

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xerava 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Eravacyclin.
 Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 20 mg Eravacyclin.
 Nach weiterer Verdünnung enthält 1 ml Lösung 0,6 mg Eravacyclin.
 Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver zur Herstellung eines Konzentrats).
 Hellgelber bis dunkelgelber Pulverklumpen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Xerava wird angewendet zur Behandlung komplizierter intraabdominaler Infektionen (cIAI) bei Erwachsenen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
 Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 1 mg/kg Eravacyclin alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 4 bis 14 Tagen.

Starke CYP3A4-Induktoren

Bei Patienten, die außerdem starke CYP3A4-Induktoren erhalten, beträgt die empfohlene Dosis 1,5 mg/kg Eravacyclin alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 4 bis 14 Tagen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung oder bei Hämodialyse-Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Eravacyclin kann unabhängig vom Zeitpunkt einer Hämodialyse verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xerava bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Xerava sollte aufgrund einer möglichen Zahnverfärbung bei Kindern unter 8 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.
 Xerava wird nur als etwa 60-minütige intravenöse Infusion verabreicht (siehe Abschnitt 4.4).
 Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
 Überempfindlichkeit gegen Antibiotika der Tetracyclin-Klasse.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anaphylaktische Reaktion

Schwere und gelegentlich tödliche Überempfindlichkeitsreaktionen sind möglich und wurden mit anderen Antibiotika der Tetracyclin-Klasse berichtet (siehe Abschnitt 4.3). Im Falle eines Auftretens von Überempfindlichkeitsreaktionen muss die Behandlung mit Eravacyclin sofort eingestellt und entsprechende Notfallmaßnahmen müssen eingeleitet werden.

Clostridioides difficile-assoziierte Diarrhö

Antibiotika-assoziierte Kolitis und pseudomembranöse Kolitis wurden unter Verwendung fast aller Antibiotika gemeldet und können in ihrer Schwere von leicht bis lebensbedrohlich reichen. Es ist wichtig, diese Diagnose bei Patienten, bei denen eine Diarrhö während oder nach der Behandlung mit Eravacyclin auftritt, in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.8). Unter diesen Umständen sollte die Einstellung der Behandlung mit Eravacyclin und der Einsatz von unterstützenden Maßnahmen zusammen mit der Anwendung einer spezifischen Therapie von *Clostridioides difficile* in Betracht gezogen werden. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sollten nicht gegeben werden.

Reaktionen an der Infusionsstelle

Eravacyclin wird als intravenöse Infusion mit einer Infusionszeit von etwa 1 Stunde verabreicht, um das Risiko von Reaktionen an der Infusionsstelle zu minimieren. Erytheme sowie Schmerzen bzw. Schmerzempfindlichkeit an der Infusionsstelle, Phlebitis und Thrombophlebitis wurden in klinischen Studien mit intravenös verabreichtem Eravacyclin beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Falls schwerwiegende Reaktionen auftreten, sollte Eravacyclin so lange abgesetzt werden, bis eine neue intravenöse Zugangsstelle gewählt ist. Weitere Maßnahmen zur Verringerung des Auftretens und der Schwere von Reaktionen an der Infusionsstelle umfassen die Verringerung der Infusionsrate und/oder -konzentration.

Nicht sensible Mikroorganismen

Eine längere Anwendung kann ein übermäßiges Wachstum nicht sensibler Mikroorganismen einschließlich Pilze zur Folge haben. Wenn eine Superinfektion während der Therapie auftritt, kann eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich werden. Andere geeignete Maßnahmen sollten ergriffen und eine alternative antimikrobielle Behandlung sollte entsprechend bestehender therapeutischer Leitlinien erwogen werden.

Pankreatitis

Bei der Anwendung von Eravacyclin wurde über das Auftreten einer Pankreatitis, die in einigen Fällen schwerwiegend verlaufen ist, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Verdacht auf Pankreatitis sollte die Behandlung mit Eravacyclin abgebrochen werden.

Kinder und Jugendliche

Xerava sollte während der Zahnentwicklung (während des 2. und 3. Trimesters der Schwangerschaft und bei Kindern unter 8 Jahren) nicht angewendet werden, da es zu bleibenden Verfärbungen der Zähne (gelb-grau-braun) führen kann (siehe Abschnitte 4.2 und 4.6).

Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren

Es wird davon ausgegangen, dass Arzneimittel, die CYP3A4 induzieren, die Rate und das Ausmaß des Metabolismus von Eravacyclin erhöhen. CYP3A4-Induktoren üben ihre Wirkung zeitabhängig aus und können nach der Einnahme mindestens 2 Wochen benötigen, um die maximale Wirkung zu erreichen. Umgekehrt kann es nach Absetzen mindestens 2 Wochen dauern bis die CYP3A4-Induktion abnimmt. Es wird davon ausgegangen, dass die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A4-Induktors (wie Phenobarbital, Rifampicin, Carbamazepin,

Phenytoin, Johanniskraut) die Wirkung von Eravacyclin verringert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung

Die Exposition kann sich bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) erhöhen. Daher sind diese Patienten auf Nebenwirkungen zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8), insbesondere wenn diese Patienten adipös sind und/oder zusätzlich mit starken CYP3A-Inhibitoren behandelt werden, wodurch sich die Exposition weiter erhöhen kann (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2). Für diese Fälle kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

Einschränkungen der klinischen Daten

In klinischen Studien mit cIAI waren keine immunsupprimierten Patienten eingeschlossen und die Mehrheit der Patienten (80 %) hatte einen APACHE II-Score < 10 zu Studienbeginn; 5,4 % der Patienten hatten eine gleichzeitige Bakteriämie zu Studienbeginn; 34 % der Patienten hatten eine komplizierte Appendizitis.

Koagulopathie

Eravacyclin kann sowohl die Prothrombinzeit (PTZ) als auch die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) verlängern. Im Zusammenhang mit der Anwendung von Eravacyclin wurde außerdem von Hypofibrinogenämie berichtet. Daher sollten Parameter wie die PTZ oder andere geeignete Parameter der Blutgerinnung, darunter der Fibrinogenwert im Blut, vor Beginn der Behandlung mit Eravacyclin sowie regelmäßig während der Behandlung überwacht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Potenzial anderer Arzneimittel, die Pharmakokinetik von Eravacyclin zu beeinflussen

Die gleichzeitige Anwendung des starken CYP3A4/3A5-Induktors Rifampicin veränderte die Pharmakokinetik von Eravacyclin, wodurch die Exposition um etwa 32 % reduziert und die Clearance um etwa 54 % erhöht wurde. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Rifampicin oder anderen starken CYP3A-Induktoren wie Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut sollte die Eravacyclin-Dosis um etwa 50 % (1,5 mg/kg intravenös q12h) erhöht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung des starken CYP3A-Inhibitors Itraconazol veränderte die Pharmakokinetik von Eravacyclin, wobei C_{max} um etwa 5 % und AUC_{0-24} um etwa 23 % zunahm und die Clearance abnahm. Die erhöhte Exposition ist wahrscheinlich nicht klinisch signifikant; daher ist keine Dosisanpassung erforderlich, wenn Eravacyclin zusammen mit CYP3A-Inhibitoren angewendet wird. Jedoch sollten Patienten, die starke CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Itraconazol, Clarithromycin) erhalten und zusätzlich Faktoren aufweisen, die die Exposition erhöhen können, wie z. B. schwere Leberschäden und/oder Adipositas, auf Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

In vitro wurde Eravacyclin als Substrat für die Transporter P-gp, OATP1B1 und OATP1B3 nachgewiesen. Eine Arzneimittelwechselwirkung *in vivo* kann nicht ausgeschlossen werden, und die gleichzeitige Anwendung von Eravacyclin und anderen Arzneimitteln, die diese Transporter hemmen (Beispiele für OATP1B1/3-Inhibitoren; Atazanavir, Cyclosporin, Lopinavir und Saquinavir), kann die Eravacyclin-Plasmakonzentration erhöhen.

Potenzial von Eravacyclin, die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel zu beeinflussen

In vitro sind Eravacyclin und seine Metaboliten keine Inhibitoren oder Induktoren von CYP-Enzymen oder Transportproteinen (siehe Abschnitt 5.2). Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die Substrate für diese Enzyme oder Transporter sind, sind daher unwahrscheinlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Eravacyclin bei Schwangeren vor. Tierstudien zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für Menschen ist unbekannt.

