringen 1,5 mg/kg eravacyklin var 12:e timme under 4 till 14 dagar (se avsnitt 4.4 och 4.5).

#### *Äldre ( $\geq 65$ år)*

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion eller för patienter som genomgår hemodialys. Eravacyklin kan administreras utan hänsyn till tidpunkten för hemodialys (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.2).

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Xerava för barn och ungdomar under 18 års ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Xerava ska inte ges till barn under 8 års ålder på grund av tandmissfärgning (se avsnitt 4.4 och 4.6).

## Administreringsätt

### Intravenös användning

Xerava administreras endast genom intravenös infusion under cirka 1 timme (se avsnitt 4.4).

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.  
Överkänslighet mot tetracyklinantibiotika.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Anafylaktiska reaktioner

Allvarliga och ibland fatala överkänslighetsreaktioner är möjliga och har rapporterats med andra tetracyklinantibiotika (se avsnitt 4.3). Vid överkänslighetsreaktioner måste behandlingen med eravacyklin omedelbart avbrytas och lämpliga åtgärder sättas in.

#### *Clostridioides difficile*-associerad diarré

Antibiotika-associerad kolit och pseudomembranös kolit har rapporterats vid nästan all antibiotikaanvändning och kan variera i svårighetsgrad från mild till livshotande. Det är viktigt att överväga denna diagnos hos patienter som får diarré under eller efter behandling med eravacyklin (se avsnitt 4.8). I sådana fall bör man överväga att avbryta behandlingen med eravacyklin och ge understödande behandling tillsammans med specifik behandling för *Clostridioides difficile*. Läkemedel som hämmar peristaltiken ska inte ges.

#### Reaktioner vid infusionsstället

Eravacyklin administreras via intravenös infusion under en infusionstid av cirka 1 timme för att minimera risken för reaktioner vid infusionsstället. Erytem, smärta/ömhet, flebit och tromboflebit vid infusionsstället sågs när eravacyklin gavs intravenöst i kliniska prövningar (se avsnitt 4.8). Vid allvarliga reaktioner ska eravacyklin avbrytas tills ett nytt ställe för intravenös tillgång har valts. Andra åtgärder som minskar uppträdandet och svårighetsgraden av reaktioner vid infusionsstället är att minska infusionshastigheten och/eller koncentrationen av eravacyklin.

#### Okänsliga mikroorganismer

Långvarigt bruk kan orsaka överväxt av okänsliga mikroorganismer, inklusive fungi. Om superinfektion inträffar under behandlingen kan det vara nödvändigt att avbryta behandlingen. Andra lämpliga åtgärder ska vidtas, och alternativ antimikrobiell behandling ska övervägas i enlighet med befintliga behandlingsriktlinjer.

#### Pankreatit

Pankreatit har rapporterats med eravacyklin och har i vissa fall varit allvarlig (se avsnitt 4.8). Om pankreatit misstänks ska eravacyklin avbrytas.

#### Pediatrik population

Xerava ska inte ges under tandutvecklingen (under graviditetens 2:a och 3:e trimester, och till barn under 8 års ålder) eftersom det kan orsaka permanent tandmissfärgning (gul-grå-brun) (se avsnitt 4.2 och 4.6).

### Samtidig användning av starka CYP3A4-inducerare

Läkemedel som inducerar CYP3A4 förväntas öka hastigheten och omfattningen av eravacyklins metabolisering. CYP3A4-inducerare har en tidsberoende effekt, och kan ta minst 2 veckor innan de når sin högsta effekt efter insättningen. På samma sätt kan CYP3A4-induceringen ta minst 2 veckor för att avta efter utsättning. Samtidig administrering av en stark CYP3A4-inducerare (t.ex. fenobarbital, rifampicin, karbamazepin, fenytoin, johannesört) förväntas minska eravacyklins effekt (se avsnitt 4.2 och 4.5).

### Patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Exponeringen kan vara förhöjd hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C). Sådana patienter bör därför övervakas med avseende på biverkningar (se avsnitt 4.8), särskilt om dessa patienter har kraftig övervikt och/eller behandlas med starka CYP3A-hämmare där exponeringen kan vara ytterligare förhöjd (se avsnitt 4.5 och 5.2). I dessa fall kan ingen rekommendation om dosering ges.

### De kliniska uppgifternas begränsningar

I kliniska prövningar vid cIAI sågs inga patienter med nedsatt immunförsvar, och de flesta patienter (80 %) hade APACHE II-poäng < 10 vid utgångsvärdet; 5,4 % av patienterna hade samtidig bakteremi vid utgångsvärdet; 34 % av patienterna hade komplicerad appendicit.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Andra läkemedels potential att påverka eravacyklins farmakokinetik

Samtidig administrering av den starka CYP 3A4/3A5-induceraren rifampicin ändrade eravacyklins farmakokinetik, där exponeringen minskade med cirka 32 % och clearance ökade med cirka 54 %. Eravacyklin-dosen bör höjas med cirka 50 % (1,5 mg/kg intravenöst var 12:e timme) vid samtidig administrering med rifampicin eller andra starka CYP3A-inducerare såsom fenobarbital, karbamazepin, fenytoin och johannesört (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Samtidig administrering av den starka CYP3A-hämmaren itraconazol ändrade eravacyklins farmakokinetik, där  $C_{max}$  ökade med cirka 5 % och  $AUC_{0-24}$  med cirka 23 %, och clearance minskade. Den ökade exponeringen är troligen inte kliniskt signifikant, varför ingen dosjustering krävs när eravacyklin samadministreras med CYP3A-hämmare. Patienter som får starka CYP3A-hämmare (till exempel ritonavir, itraconazol, klaritromycin) samtidigt med en kombination av faktorer som kan öka exponeringen, t.ex. svårt nedsatt leverfunktion och/eller kraftig övervikt, bör dock övervakas med avseende på biverkningar (se avsnitt 4.4 och 4.8).

*In vitro* visades eravacyklin vara ett substrat för transportörerna P-gp, OATP1B1 och OATP1B3. En läkemedelsinteraktion *in vivo* kan inte uteslutas, och samtidig administrering av eravacyklin och andra läkemedel som hämmar dessa transportörer (exempel på OATP1B1/3-hämmare; atazanavir, cyklosporin, lopinavir och sakvinavir) kan öka eravacyklins koncentration i plasma.

### Potential för att eravacyklin påverkar andra läkemedels farmakokinetik

*In vitro* är eravacyklin och dess metaboliter inga hämmare eller inducerare av CYP-enzym eller transportproteiner (se avsnitt 5.2). Det är därför inte troligt att interaktioner sker med läkemedel som är substrat för dessa enzymer eller transportörer.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet



Det finns begränsade data från användningen av eravacyklin hos gravida kvinnor. Djurförsök har visat på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är inte känd.

