

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xerava 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 50 mg de eravaciclina.

Tras la reconstitución, cada mililitro contiene 10 mg de eravaciclina.
Después de la dilución adicional, 1 ml contiene 0,3 mg de eravaciclina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado).

Polvo compactado de color entre amarillo claro y amarillo oscuro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Xerava está indicado para el tratamiento de las infecciones intraabdominales complicadas (IIAc) en adultos (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Se deben tener en cuenta las directrices oficiales sobre el uso apropiado de los antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La pauta posológica recomendada es de 1 mg/kg de eravaciclina cada 12 horas en un periodo de 4 a 14 días.

Inductores potentes de la enzima CYP3A4

En pacientes tratados conjuntamente con inductores potentes de la enzima CYP3A4, la pauta posológica recomendada es de 1,5 mg/kg de eravaciclina cada 12 horas en un periodo de 4 a 14 días (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal ni en pacientes sometidos a hemodiálisis. La eravaciclina puede administrarse independientemente del momento de la hemodiálisis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática (ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xerava en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos. Xerava no se debe utilizar en niños menores de 8 años debido al cambio de color de los dientes (ver las secciones 4.4 y 4.6).

Forma de administración

Vía intravenosa.

Xerava se administra únicamente mediante perfusión intravenosa durante aproximadamente 1 hora (ver sección 4.4).

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Hipersensibilidad a los antibióticos del grupo de las tetraciclinas.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones anafilácticas

Se pueden producir reacciones de hipersensibilidad graves y, en ocasiones, mortales, que se han notificado con otros antibióticos del grupo de las tetraciclinas (ver sección 4.3). En caso de reacciones de hipersensibilidad, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con eravaciclina e instaurar las medidas de urgencia oportunas.

Diarrea asociada a *Clostridioides difficile*

Se han notificado colitis asociada a antibióticos y colitis pseudomembranosa con el uso de casi todos los antibióticos, cuya intensidad puede variar entre leve y potencialmente mortal. Es importante tener en cuenta este diagnóstico en los pacientes que presenten diarrea durante o después del tratamiento con eravaciclina (ver sección 4.8). En tales circunstancias, se debe considerar la interrupción del tratamiento con eravaciclina y la instauración de medidas sintomáticas junto con la administración del tratamiento específico para *Clostridioides difficile*. No deben administrarse medicamentos que inhiban el peristaltismo.

Reacciones en el lugar de perfusión

La eravaciclina se administra mediante perfusión intravenosa, con un tiempo de perfusión de aproximadamente 1 hora para minimizar el riesgo de reacciones en el lugar de perfusión. Se han observado eritema, dolor/dolor a la palpación, flebitis y tromboflebitis en el lugar de perfusión con eravaciclina intravenosa en ensayos clínicos (ver sección 4.8). En caso de reacciones graves, se debe interrumpir el tratamiento con eravaciclina hasta que se establezca un nuevo lugar de acceso intravenoso. Otras medidas para reducir la incidencia y la intensidad de las reacciones en el lugar de perfusión son la reducción de la velocidad de perfusión y/o de la concentración de eravaciclina.

Microorganismos no sensibles

El uso prolongado puede provocar un sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles, incluidos hongos. Si se produce una sobreinfección durante el tratamiento, puede ser necesario interrumpir el tratamiento. Se deben adoptar otras medidas adecuadas y se debe considerar un tratamiento antimicrobiano alternativo de acuerdo con las directrices terapéuticas existentes.

Pancreatitis

Se ha notificado pancreatitis con eravaciclina, que ha sido grave en algunos casos (ver sección 4.8). Si se sospecha pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con eravaciclina.

Población pediátrica

Xerava no se debe utilizar durante el desarrollo dental (durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo y en niños menores de 8 años), ya que puede causar un cambio de color permanente de los dientes (amarillo-gris-marrón) (ver las secciones 4.2 y 4.6).

Uso concomitante de inhibidores potentes de la enzima CYP3A4

Cabe esperar que los medicamentos inductores de la enzima CYP3A4 aumenten la velocidad y el grado de metabolismo de la eravaciclina. Los inductores de la CYP3A4 ejercen su efecto de forma dependiente del tiempo y pueden tardar al menos 2 semanas en alcanzar el efecto máximo tras su introducción. Por el contrario, al interrumpir el tratamiento, la inducción de la CYP3A4 puede tardar al menos 2 semanas en disminuir. Cabe esperar que la administración conjunta de un inductor potente de la CYP3A4 (como el fenobarbital, la rifampicina, la carbamazepina, la fenitoína o el hipérico) reduzca el efecto de la eravaciclina (ver las secciones 4.2 y 4.5).

Pacientes con insuficiencia hepática grave

La exposición puede aumentar en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Por consiguiente, en estos pacientes debe vigilarse la aparición de reacciones adversas (ver sección 4.8), especialmente si son obesos o reciben también tratamiento con inhibidores potentes de las enzimas CYP3A, en los que la exposición puede aumentar aún más (ver las secciones 4.5 y 5.2). En estos casos no se puede hacer ninguna recomendación posológica.

Limitaciones de los datos clínicos

En los ensayos clínicos de IIAC no había pacientes inmunodeprimidos y la mayoría de los pacientes (80 %) tenía puntuaciones APACHE II < 10 en el momento basal, el 5,4 % de los pacientes presentaba bacteriemia concomitante en el momento basal y el 34 % de los pacientes presentaba apendicitis complicada.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Posibilidad de que otros medicamentos afecten la farmacocinética de la eravaciclina

La administración concomitante de rifampicina, un inductor potente de las enzimas CYP3A4/3A5, alteró la farmacocinética de la eravaciclina, reduciendo la exposición aproximadamente en un 32 % y aumentando el aclaramiento aproximadamente en un 54 %. La dosis de eravaciclina debe aumentarse en un 50 % aproximadamente (1,5 mg/kg intravenosos cada 12 h) cuando se administre junto con rifampicina u otros inductores potentes de las enzimas CYP3A tales como el fenobarbital, la carbamazepina, la fenitoína y el hipérico (ver las secciones 4.2 y 4.4).

La administración concomitante de itraconazol, un inhibidor potente de las enzimas CYP3A, alteró la farmacocinética de la eravaciclina, aumentando la C_{max} aproximadamente en un 5 % y el AUC_{0-24} aproximadamente en un 23 % y disminuyendo el aclaramiento. No es probable que el aumento de la exposición tenga importancia clínica; por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis cuando se administra eravaciclina de forma conjunta con inhibidores de las enzimas CYP3A. Sin embargo, en los pacientes tratados con inhibidores potentes de las enzimas CYP3A (por ejemplo, ritonavir, itraconazol, claritromicina) que presentan una combinación de factores que pueden aumentar la exposición, tales como insuficiencia hepática grave u obesidad, debe vigilarse la aparición de reacciones adversas (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Se ha demostrado *in vitro* que la eravaciclina es un sustrato de los transportadores gp-P, OATP1B1 y OATP1B3. No puede descartarse una interacción farmacológica *in vivo*, y la administración conjunta de eravaciclina y otros medicamentos que inhiben estos transportadores (ejemplos de inhibidores de OATP1B1/3: atazanavir, ciclosporina, lopinavir y saquinavir) puede aumentar la concentración plasmática de eravaciclina.

Posibilidad de que la eravaciclina afecte la farmacocinética de otros medicamentos

In vitro, la eravaciclina y sus metabolitos no son inhibidores ni inductores de las enzimas CYP ni de las proteínas transportadoras (ver sección 5.2). Por consiguiente, es improbable que se produzcan interacciones con medicamentos que sean sustratos de estas enzimas o transportadores.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se dispone de datos limitados relativos al uso de la eravaciclina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el posible riesgo para el ser humano.

Al igual que otros antibióticos del grupo de las tetraciclinas, la eravaciclina puede inducir defectos dentales permanentes (cambios de color y defectos del esmalte) y un retraso en los procesos de osificación en fetos expuestos de forma intrauterina durante el segundo y el tercer trimestre debido a su acumulación en tejidos con un recambio elevado de calcio y a la formación de complejos de quelato de calcio (ver las secciones 4.4 y 5.3). No debe utilizarse Xerava durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con eravaciclina.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con eravaciclina.

Lactancia

Se desconoce si la eravaciclina y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los estudios realizados en animales han mostrado la excreción de eravaciclina y de sus metabolitos en la leche materna (ver sección 5.3).

El uso a largo plazo de otras tetraciclinas durante la lactancia puede producir una absorción significativa por el niño lactante, por lo que no se recomienda dicho uso debido al riesgo de cambio de color de los dientes y de retraso de los procesos de osificación del niño lactante.

Se debe tomar la decisión de continuar o interrumpir la lactancia o de continuar o interrumpir el tratamiento con Xerava teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos en el ser humano relativos al efecto de la eravaciclina en la fertilidad. La eravaciclina afectó al apareamiento y a la fertilidad en ratas macho con exposiciones clínicamente significativas (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de la eravaciclina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Puede aparecer mareo tras la administración de eravaciclina (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes en pacientes con IIAC tratados con eravaciclina (n = 576) fueron náuseas (3,0 %), vómitos, flebitis en el lugar de perfusión (1,9 % en ambos casos), flebitis (1,4 %), trombosis en el lugar de perfusión (0,9 %), diarrea (0,7 %), eritema en el lugar de punción vascular (0,5 %), hiperhidrosis, tromboflebitis, hipoestesia en el lugar de perfusión y cefalea (0,3 % en cada caso), que fueron por lo general de intensidad leve o moderada.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas identificadas con eravaciclina se presentan en la tabla 1. Las reacciones adversas se clasifican según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencias. Las categorías de frecuencia se establecen conforme a las siguientes convenciones: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan por orden descendente de gravedad.