Wie andere Antibiotika der Tetracyclin-Klasse kann Eravacyclin möglicherweise bleibende Zahndefekte (Verfärbungen und Schmelzdefekte) und eine Verzögerung der Knochenbildung bei Föten bei einer *In-utero*-Exposition während des 2. und 3. Trimesters hervorrufen, da es sich in Geweben mit einem hohen Kalziumumsatz ansammelt und Calcium-Chelatkomplexe bildet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3). Xerava darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Eravacyclin aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich ist.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten es vermeiden, schwanger zu werden, während sie Eravacyclin erhalten.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Eravacyclin und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Tierversuche haben das Übergehen von Eravacyclin und seinen Metaboliten in die Muttermilch aufgezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die langfristige Anwendung anderer Tetracycline während des Stillens kann zu einer signifikanten Resorption durch das gestillte Kind führen und wird nicht empfohlen, da die Gefahr von Zahnverfärbungen und Verzögerungen in der Knochenbildung beim gestillten Kind besteht.

Es sollte entschieden werden, ob die Therapie mit Xerava fortgesetzt oder abgebrochen werden soll, wobei sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen sind.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Wirkung von Eravacyclin auf die Fertilität von Menschen vor. Eravacyclin beeinflusste die Paarung und Fruchtbarkeit bei männlichen Ratten bei klinisch relevanten Expositionen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Eravacyclin kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Nach Anwendung von Eravacyclin kann es zu Schwindel kommen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien waren die häufigsten Nebenwirkungen bei Patienten mit cIAI, die mit Eravacyclin behandelt wurden ($n = 576$), Übelkeit (3,0 %), Erbrechen, Phlebitis an der Infusionsstelle (jeweils 1,9 %), Phlebitis (1,4 %), Thrombose an der Infusionsstelle (0,9 %), Diarrhö (0,7 %), Erythem an der Gefäßpunkionsstelle (0,5 %), Hyperhidrose, Thrombophlebitis, Hypästhesie an der Infusionsstelle und Kopfschmerzen (je 0,3 %), die im Allgemeinen von leichtem oder mittelschwerem Schweregrad waren.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die mit Eravacyclin identifizierten Nebenwirkungen sind in der nachfolgenden Tabelle 1 aufgeführt. Die Nebenwirkungen werden

nach der MedDRA-Systemorganklassifikation und der Häufigkeit klassifiziert. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad dargestellt.

Tabelle 1: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen von Eravacyclin in klinischen Studien

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Hypofibrinogenämie International Normalised Ratio (INR) erhöht Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) verlängert Prothrombinzeit (PTZ) verlängert	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel Kopfschmerz
Gefäßerkrankungen	Thrombophlebitis ^a Phlebitis ^b	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Erbrechen	Pankreatitis Diarrhö
Leber- und Gallenerkrankungen		Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag Hyperhidrose
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion an der Infusionsstelle ^c	

- a. Thrombophlebitis umfasst die bevorzugten Begriffe Thrombophlebitis und Thrombose an der Infusionsstelle.
- b. Phlebitis umfasst die bevorzugten Begriffe Phlebitis, Phlebitis an der Infusionsstelle, oberflächliche Phlebitis und Phlebitis an der Injektionsstelle.
- c. Reaktionen an der Infusionsstelle umfassen die bevorzugten Begriffe Erythem an der Injektionsstelle, Hypästhesie an der Infusionsstelle, Erythem an der Gefäßpunktionsstelle und Schmerz an der Gefäßpunktionsstelle.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Infusionsstelle

Leichte bis mittelschwere Reaktionen an der Infusionsstelle, einschließlich Schmerzen oder Beschwerden, Erythem und Schwellungen oder Entzündungen an der Injektionsstelle sowie oberflächliche Thrombophlebitis und/oder Phlebitis wurden bei Patienten, die mit Eravacyclin behandelt wurden, berichtet. Reaktionen an der Infusionsstelle können durch Reduzierung der Infusionskonzentration oder der Infusionsrate von Eravacyclin gemildert werden.

Wirkungen der Tetracyclin-Klasse

Zu den Nebenwirkungen der Tetracyclin-Klasse gehören Lichtempfindlichkeit, *Pseudotumor cerebri* und anti-anabole Wirkung, die zu erhöhtem Blutharnstoffstickstoff-Wert, Azotämie, Azidose und Hyperphosphatämie geführt haben.