I likhet med andra tetracyklinantibiotika kan eravacyklin orsaka permanenta tanddefekter (missfärgning och emaljdefekter) och fördröjd förbeningsprocess hos foster som exponerats *in utero* under 2:a och 3:e trimestern, till följd av anrikning i vävnader med hög kalciumomsättning och bildning av kalciumkelatkomplex (se avsnitt 4.4 och 5.3). Xerava bör inte användas under graviditeten om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med eravacyklin.

#### Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder bör undvika att bli gravida medan de får eravacyklin.

#### Amning

Det är inte känt om eravacyklin och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk hos människa. Djurförsök har visat att eravacyklin och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk (se avsnitt 5.3).

Långvarig användning av andra tetracykliner under amningen kan leda till signifikant absorption hos det ammade spädbarnet, och rekommenderas inte på grund av risken för tandmissfärgning och fördröjning av förbeningsprocessen hos det ammade spädbarnet.

Ett beslut måste tas om amningen ska fortsätta/avbrytas eller om behandlingen med Xerava ska fortsätta/avbrytas, samtidigt som amningens nytta för barnet ska vägas mot behandlingens nytta för modern.

#### Fertilitet

Det finns inga data från människa om eravacyklins effekt på fertiliteten. Eravacyklin påverkade inte parningen och fertiliteten hos hanråttor vid kliniskt relevanta exponeringar (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Eravacyklin kan ha mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel kan uppträda efter att eravacyklin administrerats (se avsnitt 4.8).

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De oftast rapporterade biverkningarna i kliniska prövningar med patienter med cIAI som behandlats med eravacyklin (n = 576) var illamående (3,0 %), kräkningar, flebit vid infusionsstället (vardera 1,9 %), flebit (1,4 %), trombos vid infusionsstället (0,9 %), diarré (0,7 %), erytem vid kärlpunktionsstället (0,5 %), hyperhidros, tromboflebit, hypostesi vid infusionsstället, och huvudvärk (vardera 0,3 %), som oftast var av mild eller måttlig svårighetsgrad.

#### Sammanfattande tabell över biverkningar

De biverkningar som identifierats med eravacyklin visas i tabell 1. Biverkningar anges enligt MedDRA-organsystemets klassificering och frekvens. Frekvenskategorierna bestäms enligt följande konventioner: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ). Biverkningarna redovisas inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 1 Sammanfattande tabell över biverkningar av eravacyklin i kliniska prövningar**

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga
Immunsystemet		Överkänslighet
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel Huvudvärk
Blodkärl	Tromboflebit <sup>a</sup> Flebit <sup>b</sup>	
Magtarmkanalen	Illamående Kräkningar	Pankreatit Diarré
Lever och gallvägar		Förhöjt aspartataminotransferas (AST) Förhöjt alaninaminotransferas (ALT) Hyperbilirubinemi
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag Hyperhidros
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktion vid infusionsstället <sup>c</sup>	

- Tromboflebit innefattar de föredragna termerna tromboflebit och trombos vid infusionsstället.
- Flebit innefattar de föredragna termerna flebit, flebit vid infusionsstället, ytlig flebit och flebit vid injektionsstället.
- Reaktion vid infusionsstället innefattar de föredragna termerna erytem vid injektionsstället, hypotension vid infusionsstället, erytem vid kärlpunktionsstället och smärta vid kärlpunktionsstället.

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Reaktioner vid infusionsstället*

Milda till måttliga reaktioner vid infusionsstället, inräknat smärta eller besvär, erytem och svullnad eller inflammation vid injektionsstället samt ytlig tromboflebit och/eller flebit har rapporterats hos patienter som behandlats med eravacyklin. Reaktioner vid infusionsstället kan mildras genom minskning av eravacyklins infusionskoncentration eller infusionshastighet.

#### *Tetracyclineffekter*

Tetracyklinbiverkningar innefattar ljuskänslighet, *pseudotumor cerebri*, och antianabol påverkan som har lett till förhöjd blodureakväve, azotemi, acidosis och hyperfosfatemi.

#### *Diarré*

Antibiotikabiverkningar innefattar pseudomembranös kolit och överväxt av okänsliga mikroorganismer, inklusive fungi (se avsnitt 4.4). I kliniska prövningar inträffade behandlingsrelaterad diarré hos 0,7 % av patienterna; samtliga fall var av mild svårighetsgrad.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

I prövningar där upp till 3 mg/kg eravacyklin administrerades till friska frivilliga har doser över den rekommenderade dosen setts leda till en högre frekvens av illamående och kräkningar.

Vid misstänkt överdosering ska Xerava sättas ut och patienterna övervakas med avseende på biverkningar.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, tetracykliner, ATC-kod: J01AA13.

#### Verkningsmekanism

Eravacyklins verkningsmekanism involverar avbrytning av den bakteriella proteinsyntesen genom bindning till den ribosomala 30S-underenheten, vilket förhindrar inkorporering av aminosyrarester i förlängning av peptidkedjor.

C-7- och C-9-substitutionerna i eravacyklin finns inte i några naturligt förekommande eller halvsyntetiska tetracykliner och substitutionsmönstret tillför mikrobiologiska egenskaper inräknat retention av styrka *in vitro* mot grampositiva och gramnegativa stammar som uttrycker tetracyklin-specifik(a) resistensmekanism(er) (dvs. utflöde medierat av tet(A), tet(B) och tet(K); ribosomalt skydd kodat av tet(M) and tet(Q)). Eravacyklin är inte ett substrat för MepA-pumpen i *Staphylococcus aureus* som har beskrivits som en resistensmekanism för tigeicyklin. Eravacyklin påverkas heller inte av aminoglykosid-inaktiverande eller -modifierande enzymer.

#### Verkningsmekanism

Resistens mot eravacyklin har iakttagits i *Enterococcus* med mutationer i rpsJ. Det finns ingen målbaserad korsresistens mellan eravacyklin och andra klasser av antibiotika såsom kinoloner, penicilliner, cefalosporiner och karbapenemer.

Andra bakteriella resistensmekanismer som potentiellt kan påverka eravacyklin är förknippade med uppregerat, ospecifikt inneboende multiresistent (MDR) utflöde.