Tabla 1 Tabla de reacciones adversas a la eravaciclina en ensayos clínicos

| Sistema de clasificación de órganos | Frecuentes | Poco frecuentes |
|---|--|---|
| Trastornos del sistema inmunológico | | Hipersensibilidad |
| Trastornos del sistema nervioso | | Mareo Cefalea |
| Trastornos vasculares | Tromboflebitis ^a Flebitis ^b | |
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas Vómitos | Pancreatitis Diarrea |
| Trastornos hepatobiliares | | Aspartato-aminotransferasa (AST) elevada Alanina-aminotransferasa (ALT) elevada Hiperbilirrubinemia |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Exantema Hiperhidrosis |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Reacción en el lugar de perfusión ^c | |

- La tromboflebitis incluye los términos preferentes tromboflebitis y trombosis en el lugar de perfusión.
- La flebitis comprende los términos preferentes flebitis, flebitis en el lugar de perfusión, flebitis superficial y flebitis en el lugar de inyección.
- La reacción en el lugar de perfusión comprende los términos preferentes eritema en el lugar de inyección, hipoestesia en el lugar de perfusión, eritema en el lugar de punción vascular y dolor en el lugar de punción vascular.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Reacciones en el lugar de perfusión

Se han notificado reacciones de leves a moderadas en el lugar de perfusión, tales como dolor o molestias, eritema e hinchazón o inflamación en el lugar de inyección, así como tromboflebitis superficial y/o flebitis, en pacientes tratados con eravaciclina. Las reacciones en el lugar de perfusión pueden atenuarse reduciendo la concentración o la velocidad de perfusión de la eravaciclina.

Efectos de clase de las tetraciclinas

Las reacciones adversas de clase de las tetraciclinas son fotosensibilidad, seudotumor cerebral y actividad antianabólica, que ha dado lugar a un aumento del nitrógeno ureico sanguíneo, azoemia, acidosis e hiperfosfatemia.

Diarrea

Las reacciones adversas de grupo de los antibióticos son colitis pseudomembranosa y sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles, incluidos hongos (ver sección 4.4). En los ensayos clínicos se produjo diarrea relacionada con el tratamiento en el 0,7 % de los pacientes; todos los casos fueron de intensidad leve.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En ensayos en los que se administró hasta 3 mg/kg de eravaciclina a voluntarios sanos, se ha observado que dosis superiores a la recomendada producen una tasa más alta de náuseas y vómitos.

En caso de sospecha de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con Xerava y vigilar al paciente en busca de reacciones adversas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, tetraciclinas, código ATC: J01AA13.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la eravaciclina implica la interrupción de la síntesis de proteínas bacterianas al unirse a la subunidad ribosómica 30S e impedir así la incorporación de residuos de aminoácidos a las cadenas peptídicas en elongación.

Las sustituciones C-7 y C-9 de la eravaciclina no están presentes en ninguna tetraciclina natural o semisintética, y el patrón de sustitución confiere actividades microbiológicas tales como la conservación de potencia *in vitro* frente a cepas grampositivas y gramnegativas que expresan mecanismos de resistencia específicos de las tetraciclinas (es decir, eflujo mediado por tet(A), tet(B) y tet(K); protección ribosómica codificada por tet(M) y tet(Q)). La eravaciclina no es sustrato de la bomba MepA en *Staphylococcus aureus*, que se ha descrito como un mecanismo de resistencia a la tigeciclina. La eravaciclina tampoco se ve afectada por las enzimas inactivadoras o modificadoras de los aminoglucósidos.

Mecanismo de resistencia

Se ha observado resistencia a la eravaciclina en microorganismos *Enterococcus* portadores de mutaciones en rpsJ. No existe resistencia cruzada basada en el microorganismo diana entre la eravaciclina y otros grupos de antibióticos, tales como quinolonas, penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos.

Otros mecanismos de resistencia bacteriana que podrían afectar potencialmente a la eravaciclina están asociados a un eflujo de multirresistencia (MR) intrínseco inespecífico aumentado.

Valores críticos de las pruebas de sensibilidad

Los valores críticos de concentración inhibidora mínima (CIM) establecidos por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) para la eravaciclina son:

Tabla 2 Valores críticos de la concentración inhibidora mínima de eravaciclina para diferentes patógenos

| Patógeno | Valores críticos de CIM (µg/ml) | |
|-------------------------------|---------------------------------|------------------|
| | Sensible (S ≤) | Resistente (R >) |
| <i>Escherichia coli</i> | 0,5 | 0,5 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 0,25 | 0,25 |
| <i>Enterococcus spp.</i> | 0,125 | 0,125 |
| <i>Streptococcus viridans</i> | 0,125 | 0,125 |

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Se ha demostrado que el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) dividida por la concentración inhibidora mínima (CIM) de la eravaciclina es el mejor factor predictivo de la eficacia *in vitro* utilizando exposiciones en estado estacionario en el ser humano en un quimiostato, lo cual se ha confirmado *in vivo* en modelos animales de infección.

Eficacia clínica frente a patógenos específicos

Se ha demostrado en ensayos clínicos la eficacia frente a los patógenos indicados para IIAC que eran sensibles a la eravaciclina *in vitro*:

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

Actividad antibacteriana frente a otros patógenos relevantes

Los datos *in vitro* indican que el siguiente patógeno no es sensible a la eravaciclina:

- *Pseudomonas aeruginosa*

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Xerava en uno o más subgrupos de la población pediátrica en las IIAC (ver sección 4.2 para información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La eravaciclina se administra por vía intravenosa, por lo que tiene una biodisponibilidad del 100 %.

En la tabla 3 se presentan las medias de los parámetros farmacocinéticos de la eravaciclina después de perfusiones intravenosas únicas y múltiples (60 min) de 1 mg/kg administradas a adultos sanos cada 12 horas.

Tabla 3 Media (%CV) de los parámetros farmacocinéticos plasmáticos de la eravaciclina tras las perfusiones intravenosas de dosis únicas y múltiples a adultos sanos

| Administración de eravaciclina | | Parámetros farmacocinéticos Media aritmética (%CV) | | | |
|--|--------|---|--------------------------------------|---|-------------------------|
| | | C _{max} (ng/ml) | t _{max} ^a (h) | AUC ₀₋₁₂ ^b (ng*h/ml) | t _{1/2} (h) |
| 1,0 mg/kg intravenosos cada 12 horas (n = 6) | Día 1 | 2125 (15) | 1,0 (1,0-1,0) | 4305 (14) | 9 (21) |
| | Día 10 | 1825 (16) | 1,0 (1,0-1,0) | 6309 (15) | 39 (32) |

^a Se presenta la media (intervalo).

^b AUC del día 1 = AUC₀₋₁₂ después de la primera dosis y AUC del día 10 = AUC₀₋₁₂ en estado estacionario

Distribución

In vitro, la unión de la eravaciclina a las proteínas plasmáticas humanas aumenta al aumentar las concentraciones, con un 79 %, un 86 % y un 90 % (unida) con concentraciones de 0,1, 1 y 10 µg/ml, respectivamente. El volumen de distribución medio (%CV) en estado estacionario en voluntarios normales sanos que recibieron 1 mg/kg cada 12 h es de aproximadamente 321 l (6,35), que es mayor que el agua corporal total.

Biotransformación

La eravaciclina inalterada es el principal componente relacionado con el medicamento en el plasma humano y la orina humana. La eravaciclina se metaboliza principalmente por oxidación del anillo de pirrolidina mediada por CYP3A4 y FMO a TP-6208 y por epimerización química en C-4 a TP-498. Otros metabolitos menores se forman por glucuronidación, oxidación e hidrólisis. TP-6208 y TP-498 no se consideran compuestos farmacológicamente activos.

La eravaciclina es un sustrato de los transportadores gp-P, OATP1B1 y OATP1B3, pero no de BCRP.

Eliminación

La eravaciclina se excreta en la orina y en las heces. El aclaramiento renal y la excreción biliar e intestinal directa representan aproximadamente el 35 % y el 48 % del aclaramiento corporal total tras la administración de una dosis intravenosa única de 60 mg de ¹⁴C-eravaciclina, respectivamente.

Linealidad/No linealidad

La C_{max} y el AUC de la eravaciclina en adultos sanos aumentan de forma aproximadamente proporcional a la dosis. Tras la administración intravenosa de 1 mg/kg cada 12 horas se produce una acumulación de aproximadamente el 45 %.

Dentro del intervalo de dosis intravenosas múltiples de eravaciclina estudiadas clínicamente, los parámetros farmacocinéticos AUC y C_{max} muestran linealidad, pero con el aumento de la dosis el aumento del AUC y de la C_{max} es ligeramente menos que proporcional a la dosis.

Posibilidad de interacciones farmacológicas

La eravaciclina y sus metabolitos no son inhibidores de las enzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4 *in vitro*. La eravaciclina y los metabolitos TP-498 y TP-6208 no son inductores de las enzimas CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

La eravaciclina y los metabolitos TP-498 y TP-6208 no son inhibidores de los transportadores BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 o MATE2-K. Los metabolitos TP-498 y TP-6208 no son inhibidores de la gp-P *in vitro*.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La media geométrica de mínimos cuadrados de la C_{\max} de la eravaciclina aumentó un 8,8 % en los sujetos con insuficiencia renal terminal en comparación con los sujetos sanos, con un IC del 90 % de -19,4, 45,2. La media geométrica de mínimos cuadrados del $AUC_{0-\infty}$ de la eravaciclina disminuyó un 4,0 % en los sujetos con insuficiencia renal terminal en comparación con los sujetos sanos, con un IC del 90 % de -14,0, 12,3.

Insuficiencia hepática

La media geométrica de la C_{\max} de la eravaciclina aumentó en un 13,9 %, un 16,3 % y un 19,7 % en los sujetos con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh), moderada (clase B de Child-Pugh) y grave (clase C de Child-Pugh), respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. La media geométrica del $AUC_{0-\infty}$ de la eravaciclina aumentó un 22,9 %, un 37,9 % y un 110,3 % en los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos.

Sexo

En un análisis farmacocinético poblacional de la eravaciclina no se observaron diferencias clínicamente significativas en el AUC de la eravaciclina en función del sexo.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

En un análisis farmacocinético poblacional de la eravaciclina no se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de la eravaciclina con respecto a la edad.