Diarrhö

Zu den Nebenwirkungen der Antibiotika-Klasse gehören pseudomembranöse Kolitis und eine Überbesiedlung mit nicht sensiblen Organismen, einschließlich Pilze (siehe Abschnitt 4.4). In klinischen Studien trat bei 0,7 % der Patienten eine

behandlungsbedingte Diarrhö auf; alle Fälle waren vom Schweregrad her leicht.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte,
Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3,
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

In Studien, bei denen gesunde Probanden bis zu 3 mg/kg Eravacyclin erhielten, wurde beobachtet, dass höhere Dosen als die empfohlene Dosis zu einer höheren Rate von Übelkeit und Erbrechen führen.

Bei Verdacht auf Überdosierung sollte Xerava abgesetzt und der Patient auf Nebenwirkungen überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Tetracycline, ATC-Code: J01AA13.

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Eravacyclin besteht in der Störung der bakteriellen Proteinsynthese durch Bindung an die ribosomale Untereinheit 30S, wodurch die Aufnahme von Aminosäureresten in verlängerte Peptidketten verhindert wird.

Die C-7- und C-9-Substitutionen in Eravacyclin sind in keinem natürlich vorkommenden oder halbsynthetischen Tetracyclin vorhanden, und das Substitutionsmuster vermittelt mikrobiologische Aktivitäten einschließlich der Beibehaltung der *In-vitro*-Potenz gegen grampositive und gramnegative Stämme, die Tetracyclin-spezifische Resistenzmechanismen exprimieren (d. h. Efflux durch tet(A), tet(B) und tet(K); Ribosomenschutz wie durch tet(M) und tet(Q) kodiert). Eravacyclin ist kein Substrat für die MepA-Pumpe in *Staphylococcus aureus*, die als Resistenzmechanismus für Tigecyclin beschrieben wurde. Eravacyclin wird auch nicht von Aminoglykosid-inaktivierenden oder -modifizierenden Enzymen beeinflusst.

Resistenzmechanismus

Resistenz gegen Eravacyclin wurde in *Enterococcus* mit Mutationen in rpsJ beobachtet. Es gibt keine Kreuzresistenz zwischen Eravacyclin und anderen Antibiotika-Klassen wie Chinolonen, Penicillinen, Cephalosporinen und Carbapenemen.

Andere bakterielle Resistenzmechanismen, die Eravacyclin beeinflussen könnten, sind mit einer Hochregulierung nichtspezifischer intrinsischer MDR-(Multidrug-Resistance-)Efflux-Pumpsysteme verbunden.

Grenzwerte der Empfindlichkeitsprüfung (Breakpoints)

Die vom EUCAST (Europäischer Ausschuss für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit) festgelegten Grenzwerte für die minimale Hemmkonzentration (MHK) sind wie folgt:

Tabelle 2: Grenzwerte für die minimale Hemmkonzentration von Eravacyclin für verschiedene Pathogene

Pathogen	MHK-Grenzwerte (µg/ml)	
	Sensibel (S ≤)	Resistent (R >)
<i>Escherichia coli</i>	0,5	0,5
<i>Staphylokokkus aureus</i>	0,25	0,25
<i>Enterococcus spp.</i>	0,125	0,125
Viridans <i>Streptococcus spp.</i>	0,125	0,125

Pharmakokinetisches/Pharmakodynamisches (PK/PD) Profil

Der Quotient aus der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und der minimalen Hemmkonzentration (MHK) von Eravacyclin hat sich als der beste Prädiktor für die Wirksamkeit *in vitro* erwiesen, wobei humane Steady-State-Expositionen in einem Chemostaten verwendet wurden, die *in vivo* in Tiermodellen der Infektion bestätigt wurden.

Klinische Wirksamkeit gegen bestimmte Krankheitserreger

Die Wirksamkeit wurde in klinischen Studien gegen die für cIAI aufgeführten Erreger nachgewiesen, die gegenüber Eravacyclin *in vitro* sensibel waren:

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

Antibakterielle Wirkung gegen andere relevante Krankheitserreger
In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass der folgende Erreger gegenüber Eravacyclin nicht sensibel ist:

- *Pseudomonas aeruginosa*

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Xerava eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in cIAI gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Eravacyclin wird intravenös angewendet und ist daher zu 100 % bioverfügbar.