#### Brytpunkter för känslighetstester

Brytpunkter för minsta inhiberande koncentration (MIC) som fastställts av den europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) för eravacyklin är:

**Tabell 2 Minsta inhiberande koncentrationsbrytpunkter för eravacyklin för olika patogener**

Patogen	MIC-brytpunkter (µg/ml)	
	Känslig (S ≤)	Resistent (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

## Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Arean under plasmakoncentrationstidens kurva (AUC) delad med minsta inhiberande koncentration (MIC) av eravacyklin har visat sig vara den bästa prediktorn för effekt *in vitro*, med hjälp av steady state-exponeringar hos människa i en kemostat och bekräftad *in vivo* i djurmodeller av infektion.

## Klinisk effekt mot specifika patogener

Effekt har påvisats i kliniska prövningar mot de patogener som har listats för cIAI som var känsliga för eravacyklin *in vitro*:

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

## Antibakteriell aktivitet mot andra relevanta patogener

*In vitro*-data visar att följande patogen inte är känslig för eravacyklin:

- *Pseudomonas aeruginosa*

## Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in prövningsresultat för Xerava för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för cIAI (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Eravacyklin administreras intravenöst och har därför 100 % biotillgänglighet.

Genomsnittliga farmakokinetiska parametrar för eravacyklin efter enkla och multipla intravenösa infusioner (60 minuter) på 1 mg/kg som administrerats till friska vuxna var 12:e timme anges i tabell 3.

**Tabell 3 Genomsnittliga (%CV) plasma-farmakokinetiska parametrar för eravacyklin efter enkla och multipla intravenösa infusioner till friska vuxna**

Eravacyklin-dosering		PK-parametrar aritmetiskt medelvärde (%CV)			
		C <sub>max</sub> (ng/ml)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-12</sub> <sup>b</sup> (ng*h/ml)	t <sub>1/2</sub> (h)
1,0 mg/kg intravenöst var 12:e timme (n = 6)	Dag 1	2125 (15)	1,0 (1,0-1,0)	4305 (14)	9 (21)
	Dag 10	1825 (16)	1,0 (1,0-1,0)	6309 (15)	39 (32)

<sup>a</sup> Medelvärde (intervall) angett

<sup>b</sup> AUC för dag 1 = AUC<sub>0-12</sub> efter den första dosen och AUC för dag 10 = steady state AUC<sub>0-12</sub>

### Distribution

Eravacyklins bindning *in vitro* till mänskliga plasmaproteiner ökar med ökande koncentrationer, med 79 %, 86 % och 90 % (bundet) vid 0,1, 1 respektive 10 µg/ml. Medelvärdet (%CV) för distributionsvolymen vid steady-state hos friska normala frivilliga efter 1 mg/kg var 12:e timme är cirka 321 l (6,35), vilket är större än totalt kroppsvatten.

## Metabolism

Oförändrat eravacyklin är den främsta läkemedelsrelaterade komponenten i mänskligt plasma och mänsklig urin. Eravacyklin metaboliseras främst genom CYP3A4- och FMO-medierad oxidering av pyrrolidinringen till TP-6208, och genom kemisk epimerisering vid C-4 till TP-498. Andra mindre metaboliter bildas genom glukuronidering, oxidering och hydrolys. TP-6208 och TP-498 anses inte vara farmakologiskt aktiva.

Eravacyklin är ett substrat för transportörerna P-gp, OATP1B1 och OATP1B3 men inte för BCRP.

## Eliminering

Eravacyklin utsöndras i både urinen och avföringen. Renal clearance och biliär och direkt intestinal utsöndring står för cirka 35 % respektive 48 % av total kroppsclearance efter administrering av en intravenös enkeldos på 60 mg <sup>14</sup>C-eravacyklin.

## Linjäritet/icke-linjäritet

$C_{max}$  och AUC för eravacyklin hos friska vuxna ökar i ungefärligt förhållande till en ökning av dosen. En cirka 45 %-ig ackumulering sker efter intravenös dosering av 1 mg/kg var 12:e timme.

Inom intervallet för kliniskt studerade multipla intravenösa doser av eravacyklin är de farmakokinetiska parametrarna AUC och  $C_{max}$  linjära, men med ökande doser är ökningen av både AUC och  $C_{max}$  något mindre än proportionerlig med dosen.

## Potential för läkemedelsinteraktioner

Eravacyklin och dess metaboliter är inte hämmare av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 *in vitro*. Eravacyklin, TP-498 och TP-6208 är inte inducerare av CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4.

Eravacyklin, TP-498 och TP-6208 är inte hämmare av transportörer för BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 eller MATE2-K. Metaboliterna TP-498 och TP-6208 är inte hämmare av P-gp *in vitro*.

## Speciella populationer

### *Nedsatt njurfunktion*

Det geometriska minsta kvadratmedelvärdet för  $C_{max}$  för eravacyklin ökade med 8,8 % för patienter med terminal njurinsufficiens (ESRD) jämfört med friska patienter med 90 % KI -19,4, 45,2. Det geometriska minsta kvadratmedelvärdet för AUC<sub>0-inf</sub> för eravacyklin minskade med 4,0 % för patienter med ESRD jämfört med friska patienter med 90 % KI -14,0, 12,3.

### *Nedsatt leverfunktion*

Det geometriska medelvärdet för  $C_{max}$  för eravacyklin ökade med 13,9 %, 16,3 % och 19,7 % för patienter med lindrigt (Child-Pugh klass A), måttligt (Child-Pugh klass B) respektive svårt (Child-Pugh klass C) nedsatt leverfunktion jämfört med friska patienter. Det geometriska medelvärdet för AUC<sub>0-inf</sub> för eravacyklin ökade med 22,9 %, 37,9 % och 110,3 % för patienter med lindrigt, måttligt respektive svårt nedsatt leverfunktion jämfört med friska patienter.

### *Kön*

I en populationsfarmakokinetisk analys av eravacyklin sågs inga kliniskt relevanta skillnader i AUC uppdelat efter kön för eravacyklin.

### *Äldre (> 65 år)*

I en populationsfarmakokinetisk analys av eravacyklin sågs inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken för eravacyklin vad gäller ålder.

### *Kroppsvikt*

I en populationsfarmakokinetisk analys framgick det att eravacyklins disposition (clearance och volym) var beroende av kroppsvikten. Den resulterande skillnaden i exponeringen för eravacyklin vad gäller AUC kräver dock inga dosjusteringar inom det studerade viktintervallet. Det finns inga data för patienter som väger över 137 kg. Den potentiella påverkan av kraftig övervikt på exponeringen för eravacyklin har inte studerats.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I upprepade dostoxicitetsstudier på råttor, hundar och apor sågs lymfoid uttömning/atrofi av lymfkörtlar, mjälte och tymus, minskat antal erythrocyter, retikulocyter, leukocyter och trombocyter (hund och apa), i samband med benmärgshypocellularitet, samt skadliga gastrointestinala effekter (hund och apa) med eravacyklin. Dessa fynd var reversibla eller delvis reversibla under återhämtningsperioder på 3 till 7 veckor.