Peso corporal

En un análisis farmacocinético poblacional se demostró que la disposición de la eravaciclina (aclaramiento y volumen) dependía del peso corporal. Sin embargo, la diferencia resultante en la exposición a la eravaciclina en términos de AUC no justifica realizar ajustes de la dosis en el intervalo de peso estudiado. No se dispone de datos de pacientes que pesen más de 137 kg. No se ha estudiado la posible influencia de la obesidad grave en la exposición a la eravaciclina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad de dosis repetidas en ratas, perros y monos se observaron depleción y atrofia linfoides de los ganglios linfáticos, el bazo y el timo, disminución de los eritrocitos, los reticulocitos, los leucocitos y las plaquetas (perros y monos), en asociación con hipocelularidad de la médula ósea, y reacciones adversas gastrointestinales (perros y monos) con eravaciclina. Estos hallazgos fueron reversibles o parcialmente reversibles durante periodos de recuperación de 3 a 7 semanas.

Se observó un cambio del color de los huesos (en ausencia de hallazgos histológicos), que no fue totalmente reversible durante periodos de recuperación de hasta 7 semanas, en ratas y monos después de 13 semanas de administración.

La administración intravenosa de dosis altas de eravaciclina se ha asociado a respuestas cutáneas (tales como urticaria, rascado, hinchazón y/o eritema cutáneo) en estudios en ratas y perros.

En estudios de fertilidad en ratas macho, la eravaciclina administrada en dosis aproximadamente 5 veces mayores que la exposición clínica (basada en el AUC) dio lugar a un número significativamente menor de gestaciones. Estos hallazgos fueron reversibles tras un periodo de recuperación de 70 días (10 semanas), equivalente a un ciclo espermatogénico en la rata. También se observaron hallazgos en los órganos reproductores masculinos de ratas en los estudios de toxicidad de dosis repetidas durante 14 días o 13 semanas con exposiciones más de 10 o 5 veces mayores que la exposición clínica basada en el AUC. Las observaciones consistieron en degeneración de los túbulos seminíferos, oligospermia y residuos celulares en los epidídimos, retención de espermátides en los túbulos seminíferos, aumento de la retención de cabezas de espermátides en las células de Sertoli,

vacuolización de las células de Sertoli y disminución del número de espermatozoides. No se observaron efectos adversos sobre el apareamiento o la fertilidad en ratas hembra.

En estudios embriofetales, no se observaron efectos adversos en ratas con exposiciones equivalentes a la exposición clínica ni en conejos con exposiciones 1,9 veces mayores que la exposición clínica (basada en el AUC) en ratas y conejos, respectivamente. Dosis más de 2 o 4 veces mayores que la exposición clínica (basada en el AUC) se asociaron a toxicidad materna (observaciones clínicas y disminución del aumento de peso corporal y del consumo de alimentos), así como a una reducción del peso corporal fetal y a retrasos en la osificación esquelética en ambas especies y a abortos en los conejos.

Los estudios realizados en animales indican que la eravaciclina atraviesa la placenta y se encuentra presente en el plasma fetal. La eravaciclina (y sus metabolitos) se excreta en la leche de ratas lactantes.

La eravaciclina no es genotóxica. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con eravaciclina.

Xerava tiene el potencial para ser muy persistente en los sedimentos de agua dulce.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol (E421)

Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)

Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

3 años

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso tras la reconstitución en el vial durante 1 hora a 25 °C.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso tras la dilución durante 72 horas a 2 °C -8 °C, y durante 12 horas a 25 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa de inmediato, el periodo y las condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y, en circunstancias normales, no superarán las 72 horas a 2 °C -8 °C, a no ser que el método de reconstitución/dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Conservar el vial en el embalaje para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio de tipo I de 10 ml con tapón de goma de clorobutilo y cápsula de cierre de aluminio.

Tamaños de envase: 1 vial y envases múltiples con 12 viales (12 envases de 1).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Precauciones generales

Cada vial es válido para un solo uso.

Se debe seguir una técnica aséptica para preparar la solución para perfusión.

Instrucciones para la reconstitución

El contenido del número necesario de viales debe reconstituirse con 5 ml de agua para preparaciones inyectables y debe removerse suavemente hasta que el polvo se haya disuelto por completo. Debe evitarse la agitación o un movimiento rápido, ya que esto puede causar la formación de espuma.

Xerava reconstituido debe ser una solución transparente de color entre amarillo claro y naranja. No debe utilizarse la solución si se observan partículas sólidas o la solución está turbia.

Preparación de la solución para perfusión

Para la administración, la solución reconstituida debe diluirse de nuevo con una solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio. El volumen calculado de la solución reconstituida debe añadirse a la bolsa de perfusión hasta una concentración objetivo de 0,3 mg/ml, dentro de un intervalo de 0,2 a 0,6 mg/ml. En la tabla 4 se presentan ejemplos del cálculo.

Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución.

Tabla 4 Ejemplos de cálculos para pesos comprendidos entre 40 kg y 200 kg¹

| Peso del paciente (kg) | Dosis total (mg) | Número de viales necesarios para la reconstitución | Volumen total para diluir (ml) | Tamaño recomendado de la bolsa de perfusión |
|------------------------|------------------|--|--------------------------------|---|
| 40 | 40 | 1 | 4 | 100 ml |
| 60 | 60 | 2 | 6 | 250 ml |
| 80 | 80 | 2 | 8 | 250 ml |
| 100 | 100 | 2 | 10 | 250 ml |
| 150 | 150 | 3 | 15 | 500 ml |
| 200 | 200 | 4 | 20 | 500 ml |

¹ La dosis exacta debe calcularse en función del peso específico del paciente.

Para pacientes que pesen **entre ≥ 40 kg y 49 kg:**

Calcular el volumen necesario de solución reconstituida en función del peso del paciente e inyectarlo en una bolsa de perfusión de 100 ml.

Para pacientes que pesen **entre 50 kg y 100 kg:**

Calcular el volumen necesario de solución reconstituida en función del peso del paciente e inyectarlo en una bolsa de perfusión de 250 ml.

Para pacientes que pesen **> 100 kg:**

Calcular el volumen necesario de solución reconstituida en función del peso del paciente e inyectarlo en una bolsa de perfusión de 500 ml.

Perfusión

Se debe inspeccionar visualmente la solución lista para usar para descartar la presencia de partículas sólidas antes de la administración.

Se deben desechar las soluciones reconstituidas y diluidas que contengan partículas sólidas visibles o que tengan un aspecto turbio.

Tras la dilución, Xerava se administra por vía intravenosa durante aproximadamente 1 hora.

La solución reconstituida y diluida debe administrarse únicamente en perfusión intravenosa. No debe administrarse en forma de bolo intravenoso.

Si se utiliza la misma vía intravenosa para la perfusión secuencial de varios medicamentos diferentes, la vía debe lavarse antes y después de la perfusión con una solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20/septiembre/2018
Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xerava 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 100 mg de eravaciclina.

Tras la reconstitución, cada mililitro contiene 20 mg de eravaciclina.
Después de la dilución adicional, 1 ml contiene 0,6 mg de eravaciclina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado).

Polvo compactado de color entre amarillo claro y amarillo oscuro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Xerava está indicado para el tratamiento de las infecciones intraabdominales complicadas (IIAc) en adultos (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Se deben tener en cuenta las directrices oficiales sobre el uso apropiado de los antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La pauta posológica recomendada es de 1 mg/kg de eravaciclina cada 12 horas en un periodo de 4 a 14 días.

Inductores potentes de la enzima CYP3A4

En pacientes tratados conjuntamente con inductores potentes de la enzima CYP3A4, la pauta posológica recomendada es de 1,5 mg/kg de eravaciclina cada 12 horas en un periodo de 4 a 14 días (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal ni en pacientes sometidos a hemodiálisis. La eravaciclina puede administrarse independientemente del momento de la hemodiálisis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática (ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xerava en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos. Xerava no se debe utilizar en niños menores de 8 años debido al cambio de color de los dientes (ver las secciones 4.4 y 4.6).

Forma de administración

Vía intravenosa.

Xerava se administra únicamente mediante perfusión intravenosa durante aproximadamente 1 hora (ver sección 4.4).

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Hipersensibilidad a los antibióticos del grupo de las tetraciclinas.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones anafilácticas

Se pueden producir reacciones de hipersensibilidad graves y, en ocasiones, mortales, que se han notificado con otros antibióticos del grupo de las tetraciclinas (ver sección 4.3). En caso de reacciones de hipersensibilidad, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con eravaciclina e instaurar las medidas de urgencia oportunas.

Diarrea asociada a *Clostridioides difficile*

Se han notificado colitis asociada a antibióticos y colitis pseudomembranosa con el uso de casi todos los antibióticos, cuya intensidad puede variar entre leve y potencialmente mortal. Es importante tener en cuenta este diagnóstico en los pacientes que presenten diarrea durante o después del tratamiento con eravaciclina (ver sección 4.8). En tales circunstancias, se debe considerar la interrupción del tratamiento con eravaciclina y la instauración de medidas sintomáticas junto con la administración del tratamiento específico para *Clostridioides difficile*. No deben administrarse medicamentos que inhiban el peristaltismo.

Reacciones en el lugar de perfusión

La eravaciclina se administra mediante perfusión intravenosa, con un tiempo de perfusión de aproximadamente 1 hora para minimizar el riesgo de reacciones en el lugar de perfusión. Se han observado eritema, dolor/dolor a la palpación, flebitis y tromboflebitis en el lugar de perfusión con eravaciclina intravenosa en ensayos clínicos (ver sección 4.8). En caso de reacciones graves, se debe interrumpir el tratamiento con eravaciclina hasta que se establezca un nuevo lugar de acceso intravenoso. Otras medidas para reducir la incidencia y la intensidad de las reacciones en el lugar de perfusión son la reducción de la velocidad de perfusión y/o de la concentración de eravaciclina.

Microorganismos no sensibles

El uso prolongado puede provocar un sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles, incluidos hongos. Si se produce una sobreinfección durante el tratamiento, puede ser necesario interrumpir el tratamiento. Se deben adoptar otras medidas adecuadas y se debe considerar un tratamiento antimicrobiano alternativo de acuerdo con las directrices terapéuticas existentes.

