

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Xerava 50 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всеки флакон съдържа 50 mg еравациклин (eravacycline).

След реконституиране, всеки ml съдържа 10 mg еравациклин.

След допълнително разреждане, 1 ml съдържа 0,3 mg еравациклин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат)

Бледожълта до тъмножълта компактна маса.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Xerava е показан за лечение на усложнени интраабдоминални инфекции (уИАИ) при възрастни (вж. точки 4.4 и 5.1).

Трябва да се вземат предвид официалните ръководства относно правилната употреба на антибактериални средства.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

#### Дозировка

Препоръчителната схема на дозиране е 1 mg/kg еравациклин на всеки 12 часа в продължение на 4 до 14 дни.

#### *Мощни индуктори на CYP3A4*

При пациенти, на които едновременно се прилагат мощни индуктори на CYP3A4, препоръчителната схема на дозиране е 1,5 mg/kg еравациклин на всеки 12 часа в продължение на 4 до 14 дни (вж. точки 4.4 и 4.5).

#### *Старческа възраст ( $\geq 65$ години)*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

#### *Бъбречно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане или при пациенти, подложени на хемодиализа. Еравациклин може да се прилага независимо от времето за диализа (вж. точка 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).

## Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Херава при деца и юноши под 18-годишна възраст не са установени. Липсват данни. Херава не трябва да се използва при деца на възраст под 8 години поради промяна на цвета на зъбите (вж. точки 4.4 и 4.6).

## Начин на приложение

Интравенозно приложение.

Херава се прилага само чрез интравенозна инфузия в продължение на приблизително 1 час (вж. точка 4.4).

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Свръхчувствителност към тетрациклинови антибиотици.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Анафилактични реакции

Възможни са сериозни и, в някои случаи, с летален изход реакции на свръхчувствителност, като такива са съобщени при други тетрациклинови антибиотици (вж. точка 4.3). В случай на реакции на свръхчувствителност лечението с еравациклин трябва незабавно да се прекрати и да се предприемат подходящи спешни мерки.

### Диария, предизвикана от *Clostridioides difficile*

Свързан с употребата на антибиотици колит и псевдомембранозен колит се съобщават при употреба на почти всички антибиотици и може да варира от лека до животозастрашаваща форма. Важно е тази диагноза да се има предвид при пациенти, които са с прояви на диария по време на или след лечение с еравациклин (вж. точка 4.8). В такива случаи трябва да се обмисли прекратяването на еравациклин и използване на поддържащи мерки заедно с приложение на специфично лечение срещу *Clostridioides difficile*. Не трябва да се прилагат лекарствени продукти, които инхибират перисталтиката.

### Реакции на мястото на инфузията

Еравациклин се прилага чрез интравенозна инфузия, като продължителността на инфузията е приблизително 1 час, за да се намали до минимум рискът от реакции на мястото на инфузията. Наблюдавани са еритем, болка/чувствителност, флебит и тромбофлебит на мястото на инфузията при интравенозен еравациклин в рамките на клиничните изпитвания (вж. точка 4.8). В случай на сериозни реакции еравациклин трябва да се преустанови до избора на ново място на интравенозен достъп. Допълнителните мерки за намаляване на появата и тежестта на реакциите на мястото на инфузията включват намаляване на скоростта на инфузията и/или концентрацията на еравациклин.

### Нечувствителни микроорганизми

Продължителната употреба може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми, включително гъбички. При поява на суперинфекция по време на лечението

може да се наложи прекъсване на лечението. Трябва да се предприемат и други подходящи мерки и трябва да се обмисли алтернативно антимикробно лечение в съответствие със съществуващите указания за лечение.

### Панкреатит

Съобщава се за панкреатит при употреба на еравациклин, който в някои случаи е бил тежък (вж. точка 4.8). При съмнение за панкреатит прилагането на еравациклин трябва да се преустанови.

### Педиатрична популация

Херпа не трябва да се прилага по време на развитие на зъбите (през 2<sup>рия</sup> и 3<sup>тия</sup> триместър от бременността и при деца на възраст под 8 години), тъй като може да причини трайна промяна на цвета на зъбите (жълто-сиво-кафяв) (вж. точки 4.2 и 4.6).

### Съпътстваща употреба с мощни индуктори на СYP3A4

Очаква се лекарствата, които индуцират СYP3A4, да повишат скоростта и степента на метаболизъм на еравациклин. Индукторите на СYP3A4 проявяват своето действие в зависимост от продължителността на терапията и за достигане на максимален ефект след начало на приема може да са необходими най-малко 2 седмици. Обратно, при спиране е възможно да са необходими най-малко 2 седмици за понижаване на индукцията на СYP3A4. Очаква се едновременното приложение на мощни индуктори на СYP3A4 (като например фенобарбитал, рифампицин, карбамазепин, фенитоин, жълт кантарион) да намали ефекта на еравациклин (вж. точки 4.2 и 4.5).