Skelettmisfärgning (i frånvaro av histologiska fynd), som inte var helt reversibla under återhämtningsperioder på upp till 7 veckor, sågs hos råttor och apor efter 13 veckors dosering.

Intravenös administrering av höga doser av eravacyklin har förknippats med hudreaktioner (inräknat nässelutslag, klåda, svullnad och/eller huderytem) i studier av råttor och hund.

I fertilitetsstudier på hanråttor ledde administrering av eravacyklin vid cirka 5 gånger den kliniska exponeringen (baserat på AUC) till ett signifikant minskat antal dräktigheter. Dessa fynd var reversibla efter en 70 dagars (10 veckors) återhämtningsperiod, motsvarande en spermatogen cykel hos råttor. Fynd på de maskulina fortplantningsorganen sågs även hos råttor i de upprepade dostoxicitetsstudierna under 14 dagar eller 13 veckor vid exponeringar över 10 eller 5 gånger den kliniska exponeringen baserat på AUC. I observationerna ingick degenerering av sädeskanalerna, oligospermi, och cellmaterial i bitestiklarna, spermatid retention i sädeskanalerna, ökad retention av spermatidens huvud i Sertoli-celler och vakuolisering av Sertoli-celler och sänkt antal spermier. Inga skadliga effekter på parning eller fertilitet sågs hos honråttor.

I embryo-fetala studier sågs inga skadliga effekter på råttor vid exponeringar jämförbara med klinisk exponering eller hos kaniner vid exponeringar som var 1,9 gånger högre än den kliniska exponeringen (baserat på AUC) hos råttor respektive kaniner. Doser som var 2 eller 4 gånger högre än den kliniska exponeringen (baserat på AUC) var förknippade med maternell toxicitet (kliniska observationer och minskad ökning av kroppsvikten och minskat födointag) och minskade fosterkroppsvikter och fördröjd skelettbildning hos båda arterna samt avstötning av foster hos kaniner.

Djurförsök visar att eravacyklin passerar placenta och påträffas i fosterplasma. Eravacyklin (och metaboliter) utsöndras i mjölken hos lakterande råttor.

Eravacyklin är inte genotoxiskt. Inga karcinogenicitetsstudier har utförts med eravacyklin.

Xerava kan ha potential att vara mycket beständigt i sötvattensediment.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Mannitol (E421)

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Saltsyra (för pH-justering)

## 6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

## 6.3 Hållbarhet

3 år

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning efter beredning i injektionsflaskan har påvisats i 1 timme vid 25 °C.

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning efter spädning har påvisats i 72 timmar vid (2 °C–8 °C) och 12 timmar vid 25 °C.

Mikrobiologiskt sett bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förhållanden före användning och dessa ska normalt inte vara längre än 72 timmar vid 2 °C–8 °C, såvida inte metoden för beredning/spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Förvara injektionsflaskan i kartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml typ I-injektionsflaska av glas med butylgummipropp och aluminiumlock.

Förpackningsstorlekar: 1 injektionsflaska, 10 injektionsflaskor och multipelförpackningar innehållande 12 (12 förpackningar med 1) injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

### Allmänna anvisningar

Varje injektionsflaska ska bara användas en enda gång.

Aseptisk teknik måste användas vid förberedelsen av infusionslösningen.

### *Anvisningar för beredning*

Innehållet i det nödvändiga antalet injektionsflaskor ska vart och ett beredas med 5 ml vatten för injektionsvätska eller med 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, och snurras försiktigt tills pulvret har lösts upp helt och hållet. Undvik skakning eller snabba rörelser, då detta kan leda till skumbildning.

Efter beredningen ska Xerava vara en klar, blekgul till orangefärgad lösning. Lösningen ska inte användas om partiklar märks av eller lösningen är grumlig.

### *Förberedelse av infusionslösningen*

För att administreras måste den beredda lösningen spädas ytterligare med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Den beräknade volymen beredd lösning ska tillsättas i

infusionspåsen till en målkoncentration om 0,3 mg/ml, inom intervallet 0,2 till 0,6 mg/ml. Se exempelberäkningar i tabell 4.

Vänd påsen försiktigt upp och ner för att blanda lösningen.

**Tabell 4 Exempelberäkningar för vikter från 40 kg till 200 kg<sup>1</sup>**

Patientvikt (kg)	Total dos (mg)	Antal nödvändiga infektionsflaskor för beredning	Total volym som ska spädas (ml)	Infusionspåsens rekommenderade storlek
40	40	1	2	100 ml
60	60	1	3	250 ml
80	80	1	4	250 ml
100	100	1	5	250 ml
150	150	2	7,5	500 ml
200	200	2	10	500 ml

<sup>1</sup> Den exakta dosen måste beräknas baserat på den specifika patientvikten.

För patienter som väger  $\geq 40$  kg–49 kg:

Beräkna den nödvändiga volymen av den beredda lösningen baserat på patientens vikt och injicera den i en 100 ml infusionspåse.

För patienter som väger 50 kg–100 kg:

Beräkna den nödvändiga volymen av den beredda lösningen baserat på patientens vikt och injicera den i en 250 ml infusionspåse.

För patienter som väger  $> 100$  kg:

Beräkna den nödvändiga volymen av den beredda lösningen baserat på patientens vikt och injicera den i en 500 ml infusionspåse.

### ***Infusion***

Den bruksfärdiga lösningen ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar före administreringen. Färdigberedda och utspädda lösningar som innehåller synliga partiklar eller som är grumliga ska kasseras.

Efter spädningen administreras Xerava intravenöst under cirka 1 timme.

Den färdigberedda och utspädda lösningen får endast administreras som en intravenös infusion. Den får inte administreras som en intravenös bolus.