Die mittleren pharmakokinetischen Parameter von Eravacyclin nach ein- und mehrmaligen intravenösen Infusionen (60 Minuten) von 1 mg/kg, die gesunden Erwachsenen alle 12 Stunden verabreicht werden, sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Mittlere (% CV) plasma-pharmakokinetische Parameter von Eravacyclin nach ein- und mehrmaliger intravenöser Infusion bei gesunden Erwachsenen

Eravacyclin-Dosierung		PK-Parameter arithmetisches Mittel (% CV)			
		C _{max} (ng/ml)	t _{max} ^a (h)	AUC ₀₋₁₂ ^b (ng*h/ml)	t _{1/2} (h)
1,0 mg/kg intravenös alle 12 Stunden (n = 6)	Tag 1	2.125 (15)	1,0 (1,0-1,0)	4.305 (14)	9 (21)
	Tag 10	1.825 (16)	1,0 (1,0-1,0)	6.309 (15)	39 (32)

^a Mittelwert (Bereich) dargestellt.

^b AUC von Tag 1 = AUC₀₋₁₂ nach der ersten Dosis und AUC für Tag 10 = Steady-State AUC₀₋₁₂.

Verteilung

Die *In-vitro*-Bindung von Eravacyclin an humane Plasmaproteine nimmt mit zunehmender Konzentration zu, mit 79 %, 86 % bzw. 90 % (gebunden) bei 0,1, 1 bzw. 10 µg/ml. Das mittlere (% CV) Verteilungsvolumen im Steady-State bei gesunden Probanden nach 1 mg/kg alle 12 Stunden beträgt etwa 321 l (6,35), was größer ist als das gesamte Körperwasser.

Biotransformation

Unverändertes Eravacyclin ist die wichtigste arzneimittelbezogene Komponente in humanem Plasma und humanem Urin. Eravacyclin wird hauptsächlich durch CYP3A4- und FMO-vermittelte Oxidation des Pyrrolidinrings zu TP-6208 und durch chemische Epimerisierung an C-4 zu TP-498 metabolisiert. Durch Glucuronidierung, Oxidation und Hydrolyse werden weitere kleine Metaboliten gebildet. TP-6208 und TP-498 gelten nicht als pharmakologisch wirksam.

Eravacyclin ist ein Substrat für die Transporter P-gp, OATP1B1 und OATP1B3, nicht aber für BCRP.

Elimination

Eravacyclin wird sowohl im Urin als auch im Stuhl ausgeschieden. Die renale Clearance sowie die biliäre und direkte intestinale Ausscheidung machen etwa 35 % bzw. 48 % der Gesamt-Clearance nach Verabreichung einer intravenösen Einzeldosis von 60 mg ¹⁴C-Eravacyclin aus.

Linearität/Nicht-Linearität

C_{max} und AUC von Eravacyclin bei gesunden Erwachsenen steigen ungefähr proportional zu einer Erhöhung der Dosis. Nach einer intravenösen Dosierung von 1 mg/kg alle 12 Stunden kommt es zu einer Akkumulation von etwa 45 %.

Im Bereich der klinisch geprüften intravenösen Eravacyclin-Mehrfachdosen zeigen die pharmakokinetischen Parameter AUC und C_{max} Linearität, mit zunehmenden Dosen ist der Anstieg sowohl bei AUC als auch bei C_{max} jedoch etwas geringer als dosisproportional.

Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen

Eravacyclin und seine Metaboliten sind keine Inhibitoren von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A4 *in vitro*. Eravacyclin, TP-498 und TP-6208 sind keine Induktoren von CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4.

Eravacyclin, TP-498 und TP-6208 sind keine Inhibitoren von BCRP-, BSEP-, OATP1B1-, OATP1B3-, OAT1-, OAT3-, OCT1-, OCT2-, MATE1- oder MATE2-K-Transportern. Die Metaboliten TP-498 und TP-6208 sind keine Inhibitoren von P-gp *in vitro*.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Das adjustierte geometrische Mittel für C_{max} von Eravacyclin war um 8,8 % bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung (ESRD) gegenüber gesunden Patienten erhöht mit 90 % KI [-19,4, 45,2]. Das adjustierte geometrische Mittel für AUC_{0-inf} von Eravacyclin war um 4,0 % bei Personen mit ESRD gegenüber gesunden Personen verringert mit 90 % KI [-14,0, 12,3].