Pancreatitis

Se ha notificado pancreatitis con eravaciclina, que ha sido grave en algunos casos (ver sección 4.8). Si se sospecha pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con eravaciclina.

Población pediátrica

Xerava no se debe utilizar durante el desarrollo dental (durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo y en niños menores de 8 años), ya que puede causar un cambio de color permanente de los dientes (amarillo-gris-marrón) (ver las secciones 4.2 y 4.6).

Uso concomitante de inhibidores potentes de la enzima CYP3A4

Cabe esperar que los medicamentos inductores de la enzima CYP3A4 aumenten la velocidad y el grado de metabolismo de la eravaciclina. Los inductores de la CYP3A4 ejercen su efecto de forma dependiente del tiempo y pueden tardar al menos 2 semanas en alcanzar el efecto máximo tras su introducción. Por el contrario, al interrumpir el tratamiento, la inducción de la CYP3A4 puede tardar al menos 2 semanas en disminuir. Cabe esperar que la administración conjunta de un inductor potente de la CYP3A4 (como el fenobarbital, la rifampicina, la carbamazepina, la fenitoína o el hipérico) reduzca el efecto de la eravaciclina (ver las secciones 4.2 y 4.5).

Pacientes con insuficiencia hepática grave

La exposición puede aumentar en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Por consiguiente, en estos pacientes debe vigilarse la aparición de reacciones adversas (ver sección 4.8), especialmente si son obesos o reciben también tratamiento con inhibidores potentes de las enzimas CYP3A, en los que la exposición puede aumentar aún más (ver las secciones 4.5 y 5.2). En estos casos no se puede hacer ninguna recomendación posológica.

Limitaciones de los datos clínicos

En los ensayos clínicos de IIAC no había pacientes inmunodeprimidos y la mayoría de los pacientes (80 %) tenía puntuaciones APACHE II < 10 en el momento basal, el 5,4 % de los pacientes presentaba bacteriemia concomitante en el momento basal y el 34 % de los pacientes presentaba apendicitis complicada.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Posibilidad de que otros medicamentos afecten la farmacocinética de la eravaciclina

La administración concomitante de rifampicina, un inductor potente de las enzimas CYP3A4/3A5, alteró la farmacocinética de la eravaciclina, reduciendo la exposición aproximadamente en un 32 % y aumentando el aclaramiento aproximadamente en un 54 %. La dosis de eravaciclina debe aumentarse en un 50 % aproximadamente (1,5 mg/kg intravenosos cada 12 h) cuando se administre junto con rifampicina u otros inductores potentes de las enzimas CYP3A tales como el fenobarbital, la carbamazepina, la fenitoína y el hipérico (ver las secciones 4.2 y 4.4).

La administración concomitante de itraconazol, un inhibidor potente de las enzimas CYP3A, alteró la farmacocinética de la eravaciclina, aumentando la C_{max} aproximadamente en un 5 % y el AUC_{0-24} aproximadamente en un 23 % y disminuyendo el aclaramiento. No es probable que el aumento de la exposición tenga importancia clínica; por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis cuando se administra eravaciclina de forma conjunta con inhibidores de las enzimas CYP3A. Sin embargo, en los pacientes tratados con inhibidores potentes de las enzimas CYP3A (por ejemplo, ritonavir, itraconazol, claritromicina) que presentan una combinación de factores que pueden aumentar la exposición, tales como insuficiencia hepática grave u obesidad, debe vigilarse la aparición de reacciones adversas (ver las secciones 4.4 y 4.8).

Se ha demostrado *in vitro* que la eravaciclina es un sustrato de los transportadores gp-P, OATP1B1 y OATP1B3. No puede descartarse una interacción farmacológica *in vivo*, y la administración conjunta de eravaciclina y otros medicamentos que inhiben estos transportadores (ejemplos de inhibidores de OATP1B1/3: atazanavir, ciclosporina, lopinavir y saquinavir) puede aumentar la concentración plasmática de eravaciclina.

Posibilidad de que la eravaciclina afecte la farmacocinética de otros medicamentos

In vitro, la eravaciclina y sus metabolitos no son inhibidores ni inductores de las enzimas CYP ni de las proteínas transportadoras (ver sección 5.2). Por consiguiente, es improbable que se produzcan interacciones con medicamentos que sean sustratos de estas enzimas o transportadores.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se dispone de datos limitados relativos al uso de la eravaciclina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el posible riesgo para el ser humano.

Al igual que otros antibióticos del grupo de las tetraciclinas, la eravaciclina puede inducir defectos dentales permanentes (cambios de color y defectos del esmalte) y un retraso en los procesos de osificación en fetos expuestos de forma intrauterina durante el segundo y el tercer trimestre debido a su acumulación en tejidos con un recambio elevado de calcio y a la formación de complejos de quelato de calcio (ver las secciones 4.4 y 5.3). No debe utilizarse Xerava durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con eravaciclina.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con eravaciclina.

Lactancia

Se desconoce si la eravaciclina y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los estudios realizados en animales han mostrado la excreción de eravaciclina y de sus metabolitos en la leche materna (ver sección 5.3).

El uso a largo plazo de otras tetraciclinas durante la lactancia puede producir una absorción significativa por el niño lactante, por lo que no se recomienda dicho uso debido al riesgo de cambio de color de los dientes y de retraso de los procesos de osificación del niño lactante.

Se debe tomar la decisión de continuar o interrumpir la lactancia o de continuar o interrumpir el tratamiento con Xerava teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos en el ser humano relativos al efecto de la eravaciclina en la fertilidad. La eravaciclina afectó al apareamiento y a la fertilidad en ratas macho con exposiciones clínicamente significativas (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de la eravaciclina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Puede aparecer mareo tras la administración de eravaciclina (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes en pacientes con IIAC tratados con eravaciclina (n = 576) fueron náuseas (3,0 %), vómitos, flebitis en el lugar de perfusión (1,9 % en ambos casos), flebitis (1,4 %), trombosis en el lugar de perfusión (0,9 %), diarrea (0,7 %), eritema en el lugar de punción vascular (0,5 %), hiperhidrosis, tromboflebitis, hipoestesia en el lugar de perfusión y cefalea (0,3 % en cada caso), que fueron por lo general de intensidad leve o moderada.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas identificadas con eravaciclina se presentan en la tabla 1. Las reacciones adversas se clasifican según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencias. Las categorías de frecuencia se establecen conforme a las siguientes convenciones: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan por orden descendente de gravedad.

Tabla 1 Tabla de reacciones adversas a la eravaciclina en ensayos clínicos

| Sistema de clasificación de órganos | Frecuentes | Poco frecuentes |
|---|--|---|
| Trastornos del sistema inmunológico | | Hipersensibilidad |
| Trastornos del sistema nervioso | | Mareo Cefalea |
| Trastornos vasculares | Tromboflebitis ^a Flebitis ^b | |
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas Vómitos | Pancreatitis Diarrea |
| Trastornos hepatobiliares | | Aspartato-aminotransferasa (AST) elevada Alanina-aminotransferasa (ALT) elevada Hiperbilirrubinemia |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Exantema Hiperhidrosis |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Reacción en el lugar de perfusión ^c | |

- La tromboflebitis incluye los términos preferentes tromboflebitis y trombosis en el lugar de perfusión.
- La flebitis comprende los términos preferentes flebitis, flebitis en el lugar de perfusión, flebitis superficial y flebitis en el lugar de inyección.
- La reacción en el lugar de perfusión comprende los términos preferentes eritema en el lugar de inyección, hipoestesia en el lugar de perfusión, eritema en el lugar de punción vascular y dolor en el lugar de punción vascular.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Reacciones en el lugar de perfusión

Se han notificado reacciones de leves a moderadas en el lugar de perfusión, tales como dolor o molestias, eritema e hinchazón o inflamación en el lugar de inyección, así como tromboflebitis superficial y/o flebitis, en pacientes tratados con eravaciclina. Las reacciones en el lugar de perfusión pueden atenuarse reduciendo la concentración o la velocidad de perfusión de la eravaciclina.

Efectos de clase de las tetraciclinas

Las reacciones adversas de clase de las tetraciclinas son fotosensibilidad, seudotumor cerebral y actividad antianabólica, que ha dado lugar a un aumento del nitrógeno ureico sanguíneo, azoemia, acidosis e hiperfosfatemia.

Diarrea

Las reacciones adversas de grupo de los antibióticos son colitis pseudomembranosa y sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles, incluidos hongos (ver sección 4.4). En los ensayos clínicos se produjo diarrea relacionada con el tratamiento en el 0,7 % de los pacientes; todos los casos fueron de intensidad leve.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En ensayos en los que se administró hasta 3 mg/kg de eravaciclina a voluntarios sanos, se ha observado que dosis superiores a la recomendada producen una tasa más alta de náuseas y vómitos.

En caso de sospecha de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con Xerava y vigilar al paciente en busca de reacciones adversas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, tetraciclinas, código ATC: J01AA13.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la eravaciclina implica la interrupción de la síntesis de proteínas bacterianas al unirse a la subunidad ribosómica 30S e impedir así la incorporación de residuos de aminoácidos a las cadenas peptídicas en elongación.

Las sustituciones C-7 y C-9 de la eravaciclina no están presentes en ninguna tetraciclina natural o semisintética, y el patrón de sustitución confiere actividades microbiológicas tales como la conservación de potencia *in vitro* frente a cepas grampositivas y gramnegativas que expresan mecanismos de resistencia específicos de las tetraciclinas (es decir, eflujo mediado por tet(A), tet(B) y tet(K); protección ribosómica codificada por tet(M) y tet(Q)). La eravaciclina no es sustrato de la bomba MepA en *Staphylococcus aureus*, que se ha descrito como un mecanismo de resistencia a la tigeciclina. La eravaciclina tampoco se ve afectada por las enzimas inactivadoras o modificadoras de los aminoglucósidos.