Om samma venkateter används för infusion av flera olika läkemedel i följd ska katetern sköljas före och efter infusion med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

### **Destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Tyskland



**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/18/1312/003

EU/1/18/1312/004

EU/1/18/1312/005

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 20 september 2018

Datum för den senaste förnyelsen:

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Detaljerad information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Xerava 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning:

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

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Tyskland  
Tel: +800 4453 4453  
E-post: [info@paion.com](mailto:info@paion.com)

Xerava 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning:

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsattsens anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****YTTERKARTONG: 1 INJEKTIONSFLASKA****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xerava 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
eravacyclin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje injektionsflaska innehåller 50 mg eravacyclin,  
Efter beredning innehåller 1 ml 10 mg eravacyclin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

mannitol (E421), natriumhydroxid, saltsyra.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
1 injektionsflaska

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
för intravenös användning efter beredning och spädning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp. Förvara injektionsflaskan i kartongen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/18/1312/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****YTTERKARTONG: MULTIFÖRPACKNING, INNEHÅLLER BLUE BOX****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xerava 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
eravacyclin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje injektionsflaska innehåller 50 mg eravacyclin,  
Efter beredning innehåller 1 ml 10 mg eravacyclin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

mannitol (E421), natriumhydroxid, saltsyra.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
Multipelförpackning: 12 (12x1) injektionsflaskor

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
för intravenös användning efter beredning och spädning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp. Förvara injektionsflaskan i innerkartongen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/18/1312/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INRE FÖRPACKNINGEN****INNERKARTONG: MULTIFÖRPACKNING, INNEHÅLLER INGEN BLUE BOX****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xerava 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
eravacyclin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje injektionsflaska innehåller 50 mg eravacyclin,  
Efter beredning innehåller 1 ml 10 mg eravacyclin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

mannitol (E421), natriumhydroxid, saltsyra.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
1 injektionsflaska. Del av en multiförpackning, får inte säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
för intravenös användning efter beredning och spädning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp. Förvara injektionsflaskan i kartongen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/18/1312/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR  
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Xerava 50 mg pulver till koncentrat  
eravacyclin  
i.v. efter beredning och spädning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG: 1 INJEKTIONSFLASKA, 10 INJEKTIONSFLASKOR**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Xerava 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
eravacyclin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje injektionsflaska innehåller 100 mg eravacyclin,  
Efter beredning innehåller 1 ml 20 mg eravacyclin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

mannitol (E421), natriumhydroxid, saltsyra.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska

10 injektionsflaskor

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
för intravenös användning efter beredning och spädning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp. Förvara injektionsflaskan i kartongen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/18/1312/003 1 injektionsflaska  
EU/1/18/1312/005 10 injektionsflaskor

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG: MULTIFÖRPACKNING, INNEHÅLLER BLUE BOX**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xerava 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
eravacyclin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje injektionsflaska innehåller 100 mg eravacyclin,  
Efter beredning innehåller 1 ml 20 mg eravacyclin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

mannitol (E421), natriumhydroxid, saltsyra.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
Multipelförpackning: 12 (12x1) injektionsflaskor

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
för intravenös användning efter beredning och spädning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp. Förvara injektionsflaskan i innerkartongen. Ljuskänsligt.



**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/18/1312/004

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INRE FÖRPACKNINGEN****INNERKARTONG: MULTIPELFÖRPACKNING, INNEHÅLLER INGEN BLUE BOX****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xerava 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
eravacyclin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje injektionsflaska innehåller 100 mg eravacyclin,  
Efter beredning innehåller 1 ml 20 mg eravacyclin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

mannitol (E421), natriumhydroxid, saltsyra.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
1 injektionsflaska. Del av en multipelförpackning, får inte säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
för intravenös användning efter beredning och spädning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp. Förvara injektionsflaskan i kartongen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/18/1312/004

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR  
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Xerava 100 mg pulver till koncentrat  
eravacyklin  
i.v. efter beredning och spädning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till patienten

### Xerava 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning eravacyclin

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Xerava är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Xerava
3. Hur du kommer att få Xerava
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Xerava ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Xerava är och vad det används för**

##### **Vad Xerava är**

Xerava är ett antibiotikum som innehåller den aktiva substansen eravacyclin. Det tillhör en grupp antibiotika som kallas ”tetracykliner”, som verkar genom att hindra tillväxten av vissa infektiösa bakterier.

##### **Vad Xerava används för**

Xerava används för att behandla vuxna med en komplicerad bukinfektion.

#### **2. Vad du behöver veta innan du får Xerava**

##### **Du får inte ta Xerava**

- om du är allergisk mot eravacyclin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),
- om du är allergisk mot några tetracyclinantibiotika (t.ex. minocyclin och doxycyclin) eftersom du också kan vara allergisk mot eravacyclin.

##### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Xerava om något av följande oroar dig:

##### Anafylaktiska reaktioner

Anafylaktiska (allergiska) reaktioner har rapporterats med andra tetracyclinantibiotika. Dessa kan utvecklas plötsligt och kan potentiellt vara livshotande. **Sök omedelbart läkarhjälp** om du misstänker att du får en anafylaktisk reaktion medan du får Xerava. Symtom att vara uppmärksam på är hudutslag, svullnad av ansiktet, att känna sig omtöcknad eller matt, trånghet i bröstet, andningssvårigheter, hjärtklappning, eller att förlora medvetandet (se även avsnitt 4).

##### Diarré

Tala med läkare eller sjuksköterska om du lider av diarré innan du får Xerava. Om du får diarré under eller efter behandlingen **ska du genast berätta det för läkaren**. Ta inga läkemedel för att behandla din diarré utan att först ha hört med din läkare (se även avsnitt 4).

#### Reaktioner vid infusionsstället

Xerava ges som en infusion (dropp) direkt i en ven. **Tala genast med läkare eller sjuksköterska** om du lägger märke till något av följande vid stället för infusionen, under eller efter behandlingen: rodnad av huden, hudutslag, inflammation, eller smärta eller ömhet.

#### Ny infektion

Även om Xerava bekämpar vissa bakterier, kan andra bakterier och svampar fortsätta att växa. Detta kallas ”överväxt” eller ”superinfektion”. Din läkare kommer att följa dig noga avseende alla nya infektioner eller avbryta behandlingen med Xerava och ge dig en annan behandling om så behövs.

#### Pankreatit

Allvarlig buk- och ryggsmärta med feber kan vara tecken på inflammation i bukspottkörteln (pankreas). Berätta för läkare eller sjuksköterska om du märker av någon av dessa biverkningar under din behandling med Xerava.

#### Leverproblem

Tala med läkare om du har leverproblem eller är överviktig, särskilt om du också tar itraconazol (ett läkemedel för behandling av svampinfektioner), ritonavir (ett läkemedel som används för att behandla virusinfektioner) eller klaritromycin (ett antibiotikum), eftersom läkaren kommer att kontrollera om du får några biverkningar.

### **Barn och ungdomar**

Detta läkemedel ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år eftersom det inte har studerats tillräckligt i dessa patientgrupper. Xerava får inte ges till barn under 8 år eftersom det kan ge bestående effekter på deras tänder såsom missfärgning.