Leberfunktionsstörung

Der geometrische Mittelwert der C_{max} für Eravacyclin war um 13,9 %, 16,3 % bzw. 19,7 % für Patienten mit leichter (Child-Pugh Klasse A), mittlerer (Child-Pugh Klasse B) bzw. schwerer (Child-Pugh Klasse C) Leberschädigung gegenüber gesunden Probanden erhöht. Der geometrische Mittelwert der AUC_{0-inf} für Eravacyclin war um 22,9 %, 37,9 % bzw. 110,3 % für Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung gegenüber gesunden Probanden erhöht.

Geschlecht

In einer populationspharmakokinetischen Analyse von Eravacyclin wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der AUC nach Geschlecht für Eravacyclin beobachtet.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

In einer populationspharmakokinetischen Analyse von Eravacyclin wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Eravacyclin in Bezug auf das Alter beobachtet.

Körpergewicht

In einer populationspharmakokinetischen Analyse wurde gezeigt, dass die Eravacyclin-Disposition (Clearance und Volumen) vom Körpergewicht abhängt. Der daraus resultierende Unterschied in der Exposition gegenüber Eravacyclin in Bezug auf die AUC rechtfertigt jedoch keine Dosisanpassungen im untersuchten Gewichtsbereich. Für Patienten über 137 kg Körpergewicht liegen keine Daten vor. Der potenzielle Einfluss von schwerer Adipositas auf die Eravacyclinexposition wurde nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Ratten, Hunden und Affen wurden lymphatische Depletion/Atrophie von Lymphknoten, Milz und Thymus, eine verminderte Anzahl Erythrozyten, Retikulozyten, Leukozyten und Thrombozyten (Hund und Affe) in Verbindung mit der Hypozellularität des Knochenmarks sowie gastrointestinale Nebenwirkungen (Hund und Affe) mit Eravacyclin beobachtet. Diese Befunde waren während der Erholungsphasen von 3 bis 7 Wochen reversibel oder teilweise reversibel.

Knochenverfärbungen (ohne histologische Befunde), die über einen Erholungszeitraum von bis zu 7 Wochen nicht vollständig reversibel waren, wurden bei Ratten und Affen nach einer 13-wöchigen Anwendung beobachtet.

In Studien an Ratten und Hunden war die intravenöse Verabreichung von hohen Dosen von Eravacyclin mit Hautreaktionen (einschließlich Nesselsucht, Juckreiz, Schwellungen und/oder Hautrötungen) assoziiert.

In Fertilitätsstudien an männlichen Ratten führte die Verabreichung von Eravacyclin bei etwa 5-facher klinischer Exposition (basierend auf AUC) zu einer deutlich reduzierten Anzahl von Schwangerschaften. Diese Befunde waren nach einer Erholungszeit von 70 Tagen (10 Wochen) reversibel, was einem Spermatogenesezyklus bei der Ratte entspricht. Befunde zu den männlichen Fortpflanzungsorganen wurden bei Ratten auch in den Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe über 14 Tage bzw. 13 Wochen bei Expositionen beobachtet, die mehr als das 10- bzw. 5-Fache der klinischen Exposition auf der Basis von AUC betragen. Die Beobachtungen umfassten Degeneration der Hodenkanälchen, Oligospermie und Zelltrümmer in den Nebenhoden, Spermienretention in den Hodenkanälchen, Erhöhung der Spermienkopfretenion in den Sertoli-Zellen und Vakuolisierung der Sertoli-Zellen und verminderte Spermienzahl. Bei weiblichen Ratten wurden keine negativen Auswirkungen auf die Paarung oder Fertilität festgestellt.

In embryo-fötalen Studien wurden bei Ratten bei Expositionen, die mit der klinischen Exposition vergleichbar sind, bzw. bei Kaninchen bei Expositionen, die 1,9-mal höher sind als die klinische Exposition (basierend auf AUC) bei Ratten bzw. Kaninchen, keine Nebenwirkungen beobachtet. Dosen, die mehr als 2- oder 4-fach höher waren als die klinische Exposition (basierend auf AUC), waren mit maternaler Toxizität (klinische Beobachtungen und reduzierte Körpergewichtszunahme und Nahrungsaufnahme) und reduziertem fetalen Körpergewicht und verzögerter Ossifikation des Skeletts bei beiden Arten und Abort beim Kaninchen verbunden.

Tierversuche zeigen, dass Eravacyclin die Plazenta passiert und im fetalen Plasma gefunden wird. Eravacyclin (und Metaboliten) gehen in die Milch von laktierenden Ratten über.