Mecanismo de resistencia

Se ha observado resistencia a la eravaciclina en microorganismos *Enterococcus* portadores de mutaciones en rpsJ. No existe resistencia cruzada basada en el microorganismo diana entre la eravaciclina y otros grupos de antibióticos, tales como quinolonas, penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos.

Otros mecanismos de resistencia bacteriana que podrían afectar potencialmente a la eravaciclina están asociados a un eflujo de multirresistencia (MR) intrínseco inespecífico aumentado.

Valores críticos de las pruebas de sensibilidad

Los valores críticos de concentración inhibidora mínima (CIM) establecidos por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) para la eravaciclina son:

Tabla 2 Valores críticos de la concentración inhibidora mínima de eravaciclina para diferentes patógenos

| Patógeno | Valores críticos de CIM (µg/ml) | |
|-------------------------------|---------------------------------|------------------|
| | Sensible (S ≤) | Resistente (R >) |
| <i>Escherichia coli</i> | 0,5 | 0,5 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 0,25 | 0,25 |
| <i>Enterococcus spp.</i> | 0,125 | 0,125 |
| <i>Streptococcus viridans</i> | 0,125 | 0,125 |

Relación farmacocinética/farmacodinámica

Se ha demostrado que el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) dividida por la concentración inhibidora mínima (CIM) de la eravaciclina es el mejor factor predictivo de la eficacia *in vitro* utilizando exposiciones en estado estacionario en el ser humano en un quimiostato, lo cual se ha confirmado *in vivo* en modelos animales de infección.

Eficacia clínica frente a patógenos específicos

Se ha demostrado en ensayos clínicos la eficacia frente a los patógenos indicados para IIAC que eran sensibles a la eravaciclina *in vitro*:

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

Actividad antibacteriana frente a otros patógenos relevantes

Los datos *in vitro* indican que el siguiente patógeno no es sensible a la eravaciclina:

- *Pseudomonas aeruginosa*

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Xerava en uno o más subgrupos de la población pediátrica en las IIAC (ver sección 4.2 para información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La eravaciclina se administra por vía intravenosa, por lo que tiene una biodisponibilidad del 100 %.

En la tabla 3 se presentan las medias de los parámetros farmacocinéticos de la eravaciclina después de perfusiones intravenosas únicas y múltiples (60 min) de 1 mg/kg administradas a adultos sanos cada 12 horas.

Tabla 3 Media (%CV) de los parámetros farmacocinéticos plasmáticos de la eravaciclina tras las perfusiones intravenosa de dosis únicas y múltiples a adultos sanos

| Administración de eravaciclina | | Parámetros farmacocinéticos Media aritmética (%CV) | | | |
|--|--------|---|--------------------------------------|---|-------------------------|
| | | C _{max} (ng/ml) | t _{max} ^a (h) | AUC ₀₋₁₂ ^b (ng*h/ml) | t _{1/2} (h) |
| 1,0 mg/kg intravenosos cada 12 horas (n = 6) | Día 1 | 2125 (15) | 1,0 (1,0-1,0) | 4305 (14) | 9 (21) |
| | Día 10 | 1825 (16) | 1,0 (1,0-1,0) | 6309 (15) | 39 (32) |

^a Se presenta la media (intervalo).

^b AUC del día 1 = AUC₀₋₁₂ después de la primera dosis y AUC del día 10 = AUC₀₋₁₂ en estado estacionario

Distribución

In vitro, la unión de la eravaciclina a las proteínas plasmáticas humanas aumenta al aumentar las concentraciones, con un 79 %, un 86 % y un 90 % (unida) con concentraciones de 0,1, 1 y 10 µg/ml, respectivamente. El volumen de distribución medio (%CV) en estado estacionario en voluntarios normales sanos que recibieron 1 mg/kg cada 12 h es de aproximadamente 321 l (6,35), que es mayor que el agua corporal total.

Biotransformación

La eravaciclina inalterada es el principal componente relacionado con el medicamento en el plasma humano y la orina humana. La eravaciclina se metaboliza principalmente por oxidación del anillo de pirrolidina mediada por CYP3A4 y FMO a TP-6208 y por epimerización química en C-4 a TP-498. Otros metabolitos menores se forman por glucuronidación, oxidación e hidrólisis. TP-6208 y TP-498 no se consideran compuestos farmacológicamente activos.

La eravaciclina es un sustrato de los transportadores gp-P, OATP1B1 y OATP1B3, pero no de BCRP.

Eliminación

La eravaciclina se excreta en la orina y en las heces. El aclaramiento renal y la excreción biliar e intestinal directa representan aproximadamente el 35 % y el 48 % del aclaramiento corporal total tras la administración de una dosis intravenosa única de 60 mg de ¹⁴C-eravaciclina, respectivamente.

Linealidad/No linealidad

La C_{max} y el AUC de la eravaciclina en adultos sanos aumentan de forma aproximadamente proporcional a la dosis. Tras la administración intravenosa de 1 mg/kg cada 12 horas se produce una acumulación de aproximadamente el 45 %.

Dentro del intervalo de dosis intravenosas múltiples de eravaciclina estudiadas clínicamente, los parámetros farmacocinéticos AUC y C_{max} muestran linealidad, pero con el aumento de la dosis el aumento del AUC y de la C_{max} es ligeramente menos que proporcional a la dosis.

Posibilidad de interacciones farmacológicas

La eravaciclina y sus metabolitos no son inhibidores de las enzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4 *in vitro*. La eravaciclina y los metabolitos TP-498 y TP-6208 no son inductores de las enzimas CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

La eravaciclina y los metabolitos TP-498 y TP-6208 no son inhibidores de los transportadores BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 o MATE2-K. Los metabolitos TP-498 y TP-6208 no son inhibidores de la gp-P *in vitro*.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La media geométrica de mínimos cuadrados de la C_{\max} de la eravaciclina aumentó un 8,8 % en los sujetos con insuficiencia renal terminal en comparación con los sujetos sanos, con un IC del 90 % de -19,4, 45,2. La media geométrica de mínimos cuadrados del $AUC_{0-\infty}$ de la eravaciclina disminuyó un 4,0 % en los sujetos con insuficiencia renal terminal en comparación con los sujetos sanos, con un IC del 90 % de -14,0, 12,3.

Insuficiencia hepática

La media geométrica de la C_{\max} de la eravaciclina aumentó en un 13,9 %, un 16,3 % y un 19,7 % en los sujetos con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh), moderada (clase B de Child-Pugh) y grave (clase C de Child-Pugh), respectivamente, en comparación con los sujetos sanos. La media geométrica del $AUC_{0-\infty}$ de la eravaciclina aumentó un 22,9 %, un 37,9 % y un 110,3 % en los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con los sujetos sanos.

Sexo

En un análisis farmacocinético poblacional de la eravaciclina no se observaron diferencias clínicamente significativas en el AUC de la eravaciclina en función del sexo.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

En un análisis farmacocinético poblacional de la eravaciclina no se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de la eravaciclina con respecto a la edad.

Peso corporal

En un análisis farmacocinético poblacional se demostró que la disposición de la eravaciclina (aclaramiento y volumen) dependía del peso corporal. Sin embargo, la diferencia resultante en la exposición a la eravaciclina en términos de AUC no justifica realizar ajustes de la dosis en el intervalo de peso estudiado. No se dispone de datos de pacientes que pesen más de 137 kg. No se ha estudiado la posible influencia de la obesidad grave en la exposición a la eravaciclina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad de dosis repetidas en ratas, perros y monos se observaron depleción y atrofia linfoides de los ganglios linfáticos, el bazo y el timo, disminución de los eritrocitos, los reticulocitos, los leucocitos y las plaquetas (perros y monos), en asociación con hipocelularidad de la médula ósea, y reacciones adversas gastrointestinales (perros y monos) con eravaciclina. Estos hallazgos fueron reversibles o parcialmente reversibles durante periodos de recuperación de 3 a 7 semanas.

Se observó un cambio del color de los huesos (en ausencia de hallazgos histológicos), que no fue totalmente reversible durante periodos de recuperación de hasta 7 semanas, en ratas y monos después de 13 semanas de administración.

La administración intravenosa de dosis altas de eravaciclina se ha asociado a respuestas cutáneas (tales como urticaria, rascado, hinchazón y/o eritema cutáneo) en estudios en ratas y perros.

En estudios de fertilidad en ratas macho, la eravaciclina administrada en dosis aproximadamente 5 veces mayores que la exposición clínica (basada en el AUC) dio lugar a un número significativamente menor de gestaciones. Estos hallazgos fueron reversibles tras un periodo de recuperación de 70 días (10 semanas), equivalente a un ciclo espermatogénico en la rata. También se observaron hallazgos en los órganos reproductores masculinos de ratas en los estudios de toxicidad de dosis repetidas durante 14 días o 13 semanas con exposiciones más de 10 o 5 veces mayores que la exposición clínica basada en el AUC. Las observaciones consistieron en degeneración de los túbulos seminíferos, oligospermia y residuos celulares en los epidídimos, retención de espermátides en los túbulos seminíferos, aumento de la retención de cabezas de espermátides en las células de Sertoli,

vacuolización de las células de Sertoli y disminución del número de espermatozoides. No se observaron efectos adversos sobre el apareamiento o la fertilidad en ratas hembra.

En estudios embriofetales, no se observaron efectos adversos en ratas con exposiciones equivalentes a la exposición clínica ni en conejos con exposiciones 1,9 veces mayores que la exposición clínica (basada en el AUC) en ratas y conejos, respectivamente. Dosis más de 2 o 4 veces mayores que la exposición clínica (basada en el AUC) se asociaron a toxicidad materna (observaciones clínicas y disminución del aumento de peso corporal y del consumo de alimentos), así como a una reducción del peso corporal fetal y a retrasos en la osificación esquelética en ambas especies y a abortos en los conejos.

Los estudios realizados en animales indican que la eravaciclina atraviesa la placenta y se encuentra presente en el plasma fetal. La eravaciclina (y sus metabolitos) se excreta en la leche de ratas lactantes.

La eravaciclina no es genotóxica. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con eravaciclina.