### **Andra läkemedel och Xerava**

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel såsom rifampicin och klaritromycin (antibiotika), fenobarbital, karbamazepin och fenytoin (används för att behandla epilepsi), johannesört (ett växtbaserat läkemedel som används för att behandla depression och ångest/oro), itraconazol (ett läkemedel för behandling av svampinfektioner), ritonavir, atazanavir, lopinavir och sakvinavir (läkemedel som används för att behandla virusinfektioner), och cyklosporin (ett läkemedel som används för att hämma immunsystemet).

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du får detta läkemedel. Xerava rekommenderas inte för användning under graviditet eftersom det kan

- ge bestående fläckar på ditt ofödda barns tänder
- fördröja den naturliga skelettbildningen hos ditt ofödda barn.

Det är inte känt om Xerava passerar över i bröstmjölken. Långvarig användning av andra liknande antibiotiska läkemedel av ammande mödrar kan ge bestående fläckar på barnets tänder. Be din läkare om råd innan du ammar ditt barn.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Xerava kan komma att påverka din förmåga att framföra fordon eller använda maskiner på ett säkert sätt. Du ska inte framföra fordon eller använda maskiner om du känner dig yr, omtöcknad eller ostadig efter att du fått detta läkemedel.

### 3. Hur du kommer att få Xerava

Xerava kommer att ges av en läkare eller sjuksköterska.

Rekommenderad dos för vuxna baseras på kroppsvikten, och är 1 mg/kg var 12:e timme. Din läkare kan komma att öka din dos (1,5 mg/kg var 12:e timme) om du tar andra läkemedel såsom rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin eller johannesört.

Du kommer att få dosen genom dropp direkt i en ven (intravenöst) under cirka 1 timme.

En behandlingskur varar vanligtvis i 4 till 14 dagar. Din läkare kommer att besluta hur länge du bör behandlas.

#### Om du har fått för stor mängd av Xerava

Xerava kommer att ges på sjukhus av en läkare eller sjuksköterska. Det är därför inte troligt att du kommer att få för stor mängd. Informera din läkare eller sjuksköterska omedelbart om du oroar dig över att du kan ha fått för stor mängd av Xerava.

#### Om du missar en dos av Xerava

Xerava kommer att ges på sjukhus av en läkare eller sjuksköterska. Det är därför inte troligt att du kommer att missa en dos. Informera din läkare eller sjuksköterska omedelbart om du oroar dig över att du kan ha missat en dos.

### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

**Sök omedelbart läkarhjälp** om du misstänker att du har fått en anafylaktisk reaktion, eller utvecklar något av följande symtom, medan du får Xerava:

- Hudutslag
- Svullnad av ansiktet
- Känna sig omtöcknad eller matt
- Trånghet i bröstet
- Andningssvårigheter
- Hjärtklappning
- Förlora medvetandet

**Informera genast din läkare eller sjuksköterska** om du får diarré under eller efter behandlingen. Ta inga läkemedel för att behandla diarrén utan att först ha hört med din läkare.

#### Andra biverkningar kan innefatta följande:

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- Illamående
- Kräkningar
- Inflammation och smärta orsakad av blodproppar vid injektionsstället (tromboflebit)
- Inflammation i en ven som orsakar smärta och svullnad (flebit)
- Rodnad eller svullnad vid injektionsstället

**Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):



- Diarré
- Allergisk reaktion
- Inflammation i bukspottkörteln, som orsakar svår smärta i buken och ryggen (pankreatit)
- Hudutslag
- Yrsel
- Huvudvärk
- Ökad svettning
- Onormala blodprovresultat för levern

Berätta för läkare eller sjuksköterska om du har fått någon av dessa biverkningar.

#### Andra tetracyklinantibiotika

Andra biverkningar har rapporterats med andra tetracyklinantibiotika såsom minocyklin och doxycyklin. I dessa ingår känslighet för ljus, huvudvärk, synproblem eller onormala blodprov. Berätta för läkare eller sjuksköterska om du märker av någon av dessa under din behandling med Xerava.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet som anges i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Xerava ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskans etikett och kartong efter ”EXP” . Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Förvara injektionsflaskan i kartongen. Ljuskänsligt.

Efter att pulvret beretts till en lösning och späts ut till bruksfärdigt skick ska den ges till dig omedelbart. Om inte, kan den förvaras vid rumstemperatur och användas inom 12 timmar.

Efter beredningen ska Xerava vara en klar, blekgul till orangefärgad lösning. Lösningen ska inte användas om den verkar innehålla partiklar eller om lösningen är grumlig.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är eravacyklin. Varje injektionsflaska innehåller 50 mg eravacyklin.
- Övriga innehållsämnen är mannitol (E421), saltsyra (för pH-justering) och natriumhydroxid (för pH-justering).

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Xerava är en blekgul till mörkgul kaka i en 10 ml injektionsflaska av glas. Pulvret till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulvret till koncentrat) ska beredas i injektionsflaskan med 5 ml vatten för injektioner. Den beredda lösningen ska dras upp ur injektionsflaskan och tillsättas i en infusionspåse med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning på sjukhuset.

Xerava tillhandahålls i förpackningar med 1 injektionsflaska eller multipelförpackningar med 12 kartonger som vardera innehåller 1 injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Tyskland

### Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

**Denna bipacksedel ändrades senast.**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

-----

**Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:**

Viktigt: Se produktresumén före förskrivningen.

Xerava måste beredas med vatten för injektionsvätska och sedan spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

Xerava får inte blandas med andra läkemedel. Om samma venkateter används för infusion av olika läkemedel i följd ska katetern sköljas före och efter infusion med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

Dosen ska beräknas utifrån patientens vikt; 1 mg/kg kroppsvikt.

***Anvisningar för beredning***

Aseptisk teknik måste användas vid förberedelsen av infusionslösningen. Varje injektionsflaska ska beredas med 5 ml vatten för injektioner, och snurras försiktigt tills pulvret har lösts upp helt och hållet. Undvik skakning eller snabba rörelser, då detta kan leda till skumbildning.

Efter beredningen ska Xerava vara en klar, blekgul till orangefärgad lösning. Lösningen ska inte användas om partiklar syns eller lösningen är grumlig.

### ***Förberedelse av infusionslösningen***

För att administreras måste den beredda lösningen spädas ytterligare med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Den beräknade volymen beredd lösning ska tillsättas i infusionspåsen till en målkonzentration om 0,3 mg/ml, inom intervallet 0,2 till 0,6 mg/ml. Se exempelberäkningar i tabell 1.

Vänd påsen försiktigt upp och ner för att blanda lösningen.