Eravacyclin ist nicht genotoxisch. Es wurden keine Karzinogenitätsstudien mit Eravacyclin durchgeführt.

Xerava hat möglicherweise das Potenzial, in Süßwassersedimenten sehr lange zu persistieren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Mannitol (Ph.Eur.) (E421)
- Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
- Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung nach Rekonstitution in der Durchstechflasche wurde für 1 Stunde bei 25°C nachgewiesen.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung nach Verdünnung wurde für 72 Stunden bei 2°C–8°C und für 12 Stunden bei 25°C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, liegen die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und die Dauer der Aufbewahrung beträgt im Normalfall nicht mehr als 72 Stunden bei 2°C–8°C, es sei denn, die Rekonstitution/Verdünnung ist unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10-ml-Durchstechflasche aus Glas (Typ I) mit Butylkautschuk-Stopfen und Aluminiumkappe.

Packungsgrößen:

Packungen mit 1 Durchstechflasche bzw. 10 Durchstechflaschen und Mehrfachpackungen mit 12 Durchstechflaschen (12 Einzelpackungen mit jeweils 1 Durchstechflasche).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

Jede Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Die Zubereitung der Infusionslösung muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Hinweise zur Rekonstitution

Der Inhalt der benötigten Anzahl von Durchstechflaschen muss jeweils mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke oder mit 5 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) rekonstituiert und leicht verwirbelt werden, bis sich das Pulver vollständig aufgelöst hat. Schütteln oder schnelle Bewegungen sollten vermieden werden, da sie zu einer Schaumbildung führen können.

Xerava 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Rekonstituiertes Xerava sollte eine klare, hellgelbe bis orangefarbene Lösung sein. Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn Partikel erkennbar sind oder die Lösung trüb ist.

Zubereitung der Infusionslösung

Zur Anwendung muss die rekonstituierte Lösung mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) weiter verdünnt werden. Das berechnete Volumen der rekonstituierten Lösung sollte dem Infusionsbeutel bis zu einer Zielkonzentration von 0,3 mg/ml (innerhalb eines Bereichs von 0,2 bis 0,6 mg/ml) zugesetzt werden. Siehe Beispielrechnungen in Tabelle 4.

Den Beutel vorsichtig umdrehen, um die Lösung zu mischen.

Tabelle 4: Berechnungsbeispiele für ein Körpergewicht von 40 kg bis 200 kg¹

Gewicht des Patienten (kg)	Gesamtdosis (mg)	Anzahl der Durchstechflaschen, die für die Rekonstitution benötigt werden	Zu verdünnendes Gesamtvolumen (ml)	Empfohlene Infusionsbeutelgröße
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 Die genaue Dosis muss auf der Grundlage des Körpergewichts des jeweiligen Patienten berechnet werden.

Für Patienten mit einem Körpergewicht von **≥ 40 kg bis 49 kg:**

Berechnen Sie das benötigte Volumen der rekonstituierten Lösung anhand des Körpergewichts des Patienten und injizieren Sie es in einen 100-ml-Infusionsbeutel.

Für Patienten mit einem Gewicht von **50 kg bis 100 kg:**

Berechnen Sie das benötigte Volumen der rekonstituierten Lösung anhand des Körpergewichts des Patienten und injizieren Sie es in einen 250-ml-Infusionsbeutel.

Für Patienten mit einem Gewicht **> 100 kg:**

Berechnen Sie das benötigte Volumen der rekonstituierten Lösung anhand des Körpergewichts des Patienten und injizieren Sie es in einen 500-ml-Infusionsbeutel.

Infusion

Die gebrauchsfertige Lösung muss vor der Anwendung visuell auf Partikel untersucht werden.

Rekonstituierte und verdünnte Lösungen, die sichtbare Partikel enthalten oder trüb sind, müssen entsorgt werden.

Nach der Verdünnung wird Xerava intravenös als etwa 60-minütige Infusion gegeben.

Die rekonstituierte und verdünnte Lösung darf nur als intravenöse Infusion verabreicht werden. Sie darf nicht als intravenöser Bolus verabreicht werden.

Wird derselbe intravenöse Zugang für die sequentielle Infusion mehrerer verschiedener Arzneimittel verwendet, ist die Leitung vor und nach der Infusion mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) zu spülen.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. September 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. April 2023

10. STAND DER INFORMATION

10/2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.