Xerava tiene el potencial para ser muy persistente en los sedimentos de agua dulce.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol (E421)

Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)

Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

3 años

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso tras la reconstitución en el vial durante 1 hora a 25 °C.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso tras la dilución durante 72 horas a 2 °C -8 °C, y durante 12 horas a 25 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa de inmediato, el periodo y las condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y, en circunstancias normales, no superarán las 72 horas a 2 °C -8 °C, a no ser que el método de reconstitución/dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Conservar el vial en el embalaje para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio de tipo I de 10 ml con tapón de goma de butilo y cápsula de cierre de aluminio.

Tamaños de envase: 1 vial, 10 viales y envases múltiples con 12 viales (12 envases de 1).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Precauciones generales

Cada vial es válido para un solo uso.

Se debe seguir una técnica aséptica para preparar la solución para perfusión.

Instrucciones para la reconstitución

El contenido del número necesario de viales debe reconstituirse con 5 ml de agua para preparaciones inyectables o con 5 ml de solución de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio para preparaciones inyectables y debe removerse suavemente hasta que el polvo se haya disuelto por completo. Debe evitarse la agitación o un movimiento rápido, ya que esto puede causar la formación de espuma.

Xerava reconstituido debe ser una solución transparente de color entre amarillo claro y naranja. No debe utilizarse la solución si se observan partículas sólidas o la solución está turbia.

Preparación de la solución para perfusión

Para la administración, la solución reconstituida debe diluirse de nuevo con una solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio. El volumen calculado de la solución reconstituida debe añadirse a la bolsa de perfusión hasta una concentración objetivo de 0,3 mg/ml, dentro de un intervalo de 0,2 a 0,6 mg/ml. En la tabla 4 se presentan ejemplos del cálculo.

Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución.

Tabla 4 Ejemplos de cálculos para pesos comprendidos entre 40 kg y 200 kg¹

| Peso del paciente (kg) | Dosis total (mg) | Número de viales necesarios para la reconstitución | Volumen total para diluir (ml) | Tamaño recomendado de la bolsa de perfusión |
|-------------------------------|-------------------------|---|---------------------------------------|--|
| 40 | 40 | 1 | 2 | 100 ml |
| 60 | 60 | 1 | 3 | 250 ml |
| 80 | 80 | 1 | 4 | 250 ml |
| 100 | 100 | 1 | 5 | 250 ml |
| 150 | 150 | 2 | 7,5 | 500 ml |
| 200 | 200 | 2 | 10 | 500 ml |

¹ La dosis exacta debe calcularse en función del peso específico del paciente.

Para pacientes que pesen **entre ≥ 40 kg y 49 kg:**

Calcular el volumen necesario de solución reconstituida en función del peso del paciente e inyectarlo en una bolsa de perfusión de 100 ml.

Para pacientes que pesen **entre 50 kg y 100 kg:**

Calcular el volumen necesario de solución reconstituida en función del peso del paciente e inyectarlo en una bolsa de perfusión de 250 ml.

Para pacientes que pesen **> 100 kg:**

Calcular el volumen necesario de solución reconstituida en función del peso del paciente e inyectarlo en una bolsa de perfusión de 500 ml.

Perfusión

Se debe inspeccionar visualmente la solución lista para usar para descartar la presencia de partículas sólidas antes de la administración.

Se deben desechar las soluciones reconstituidas y diluidas que contengan partículas sólidas visibles o que tengan un aspecto turbio.

Tras la dilución, Xerava se administra por vía intravenosa durante aproximadamente 1 hora.

La solución reconstituida y diluida debe administrarse únicamente en perfusión intravenosa. No debe administrarse en forma de bolo intravenoso.

Si se utiliza la misma vía intravenosa para la perfusión secuencial de varios medicamentos diferentes, la vía debe lavarse antes y después de la perfusión con una solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20/septiembre/2018
Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Xerava 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

PAION Netherlands B.V.
Vogt 21
6422 RK Heerlen
Países Bajos

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemania

Xerava 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil

beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN: 1 VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xerava 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
eravaciclina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 50 mg de eravaciclina.
Tras la reconstitución, 1 mililitro contiene 10 mg de eravaciclina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

manitol (E421), hidróxido de sodio, ácido clorhídrico.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
vía intravenosa tras reconstitución y dilución

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. Conservar el vial en el embalaje para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1312/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN: ENVASE MÚLTIPLE, CON BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xerava 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
eravaciclina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 50 mg de eravaciclina.
Tras la reconstitución, 1 mililitro contiene 10 mg de eravaciclina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

manitol (E421), hidróxido de sodio, ácido clorhídrico.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión
Envase múltiple: 12 (12 x 1) viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
vía intravenosa tras reconstitución y dilución

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. Conservar el vial en el embalaje interior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1312/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE INTERIOR: ENVASE MÚLTIPLE, SIN BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xerava 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
eravaciclina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 50 mg de eravaciclina.
Tras la reconstitución, 1 mililitro contiene 10 mg de eravaciclina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

manitol (E421), hidróxido de sodio, ácido clorhídrico.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión
1 vial. Forma parte de un envase múltiple, no se puede vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
vía intravenosa tras reconstitución y dilución

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. Conservar el vial en el embalaje para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1312/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Xerava 50 mg polvo para concentrado
eravaciclina
IV tras la reconstitución y dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN: 1 VIAL, 10 VIALES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xerava 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
eravaciclina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 100 mg de eravaciclina.
Tras la reconstitución, 1 mililitro contiene 20 mg de eravaciclina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

manitol (E421), hidróxido de sodio, ácido clorhídrico.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión
1 vial
10 viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
vía intravenosa tras reconstitución y dilución

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. Conservar el vial en el embalaje para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1312/003 1 vial
EU/1/18/1312/005 10 viales

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN: ENVASE MÚLTIPLE, CON BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xerava 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
eravaciclina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 100 mg de eravaciclina.
Tras la reconstitución, 1 mililitro contiene 20 mg de eravaciclina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

manitol (E421), hidróxido de sodio, ácido clorhídrico.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión
Envase múltiple: 12 (12 x 1) viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
vía intravenosa tras reconstitución y dilución

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. Conservar el vial en el embalaje interior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1312/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE INTERIOR: ENVASE MÚLTIPLE, SIN BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xerava 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
eravaciclina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 100 mg de eravaciclina.
Tras la reconstitución, 1 mililitro contiene 20 mg de eravaciclina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

manitol (E421), hidróxido de sodio, ácido clorhídrico.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión
1 vial. Forma parte de un envase múltiple, no se puede vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
vía intravenosa tras reconstitución y dilución

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. Conservar el vial en el embalaje para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1312/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Xerava 100 mg polvo para concentrado
Eravaciclina
IV tras la reconstitución y dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Xerava 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión eravaciclina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a recibir este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Xerava y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Xerava
3. Cómo se le administrará Xerava
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Xerava
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Xerava y para qué se utiliza

Qué es Xerava

Xerava es un antibiótico que contiene el principio activo eravaciclina. Perteneciente a un grupo de antibióticos llamados «tetraciclinas» que actúan deteniendo el crecimiento de determinadas bacterias infecciosas.

Para qué se utiliza Xerava

Xerava se utiliza para tratar a adultos que tienen una infección complicada en el abdomen.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Xerava

No debe recibir Xerava

- si es alérgico a la eravaciclina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si es alérgico a algún antibiótico del grupo de las tetraciclinas (p. ej., minociclina y doxiciclina), ya que también puede ser alérgico a la eravaciclina.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a recibir Xerava si le preocupa algo de lo siguiente:

Reacciones anafilácticas

Se han notificado reacciones anafilácticas (alérgicas) con otros antibióticos del grupo de las tetraciclinas. Estas reacciones pueden aparecer de repente y ser potencialmente mortales. **Acuda urgentemente a un médico** si sospecha que sufre una reacción anafiláctica durante el tratamiento con Xerava. Los síntomas que hay que vigilar son erupción cutánea, hinchazón de la cara, sensación de

mareo o desmayo, opresión en el pecho, dificultad para respirar, latidos del corazón rápidos o pérdida del conocimiento (ver también sección 4).

Diarrea

Consulte a su médico o enfermero si padece diarrea antes de recibir Xerava. Si presenta diarrea durante o después del tratamiento, **informe a su médico inmediatamente**. No tome ningún medicamento para tratar la diarrea sin consultar antes a su médico (ver también sección 4).

Reacciones en el lugar de perfusión

Xerava se administra mediante perfusión (goteo) directamente en una vena. **Informe a su médico o enfermero** si nota cualquiera de los siguientes efectos en el lugar de perfusión durante o después del tratamiento: enrojecimiento de la piel, erupción cutánea, inflamación y dolor o dolor a la palpación.

Infección nueva

Aunque Xerava combate determinadas bacterias, pueden seguir creciendo otras bacterias y hongos. Esto se denomina «sobrecrecimiento» o «sobreinfección». Su médico le vigilará estrechamente en busca de cualquier nueva infección o interrumpirá el tratamiento con Xerava y le administrará otro tratamiento en caso necesario.

Pancreatitis

El dolor intenso en el abdomen y en la espalda con fiebre puede ser signo de inflamación del páncreas. Informe a su médico o enfermero si nota alguno de estos efectos adversos durante el tratamiento con Xerava.

Problemas hepáticos

Informe a su médico si tiene problemas hepáticos o sobrepeso, especialmente si también está tomando itraconazol (un medicamento que se utiliza para tratar las infecciones por hongos), ritonavir (un medicamento que se utiliza para tratar las infecciones víricas) o claritromicina (un antibiótico), ya que su médico le vigilará para detectar posibles efectos adversos.

Niños y adolescentes

Este medicamento no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años, ya que no se ha estudiado suficientemente en estas poblaciones. Xerava no se debe utilizar en niños menores de 8 años, ya que puede afectar a los dientes de forma permanente con un cambio de color.