**Tabell 1 Exempelberäkningar för vikter från 40 kg till 200 kg<sup>1</sup>**

<b>Patientvikt (kg)</b>	<b>Total dos (mg)</b>	<b>Antal infektionsflaskor för beredning</b>	<b>Total volym som ska spädas (ml)</b>	<b>Infusionspåsens rekommenderade storlek</b>
40	40	1	4	100 ml
60	60	2	6	250 ml
80	80	2	8	250 ml
100	100	2	10	250 ml
150	150	3	15	500 ml
200	200	4	20	500 ml

<sup>1</sup> Den exakta dosen måste beräknas baserat på den specifika patientvikten.

För patienter som väger **≥ 40 kg–49 kg**:

Beräkna den nödvändiga volymen av den beredda lösningen baserat på patientens vikt och injicera den i en 100 ml infusionspåse.

För patienter som väger **50 kg–100 kg**:

Beräkna den nödvändiga volymen av den beredda lösningen baserat på patientens vikt och injicera den i en 250 ml infusionspåse.

För patienter som väger **> 100 kg**:

Beräkna den nödvändiga volymen av den beredda lösningen baserat på patientens vikt och injicera den i en 500 ml infusionspåse.

### ***Infusion***

Infusionslösningen ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar före administreringen. Färdigberedda och utspädda lösningar som innehåller synliga partiklar eller som är grumliga ska kasseras.

Efter spädningen administreras Xerava intravenöst under cirka 1 timme. Den rekommenderade doseringen av Xerava är 1 mg/kg var 12:e timme under 4 till 14 dagar.

Den färdigberedda och utspädda lösningen får endast administreras som en intravenös infusion. Den får inte administreras som en intravenös bolus.

Endast för engångsbruk, all oanvänd lösning ska kasseras.

## Bipacksedel: Information till patienten

### Xerava 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning eravacyklin

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Xerava är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Xerava
3. Hur du kommer att få Xerava
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Xerava ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Xerava är och vad det används för**

##### **Vad Xerava är**

Xerava är ett antibiotikum som innehåller den aktiva substansen eravacyklin. Det tillhör en grupp antibiotika som kallas ”tetracykliner”, som verkar genom att hindra tillväxten av vissa infektiösa bakterier.

##### **Vad Xerava används för**

Xerava används för att behandla vuxna med en komplicerad bukinfektion.

#### **2. Vad du behöver veta innan du får Xerava**

##### **Du får inte ta Xerava**

- om du är allergisk mot eravacyklin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),
- om du är allergisk mot några tetracyklinantibiotika (t.ex. minocyklin och doxycyklin) eftersom du också kan vara allergisk mot eravacyklin.

##### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Xerava om något av följande oroar dig:

##### Anafylaktiska reaktioner

Anafylaktiska (allergiska) reaktioner har rapporterats med andra tetracyklinantibiotika. Dessa kan utvecklas plötsligt och kan potentiellt vara livshotande. **Sök omedelbart läkarhjälp** om du misstänker att du får en anafylaktisk reaktion medan du får Xerava. Symtom att vara uppmärksam på är hudutslag, svullnad av ansiktet, att känna sig omtöcknad eller matt, trånghet i bröstet, andningssvårigheter, hjärtklappning, eller att förlora medvetandet (se även avsnitt 4).

##### Diarré

Tala med läkare eller sjuksköterska om du lider av diarré innan du får Xerava. Om du får diarré under eller efter behandlingen **ska du genast berätta det för läkaren**. Ta inga läkemedel för att behandla din diarré utan att först ha hört med din läkare (se även avsnitt 4).

#### Reaktioner vid infusionsstället

Xerava ges som en infusion (dropp) direkt i en ven. **Tala genast med läkare eller sjuksköterska** om du lägger märke till något av följande vid stället för infusionen, under eller efter behandlingen: rodnad av huden, hudutslag, inflammation, eller smärta eller ömhet.

#### Ny infektion

Även om Xerava bekämpar vissa bakterier, kan andra bakterier och svampar fortsätta att växa. Detta kallas ”överväxt” eller ”superinfektion”. Din läkare kommer att följa dig noga avseende alla nya infektioner eller avbryta behandlingen med Xerava och ge dig en annan behandling om så behövs.

#### Pankreatit

Allvarlig buk- och ryggsmärta med feber kan vara tecken på inflammation i bukspottkörteln (pankreas). Berätta för läkare eller sjuksköterska om du märker av någon av dessa biverkningar under din behandling med Xerava.

#### Leverproblem

Tala med läkare om du har leverproblem eller är överviktig, särskilt om du också tar itraconazol (ett läkemedel för behandling av svampinfektioner), ritonavir (ett läkemedel som används för att behandla virusinfektioner) eller klaritromycin (ett antibiotikum), eftersom läkaren kommer att kontrollera om du får några biverkningar.

### **Barn och ungdomar**

Detta läkemedel ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år eftersom det inte har studerats tillräckligt i dessa patientgrupper. Xerava får inte ges till barn under 8 år eftersom det kan ge bestående effekter på deras tänder såsom missfärgning.

### **Andra läkemedel och Xerava**

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel såsom rifampicin och klaritromycin (antibiotika), fenobarbital, karbamazepin och fenytoin (används för att behandla epilepsi), johannesört (ett växtbaserat läkemedel som används för att behandla depression och ångest/oro), itraconazol (ett läkemedel för behandling av svampinfektioner), ritonavir, atazanavir, lopinavir och sakvinavir (läkemedel som används för att behandla virusinfektioner), och cyklosporin (ett läkemedel som används för att hämma immunsystemet).

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du får detta läkemedel. Xerava rekommenderas inte för användning under graviditet eftersom det kan

- ge bestående fläckar på ditt ofödda barns tänder
- fördröja den naturliga skelettbildningen hos ditt ofödda barn.

Det är inte känt om Xerava passerar över i bröstmjölken. Långvarig användning av andra liknande antibiotiska läkemedel av ammande mödrar kan ge bestående fläckar på barnets tänder. Be din läkare om råd innan du ammar ditt barn.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Xerava kan komma att påverka din förmåga att framföra fordon eller använda maskiner på ett säkert sätt. Du ska inte framföra fordon eller använda maskiner om du känner dig yr, omtöcknad eller ostadig efter att du fått detta läkemedel.

### 3. Hur du kommer att få Xerava

Xerava kommer att ges av en läkare eller sjuksköterska.

Rekommenderad dos för vuxna baseras på kroppsvikten, och är 1 mg/kg var 12:e timme. Din läkare kan komma att öka din dos (1,5 mg/kg var 12:e timme) om du tar andra läkemedel såsom rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin eller johannesört.

Du kommer att få dosen genom dropp direkt i en ven (intravenöst) under cirka 1 timme.

En behandlingskur varar vanligtvis i 4 till 14 dagar. Din läkare kommer att besluta hur länge du bör behandlas.

#### Om du har fått för stor mängd av Xerava

Xerava kommer att ges på sjukhus av en läkare eller sjuksköterska. Det är därför inte troligt att du kommer att få för stor mängd. Informera din läkare eller sjuksköterska omedelbart om du oroar dig över att du kan ha fått för stor mängd av Xerava.

#### Om du missar en dos av Xerava

Xerava kommer att ges på sjukhus av en läkare eller sjuksköterska. Det är därför inte troligt att du kommer att missa en dos. Informera din läkare eller sjuksköterska omedelbart om du oroar dig över att du kan ha missat en dos.

### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

**Sök omedelbart läkarhjälp** om du misstänker att du har fått en anafylaktisk reaktion, eller utvecklar något av följande symtom, medan du får Xerava:

- Hudutslag
- Svullnad av ansiktet
- Känna sig omtöcknad eller matt
- Trånghet i bröstet
- Andningssvårigheter
- Hjärtklappning
- Förlora medvetandet

**Informera genast din läkare eller sjuksköterska** om du får diarré under eller efter behandlingen. Ta inga läkemedel för att behandla diarrén utan att först ha hört med din läkare.

#### Andra biverkningar kan innefatta följande:

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- Illamående
- Kräkningar
- Inflammation och smärta orsakad av blodproppar vid injektionsstället (tromboflebit)
- Inflammation i en ven som orsakar smärta och svullnad (flebit)
- Rodnad eller svullnad vid injektionsstället

**Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- Diarré
- Allergisk reaktion
- Inflammation i bukspottkörteln, som orsakar svår smärta i buken och ryggen (pankreatit)
- Hudutslag
- Yrsel
- Huvudvärk
- Ökad svettning
- Onormala blodprovresultat för levern

Berätta för läkare eller sjuksköterska om du har fått någon av dessa biverkningar.

#### Andra tetracyklinantibiotika

Andra biverkningar har rapporterats med andra tetracyklinantibiotika såsom minocyklin och doxycyklin. I dessa ingår känslighet för ljus, huvudvärk, synproblem eller onormala blodprov. Berätta för läkare eller sjuksköterska om du märker av någon av dessa under din behandling med Xerava.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet som anges i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Xerava ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskans etikett och kartong efter ”EXP” . Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Förvara injektionsflaskan i kartongen. Ljuskänsligt.

Efter att pulvret beretts till en lösning och späts ut till bruksfärdigt skick ska den ges till dig omedelbart. Om inte, kan den förvaras vid rumstemperatur och användas inom 12 timmar.

Efter beredningen ska Xerava vara en klar, blekgul till orangefärgad lösning. Lösningen ska inte användas om den verkar innehålla partiklar eller om lösningen är grumlig.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är eravacyclin. Varje injektionsflaska innehåller 100 mg eravacyclin.
- Övriga innehållsämnen är mannitol (E421), saltsyra (för pH-justering) och natriumhydroxid (för pH-justering).

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Xerava är en blekgul till mörkgul kaka i en 10 ml injektionsflaska av glas. Pulvret till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulvret till koncentrat) ska beredas i injektionsflaskan med 5 ml vatten för injektioner eller med 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Den beredda lösningen ska dras upp ur injektionsflaskan och tillsättas i en infusionspåse med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning på sjukhuset.



Xerava tillhandahålls i förpackningar med 1 injektionsflaska, 10 injektionsflaskor eller multipelförpackningar med 12 kartonger som vardera innehåller 1 injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Tyskland

### **Tillverkare**

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

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

**Denna bipacksedel ändrades senast.**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

**Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:**

Viktigt: Se produktresumén före förskrivningen.

Xerava måste beredas med vatten för injektionsvätska eller med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, och sedan spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

Xerava får inte blandas med andra läkemedel. Om samma venkateter används för infusion av olika läkemedel i följd ska katetern sköljas före och efter infusion med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

Dosen ska beräknas utifrån patientens vikt; 1 mg/kg kroppsvikt.

**Anvisningar för beredning**

Aseptisk teknik måste användas vid förberedelsen av infusionslösningen. Varje injektionsflaska ska beredas med 5 ml vatten för injektioner eller med 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, och snurras försiktigt tills pulvret har lösts upp helt och hållet. Undvik skakning eller snabba rörelser, då detta kan leda till skumbildning.

Efter beredningen ska Xerava vara en klar, blekgul till orangefärgad lösning. Lösningen ska inte användas om partiklar syns eller lösningen är grumlig.

### ***Förberedelse av infusionslösningen***

För att administreras måste den beredda lösningen spädas ytterligare med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. Den beräknade volymen beredd lösning ska tillsättas i infusionspåsen till en målkoncentration om 0,3 mg/ml, inom intervallet 0,2 till 0,6 mg/ml. Se exempelberäkningar i tabell 1.

Vänd påsen försiktigt upp och ner för att blanda lösningen.

**Tabell 1 Exempelberäkningar för vikter från 40 kg till 200 kg<sup>1</sup>**

<b>Patientvikt (kg)</b>	<b>Total dos (mg)</b>	<b>Antal infektionsflaskor för beredning</b>	<b>Total volym som ska spädas (ml)</b>	<b>Infusionspåsens rekommenderade storlek</b>
40	40	1	2	100 ml
60	60	1	3	250 ml
80	80	1	4	250 ml
100	100	1	5	250 ml
150	150	2	7,5	500 ml
200	200	2	10	500 ml

<sup>1</sup> Den exakta dosen måste beräknas baserat på den specifika patientvikten.

För patienter som väger **≥ 40 kg–49 kg**:

Beräkna den nödvändiga volymen av den beredda lösningen baserat på patientens vikt och injicera den i en 100 ml infusionspåse.

För patienter som väger **50 kg–100 kg**:

Beräkna den nödvändiga volymen av den beredda lösningen baserat på patientens vikt och injicera den i en 250 ml infusionspåse.

För patienter som väger **> 100 kg**:

Beräkna den nödvändiga volymen av den beredda lösningen baserat på patientens vikt och injicera den i en 500 ml infusionspåse.

### ***Infusion***

Infusionslösningen ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar före administreringen. Färdigberedda och utspädda lösningar som innehåller synliga partiklar eller som är grumliga ska kasseras.

Efter spädningen administreras Xerava intravenöst under cirka 1 timme. Den rekommenderade doseringen av Xerava är 1 mg/kg var 12:e timme under 4 till 14 dagar.

Den färdigberedda och utspädda lösningen får endast administreras som en intravenös infusion. Den får inte administreras som en intravenös bolus.

Endast för engångsbruk, all oanvänd lösning ska kasseras.