Otros medicamentos y Xerava

Informe a su médico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento tal como rifampicina y claritromicina (antibióticos), fenobarbital, carbamazepina y fenitoína (utilizados para tratar la epilepsia), hipérico (un medicamento a base de plantas que se utiliza para tratar la depresión y la ansiedad), itraconazol (un medicamento que se usa para tratar las infecciones por hongos), ritonavir, atazanavir, lopinavir y saquinavir (medicamentos que se utilizan para las tratar infecciones víricas) y ciclosporina (un medicamento que se utiliza para deprimir el sistema inmunitario).

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de recibir este medicamento. Xerava no está recomendado durante el embarazo, ya que puede:

- teñir de forma permanente los dientes del feto;
- retrasar la formación natural de los huesos del feto.

No se sabe si Xerava pasa a la leche materna. El uso a largo plazo de otros antibióticos similares por madres lactantes puede teñir los dientes del niño de forma permanente. Consulte a su médico antes de dar el pecho a su hijo.

Conducción y uso de máquinas

Xerava puede afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas. No conduzca ni utilice máquinas si se siente mareado, aturdido o inestable después de recibir este medicamento.

3. Cómo se le administrará Xerava

Su médico o enfermero le administrará Xerava.

La dosis recomendada para adultos depende del peso corporal y es de 1 mg/kg cada 12 horas. Su médico podría aumentar la dosis (1,5 mg/kg cada 12 horas) si usted está tomando otros medicamentos tales como rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína o hipérico.

Se le administrará mediante goteo directamente en una vena (por vía intravenosa) durante aproximadamente 1 hora.

Un ciclo de tratamiento suele durar de 4 a 14 días. Su médico decidirá durante cuánto tiempo debe recibir el tratamiento.

Si recibe más Xerava del que debe

Un médico o enfermero le administrará Xerava en un hospital. Por consiguiente, es improbable que reciba una cantidad excesiva. Informe inmediatamente a su médico o enfermero si le preocupa que pueda haber recibido una cantidad excesiva de Xerava.

Si olvidó una dosis de Xerava

Un médico o enfermero le administrará Xerava en un hospital. Por consiguiente, es improbable que olvide una dosis. Informe inmediatamente a su médico o enfermero si le preocupa que pueda haber olvidado una dosis.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Acuda urgentemente a un médico si sospecha que sufre una reacción anafiláctica o presenta cualquiera de los siguientes síntomas durante el tratamiento con Xerava:

- erupción cutánea
- hinchazón de la cara
- sensación de mareo o desmayo
- opresión en el pecho
- dificultad para respirar
- latidos del corazón rápidos
- pérdida del conocimiento

Informe a su médico o enfermero inmediatamente si presenta diarrea durante o después del tratamiento. No tome ningún medicamento para tratar la diarrea sin consultar antes a su médico.

Otros efectos adversos pueden ser:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- náuseas
- vómitos

- inflamación y dolor causados por coágulos de sangre en el lugar de inyección (tromboflebitis)
- inflamación de una vena que causa dolor e hinchazón (flebitis)
- enrojecimiento o hinchazón en el lugar de inyección

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- diarrea
- reacción alérgica
- inflamación del páncreas, que causa dolor intenso en el abdomen o en la espalda (pancreatitis)
- erupción cutánea
- mareo
- dolor de cabeza
- aumento de la sudoración
- resultados anómalos de las pruebas hepáticas en los análisis de sangre

Informe a su médico o enfermero si presenta alguno de estos efectos adversos.

Otros antibióticos del grupo de las tetraciclinas

Se han notificado otros efectos adversos con otras tetraciclinas, como la minociclina y la doxiciclina. Entre ellos se encuentran sensibilidad a la luz, dolor de cabeza, problemas de visión o anomalías en los análisis de sangre. Informe a su médico o enfermero si nota alguno de estos efectos adversos durante el tratamiento con Xerava.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Xerava

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial después de «EXP» y en la caja después de «CAD». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C-8 °C). Conservar el vial en el embalaje para protegerlo de la luz.

Una vez que el polvo se haya reconstituido y diluido y esté listo para su uso, debe administrarse inmediatamente. En caso contrario, puede conservarse a temperatura ambiente y utilizarse en un plazo de 12 horas.

Xerava reconstituido debe ser una solución transparente de color entre amarillo claro y naranja. No debe utilizarse la solución si parece contener partículas sólidas o está turbia.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Xerava

- El principio activo es la eravaciclina. Cada vial contiene 50 mg de eravaciclina.
- Los demás componentes son manitol (E421), ácido clorhídrico (para ajuste del pH) e hidróxido de sodio (para ajuste del pH).

Aspecto del producto y contenido del envase

Xerava es un polvo compactado de color entre amarillo claro y amarillo oscuro en un vial de vidrio de 10 ml. El polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado) se reconstituirá en el vial con 5 ml de agua para preparaciones inyectables. La solución reconstituida se extraerá del vial y se añadirá a una bolsa de perfusión de solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio en el hospital.

Xerava está disponible en envases que contienen 1 vial o en envases múltiples que contienen 12 cajas, cada una con 1 vial.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemania

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Importante: Antes de recetar este medicamento, consulte la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto.

Xerava debe reconstituirse con agua para preparaciones inyectables y diluirse posteriormente con una solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio.

Xerava no debe mezclarse con otros medicamentos. Si se utiliza la misma vía intravenosa para la perfusión secuencial de diferentes medicamentos, la vía debe lavarse antes y después de la perfusión con una solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio.

La dosis debe calcularse en función del peso del paciente: 1 mg/kg de peso corporal.

Instrucciones para la reconstitución

Se debe seguir una técnica aséptica para preparar la solución para perfusión. Cada vial se debe reconstituir con 5 ml de agua para preparaciones inyectables y removerse suavemente hasta que el polvo se haya disuelto por completo. Se debe evitar la agitación o un movimiento rápido, ya que esto puede causar la formación de espuma.

Xerava reconstituido debe ser una solución transparente de color entre amarillo claro y naranja. No debe utilizarse la solución si contiene partículas sólidas o está turbia.

Preparación de la solución para perfusión

Para la administración, la solución reconstituida debe diluirse de nuevo con una solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio. El volumen calculado de la solución reconstituida debe añadirse a la bolsa de perfusión hasta una concentración objetivo de 0,3 mg/ml, dentro de un intervalo de 0,2 a 0,6 mg/ml. En la tabla 1 se presentan ejemplos del cálculo.

Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución.

Tabla 1: Ejemplos de cálculos para pesos comprendidos entre 40 kg y 200 kg¹

| Peso del paciente (kg) | Dosis total (mg) | Número de viales para reconstituir | Volumen total para diluir (ml) | Tamaño recomendado de la bolsa de perfusión |
|-------------------------------|-------------------------|---|---------------------------------------|--|
| 40 | 40 | 1 | 4 | 100 ml |
| 60 | 60 | 2 | 6 | 250 ml |
| 80 | 80 | 2 | 8 | 250 ml |
| 100 | 100 | 2 | 10 | 250 ml |
| 150 | 150 | 3 | 15 | 500 ml |
| 200 | 200 | 4 | 20 | 500 ml |

¹ La dosis exacta debe calcularse en función del peso específico del paciente.

Para pacientes que pesen **entre ≥ 40 kg y 49 kg:**

Calcular el volumen necesario de solución reconstituida en función del peso del paciente e inyectarlo en una bolsa de perfusión de 100 ml.

Para pacientes que pesen **entre 50 kg y 100 kg:**

Calcular el volumen necesario de solución reconstituida en función del peso del paciente e inyectarlo en una bolsa de perfusión de 250 ml.

Para pacientes que pesen **> 100 kg:**

Calcular el volumen necesario de solución reconstituida en función del peso del paciente e inyectarlo en una bolsa de perfusión de 500 ml.

Perfusión

Se debe inspeccionar visualmente la solución para perfusión para descartar la presencia de partículas sólidas antes de la administración.

Se deben desechar las soluciones reconstituidas y diluidas que contengan partículas sólidas visibles o que tengan un aspecto turbio.

Tras la dilución, Xerava se administra por vía intravenosa durante aproximadamente 1 hora. La pauta posológica recomendada de Xerava es de 1 mg/kg cada 12 horas en un periodo de 4 a 14 días.

La solución reconstituida y diluida debe administrarse únicamente en perfusión intravenosa. No debe administrarse en forma de bolo intravenoso.

Para un solo uso; la solución no utilizada debe desecharse.

Prospecto: información para el paciente

Xerava 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión eravaciclina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a recibir este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Xerava y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Xerava
3. Cómo se le administrará Xerava
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Xerava
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Xerava y para qué se utiliza

Qué es Xerava

Xerava es un antibiótico que contiene el principio activo eravaciclina. Perteneciente a un grupo de antibióticos llamados «tetraciclinas» que actúan deteniendo el crecimiento de determinadas bacterias infecciosas.

Para qué se utiliza Xerava

Xerava se utiliza para tratar a adultos que tienen una infección complicada en el abdomen.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Xerava

No debe recibir Xerava

- si es alérgico a la eravaciclina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si es alérgico a algún antibiótico del grupo de las tetraciclinas (p. ej., minociclina y doxiciclina), ya que también puede ser alérgico a la eravaciclina.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a recibir Xerava si le preocupa algo de lo siguiente:

Reacciones anafilácticas

Se han notificado reacciones anafilácticas (alérgicas) con otros antibióticos del grupo de las tetraciclinas. Estas reacciones pueden aparecer de repente y ser potencialmente mortales. **Acuda urgentemente a un médico** si sospecha que sufre una reacción anafiláctica durante el tratamiento con Xerava. Los síntomas que hay que vigilar son erupción cutánea, hinchazón de la cara, sensación de

mareo o desmayo, opresión en el pecho, dificultad para respirar, latidos del corazón rápidos o pérdida del conocimiento (ver también sección 4).

Diarrea

Consulte a su médico o enfermero si padece diarrea antes de recibir Xerava. Si presenta diarrea durante o después del tratamiento, **informe a su médico inmediatamente**. No tome ningún medicamento para tratar la diarrea sin consultar antes a su médico (ver también sección 4).

Reacciones en el lugar de perfusión

Xerava se administra mediante perfusión (goteo) directamente en una vena. **Informe a su médico o enfermero** si nota cualquiera de los siguientes efectos en el lugar de perfusión durante o después del tratamiento: enrojecimiento de la piel, erupción cutánea, inflamación y dolor o dolor a la palpación.

Infección nueva

Aunque Xerava combate determinadas bacterias, pueden seguir creciendo otras bacterias y hongos. Esto se denomina «sobrecrecimiento» o «sobreinfección». Su médico le vigilará estrechamente en busca de cualquier nueva infección o interrumpirá el tratamiento con Xerava y le administrará otro tratamiento en caso necesario.

Pancreatitis

El dolor intenso en el abdomen y en la espalda con fiebre puede ser signo de inflamación del páncreas. Informe a su médico o enfermero si nota alguno de estos efectos adversos durante el tratamiento con Xerava.

Problemas hepáticos

Informe a su médico si tiene problemas hepáticos o sobrepeso, especialmente si también está tomando itraconazol (un medicamento que se utiliza para tratar las infecciones por hongos), ritonavir (un medicamento que se utiliza para tratar las infecciones víricas) o claritromicina (un antibiótico), ya que su médico le vigilará para detectar posibles efectos adversos.

Niños y adolescentes

Este medicamento no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años, ya que no se ha estudiado suficientemente en estas poblaciones. Xerava no se debe utilizar en niños menores de 8 años, ya que puede afectar a los dientes de forma permanente con un cambio de color.

Otros medicamentos y Xerava

Informe a su médico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento tal como rifampicina y claritromicina (antibióticos), fenobarbital, carbamazepina y fenitoína (utilizados para tratar la epilepsia), hipérico (un medicamento a base de plantas que se utiliza para tratar la depresión y la ansiedad), itraconazol (un medicamento que se usa para tratar las infecciones por hongos), ritonavir, atazanavir, lopinavir y saquinavir (medicamentos que se utilizan para las tratar infecciones víricas) y ciclosporina (un medicamento que se utiliza para deprimir el sistema inmunitario).

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de recibir este medicamento. Xerava no está recomendado durante el embarazo, ya que puede:

- teñir de forma permanente los dientes del feto;
- retrasar la formación natural de los huesos del feto.

No se sabe si Xerava pasa a la leche materna. El uso a largo plazo de otros antibióticos similares por madres lactantes puede teñir los dientes del niño de forma permanente. Consulte a su médico antes de dar el pecho a su hijo.

Conducción y uso de máquinas

Xerava puede afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas. No conduzca ni utilice máquinas si se siente mareado, aturdido o inestable después de recibir este medicamento.

3. Cómo se le administrará Xerava

Su médico o enfermero le administrará Xerava.

La dosis recomendada para adultos depende del peso corporal y es de 1 mg/kg cada 12 horas. Su médico podría aumentar la dosis (1,5 mg/kg cada 12 horas) si usted está tomando otros medicamentos tales como rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína o hipérico.

Se le administrará mediante goteo directamente en una vena (por vía intravenosa) durante aproximadamente 1 hora.

Un ciclo de tratamiento suele durar de 4 a 14 días. Su médico decidirá durante cuánto tiempo debe recibir el tratamiento.

Si recibe más Xerava del que debe

Un médico o enfermero le administrará Xerava en un hospital. Por consiguiente, es improbable que reciba una cantidad excesiva. Informe inmediatamente a su médico o enfermero si le preocupa que pueda haber recibido una cantidad excesiva de Xerava.

Si olvidó una dosis de Xerava

Un médico o enfermero le administrará Xerava en un hospital. Por consiguiente, es improbable que olvide una dosis. Informe inmediatamente a su médico o enfermero si le preocupa que pueda haber olvidado una dosis.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Acuda urgentemente a un médico si sospecha que sufre una reacción anafiláctica o presenta cualquiera de los siguientes síntomas durante el tratamiento con Xerava:

- erupción cutánea
- hinchazón de la cara
- sensación de mareo o desmayo
- opresión en el pecho
- dificultad para respirar
- latidos del corazón rápidos
- pérdida del conocimiento

Informe a su médico o enfermero inmediatamente si presenta diarrea durante o después del tratamiento. No tome ningún medicamento para tratar la diarrea sin consultar antes a su médico.

Otros efectos adversos pueden ser:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- náuseas
- vómitos

- inflamación y dolor causados por coágulos de sangre en el lugar de inyección (tromboflebitis)
- inflamación de una vena que causa dolor e hinchazón (flebitis)
- enrojecimiento o hinchazón en el lugar de inyección

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- diarrea
- reacción alérgica
- inflamación del páncreas, que causa dolor intenso en el abdomen o en la espalda (pancreatitis)
- erupción cutánea
- mareo
- dolor de cabeza
- aumento de la sudoración
- resultados anómalos de las pruebas hepáticas en los análisis de sangre

Informe a su médico o enfermero si presenta alguno de estos efectos adversos.

Otros antibióticos del grupo de las tetraciclinas

Se han notificado otros efectos adversos con otras tetraciclinas, como la minociclina y la doxiciclina. Entre ellos se encuentran sensibilidad a la luz, dolor de cabeza, problemas de visión o anomalías en los análisis de sangre. Informe a su médico o enfermero si nota alguno de estos efectos adversos durante el tratamiento con Xerava.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Xerava

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial después de «EXP» y en la caja después de «CAD». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C-8 °C). Conservar el vial en el embalaje para protegerlo de la luz.

Una vez que el polvo se haya reconstituido y diluido y esté listo para su uso, debe administrarse inmediatamente. En caso contrario, puede conservarse a temperatura ambiente y utilizarse en un plazo de 12 horas.

Xerava reconstituido debe ser una solución transparente de color entre amarillo claro y naranja. No debe utilizarse la solución si parece contener partículas sólidas o está turbia.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Xerava

- El principio activo es la eravaciclina. Cada vial contiene 100 mg de eravaciclina.
- Los demás componentes son manitol (E421), ácido clorhídrico (para ajuste del pH) e hidróxido de sodio (para ajuste del pH).

Aspecto del producto y contenido del envase

Xerava es un polvo compactado de color entre amarillo claro y amarillo oscuro en un vial de vidrio de 10 ml. El polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado) se reconstituirá en el vial con 5 ml de agua o con 5 ml de solución de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio para preparaciones inyectables. La solución reconstituida se extraerá del vial y se añadirá a una bolsa de perfusión de solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio en el hospital.

Xerava está disponible en envases que contienen 1 vial, 10 viales o en envases múltiples que contienen 12 cajas, cada una con 1 vial.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemania

Responsable de la fabricación

PAION Netherlands B.V.
Vogt 21
6422 RK Heerlen
Países Bajos

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Importante: Antes de recetar este medicamento, consulte la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto.

Xerava debe reconstituirse con agua para preparaciones inyectables o con de solución de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio para preparaciones inyectables y diluirse posteriormente con una solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio.

Xerava no debe mezclarse con otros medicamentos. Si se utiliza la misma vía intravenosa para la perfusión secuencial de diferentes medicamentos, la vía debe lavarse antes y después de la perfusión con una solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio.

La dosis debe calcularse en función del peso del paciente: 1 mg/kg de peso corporal.

Instrucciones para la reconstitución

Se debe seguir una técnica aséptica para preparar la solución para perfusión. Cada vial se debe reconstituir con 5 ml de agua para preparaciones inyectables o con 5 ml de solución de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio para preparaciones inyectables y removerse suavemente hasta que el polvo se haya disuelto por completo. Se debe evitar la agitación o un movimiento rápido, ya que esto puede causar la formación de espuma.

Xerava reconstituido debe ser una solución transparente de color entre amarillo claro y naranja. No debe utilizarse la solución si contiene partículas sólidas o está turbia.

Preparación de la solución para perfusión

Para la administración, la solución reconstituida debe diluirse de nuevo con una solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio. El volumen calculado de la solución reconstituida debe añadirse a la bolsa de perfusión hasta una concentración objetivo de 0,3 mg/ml, dentro de un intervalo de 0,2 a 0,6 mg/ml. En la tabla 1 se presentan ejemplos del cálculo.

Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución.

Tabla 1: Ejemplos de cálculos para pesos comprendidos entre 40 kg y 200 kg¹

| Peso del paciente (kg) | Dosis total (mg) | Número de viales para reconstituir | Volumen total para diluir (ml) | Tamaño recomendado de la bolsa de perfusión |
|-------------------------------|-------------------------|---|---------------------------------------|--|
| 40 | 40 | 1 | 2 | 100 ml |
| 60 | 60 | 1 | 3 | 250 ml |
| 80 | 80 | 1 | 4 | 250 ml |
| 100 | 100 | 1 | 5 | 250 ml |
| 150 | 150 | 2 | 7,5 | 500 ml |
| 200 | 200 | 2 | 10 | 500 ml |

¹ La dosis exacta debe calcularse en función del peso específico del paciente.

Para pacientes que pesen **entre ≥ 40 kg y 49 kg:**

Calcular el volumen necesario de solución reconstituida en función del peso del paciente e inyectarlo en una bolsa de perfusión de 100 ml.

Para pacientes que pesen **entre 50 kg y 100 kg:**

Calcular el volumen necesario de solución reconstituida en función del peso del paciente e inyectarlo en una bolsa de perfusión de 250 ml.

Para pacientes que pesen **> 100 kg:**

Calcular el volumen necesario de solución reconstituida en función del peso del paciente e inyectarlo en una bolsa de perfusión de 500 ml.

Perfusión

Se debe inspeccionar visualmente la solución para perfusión para descartar la presencia de partículas sólidas antes de la administración.

Se deben desechar las soluciones reconstituidas y diluidas que contengan partículas sólidas visibles o que tengan un aspecto turbio.

Tras la dilución, Xerava se administra por vía intravenosa durante aproximadamente 1 hora. La pauta posológica recomendada de Xerava es de 1 mg/kg cada 12 horas en un periodo de 4 a 14 días.

La solución reconstituida y diluida debe administrarse únicamente en perfusión intravenosa. No debe administrarse en forma de bolo intravenoso.

Para un solo uso; la solución no utilizada debe desecharse.