### Пациенти с тежко чернодробно увреждане

Възможно е експозицията да се повиши при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh). Поради това такива пациенти трябва да се проследяват за нежелани реакции (вж. точка 4.8), особено ако са със затлъстяване и/или се лекуват и с мощни инхибитори на СYP3A, при което експозицията може допълнително да се повиши (вж. точки 4.5 и 5.2). В тези случаи препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

### Ограничения на клиничните данни

В клиничните изпитвания при уИИИ не са включени имунокомпрометирани пациенти и по-голяма част от пациентите (80%) са имали скор по АРАСНЕ II < 10 на изходно ниво; 5,4% от пациентите са имали едновременно бактериемия на изходно ниво; 34% от пациентите са имали усложнен апендицит.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Потенциал на други лекарствени продукти да повлияят върху фармакокинетиката на еравациклин

Съпътстващото приложение на мощния индуктор на СYP 3A4/3A5 рифампицин променя фармакокинетиката на еравациклин, като намалява експозицията с приблизително 32% и повишава клирънса с приблизително 54%. Дозата еравациклин трябва да се повиши с приблизително 50% (1,5 mg/kg интравенозно през 12 часа), когато се прилага едновременно с рифампицин или с други мощни индуктори на СYP3A, като фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин и жълт кантарион (вж. точки 4.2 и 4.4).

Съпътстващото приложение на мощния инхибитор на СYP3A итраконазол променя фармакокинетиката на еравациклин, като повишава  $C_{max}$  с приблизително 5% и  $AUC_{0-24}$  с приблизително 23% и намалява клирънса. Няма вероятност повишената експозиция да е

клинично значима; поради това не се налага корекция на дозата при едновременно приложение на еравациклин с инхибитори на СУРЗА. Въпреки това пациенти, които приемат мощни инхибитори на СУРЗА (например, ритонавир, итраконазол, кларитромицин) и при наличие на фактори, които могат да повишават експозицията, като например тежко чернодробно увреждане и/или затлъстяване, трябва да бъдат проследявани за нежелани реакции (вж. точки 4.4 и 4.8).

Установено е, че *in vitro* еравациклин е субстрат на транспортерите P-gp, OATP1B1 и OATP1B3. Не може да се изключат взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ *in vivo* и едновременното приложение на еравациклин и други лекарствени продукти, които инхибират тези транспортери (например инхибитори на OATP1B1/3, атазанавир, циклоспорин, лопинавир и саквинавир), може да повиши плазмената концентрация на еравациклин.

#### Потенциал на еравациклин за повлияване на фармакокинетиката на други лекарствени продукти

*In vitro* еравациклин и метаболитите му не са нито инхибитори, нито индуктори на СУР ензимите и транспортерните протеини (вж. точка 5.2). Поради това няма вероятност за взаимодействия с лекарствени продукти, които са субстрати на тези ензими или транспортери.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Липсват данни от употребата на еравациклин при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Както другите тетрациклинови антибиотици, еравациклин може да индуцира трайни дентални дефекти (промяна на цвета и дефекти на емайла) и забавяне на процесите на осификация при експозиция на фетуса *in utero* през 2<sup>-рия</sup> и 3<sup>-тия</sup> триместър поради кумулиране в тъканите с интензивна обмяна на калций и образуване на калциеви хелатни комплекси (вж. точки 4.4 и 5.3). Хегара не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената изисква лечение с еравациклин.

#### Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да избягват бременност по време на прием на еравациклин.

#### Кърмене

Не е известно дали еравациклин и метаболитите му се екскретират в кърмата. Проучванията при животни показват екскреция на еравациклин и метаболитите му в млякото (вж. точка 5.3).

Продължителната употреба на други тетрациклини в периода на кърмене може да доведе до значителна абсорбция от кърмачето на естествено хранене и не се препоръчва поради риск от промяна на цвета и забавяне процесите на осификация на зъбите на кърмачето.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с еравациклин, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### Фертилитет

Липсват клинични данни за ефектите на еравациклин върху фертилитета. Еравациклин не повлиява на чифтосването и фертилитета на мъжки плъхове при нива на експозиция, които имат значение за клиничната употреба (вж. точка 5.3).

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Еравациклин повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. След приложение на еравациклин може да настъпи замайване (вж. точка 4.8).

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Обобщение на профила на безопасност

В клиничните изпитвания най-честите нежелани реакции при пациенти с УИАИ, лекувани с еравациклин (n=576), са гадене (3,0%), повръщане, флебит на мястото на инфузията (всяка с честота 1,9%), флебит (1,4%), тромбоза на мястото на инфузията (0,9%), диария (0,7%), еритем на мястото на пункцията на кръвоносния съд (0,5%), хиперхидроза, тромбофлебит, хипоестезия на мястото на инфузията и главоболие (всяка по 0,3%), които са обикновени леки или умерени по тежест.

##### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, установени при еравациклин, са представени в Таблица 1. Нежеланите реакции са класифицирани по системо-органични класове по MedDRA и по честота. Категориите по честота на нежеланите реакции се определят според следните конвенции: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ). В рамките на всяка категория по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 1 Табличен списък на нежеланите реакции към еравациклин в клиничните изпитвания**

Системо-органичен клас	Чести	Нечести
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система		Замаяност Главоболие
Съдови нарушения	Тромбофлебит <sup>а</sup> Флебит <sup>б</sup>	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене Повръщане	Панкреатит Диария
Хепатобилиарни нарушения		Повишена аспартат аминотрансфераза (АСАТ) Повишена аланин аминотрансфераза (АЛАТ) Хипербилирубинемия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив Хиперхидроза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакция на мястото на инфузията <sup>в</sup>	

1. Тромбофлебитът включва предпочитаните термини тромбофлебит и тромбоза на мястото на инфузията
2. Флебитът включва предпочитаните термини флебит, флебит на мястото на инфузията, повърхностен флебит и флебит на мястото на инжектиране
3. Реакцията на мястото на инфузията включва предпочитаните термини еритема на мястото на инжектиране, хипоестезия на мястото на инфузията, еритема на мястото на пункцията на кръвоносния съд и болка на мястото на пункцията на кръвоносния съд

## Описание на избрани нежелани реакции

### *Реакции на мястото на инфузията*

Лека до умерена реакция на мястото на инфузията, включваща болка или дискомфорт, еритем и подуване или възпаление на мястото на инжектиране, както и повърхностен тромбофлебит и/или флебит се съобщават при пациенти, лекувани с еравациклин. Реакциите на мястото на инфузията може да се намалят чрез понижаване на концентрацията на еравациклин в инфузията или скоростта на инфузията.

### *Ефекти на тетрациклините*

Нежеланите реакции на тетрациклините включват фоточувствителност, *pseudotumor cerebri* и антианаболно действие, което води до повишаване на урейния азот в кръвта, азотемия, ацидоза и хиперфосфатемия.

### *Диария*

Нежеланите реакции на антибиотиците включват псевдомембранозен колит и свръхрастеж на нечувствителни организми, включително гъбички (вж. точка 4.4). В условията на клинични изпитвания свързана с лечението диария е настъпила при 0,7% от пациентите; всички случаи са били леки.

## Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

При изпитвания, в които са прилагани до 3 mg/kg еравациклин на здрави доброволци, е наблюдавано, че дози над препоръчителната доза водят до по-висока честота на гадене и повръщане.

В случай на подозрение за предозиране прилагането на Xerava трябва да се спре и пациентът да бъде наблюдаван за нежелани реакции.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системно приложение, тетрациклини, АТС код: J01AA13.

### Механизъм на действие

Механизмът на действие на еравациклин включва нарушение на синтеза на бактериални протеини чрез свързване с 30S рибозомната субединица, като по този начин предотвратява вграждането на аминокиселинни остатъци в удължаващи се пептидни вериги.

Заместванията при C-7 и C-9 в молекулата на еравациклин не присъстват в естествено срещащите се или полусинтетичните тетрациклини и типът заместване придава микробиологична активност, включваща запазването на активността *in vitro* срещу Gram-положителни и Gram-отрицателни щамове, които експресират тетрациклин-специфични механизми на резистентност (т.е., ефлукс, медиран от tet(A), tet(B) и tet(K); предпазване на рибозомите, кодирано от tet(M) и tet(Q)). Еравациклин не е субстрат на MerA помпата в

*Staphylococcus aureus*, която се описва като механизъм на резистентност към тигециклин. Еравациклин не се влияе и от ензимите, които деактивират или модифицират аминокликозидите.

#### Механизъм на действие

Резистентност към еравациклин е наблюдавана при *Enterococcus*, носещи мутации в *grsJ*. Липсва таргетно базирана кръстосана резистентност между еравациклин и други класове антибиотици като хинолони, цефалоспорици и карбапенеми.

Другите механизми на бактериална резистентност, които потенциално може да повлияят на еравациклин, са свързани с повишени регулационни нива на неспецифичен присъщ ефлукс в рамките на множествена резистентност (MDR).

#### Гранични стойности на тестовете за чувствителност

Гранични стойности на минималните инхибиращи концентрации (МИК), установени от Европейския комитет за тестване на чувствителността към антимикробни средства (EUCAST) за еравациклин са:

**Таблица 2 Гранични стойности на минималната инхибираща концентрация на еравациклин за различни патогени**

Патоген	Гранични стойности на МИК (µg/ml)	
	Чувствителни (S ≤)	Резистентни (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 spp.</i>	0,125	0,125

#### Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

Доказано е, че площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC), разделена на минималната инхибираща концентрация (МИК) за еравациклин, е най-добрият предиктор за ефикасност *in vitro*, като се използват експозициите в стационарно състояние при хора в хемостат и това се потвърждава *in vivo* при животински модели на инфекции.

#### Клинична ефикасност срещу специфични патогени

Ефикасността е демонстрирана в клинични изпитвания срещу патогени, включени в списъка на УИАИ, които са били чувствителни към еравациклин *in vitro*:

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

#### Антибактериална активност срещу други значими патогени

Данните *in vitro* показват, че следните патогени не са чувствителни към еравациклин:

- *Pseudomonas aeruginosa*



## Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отложи задължението за предоставяне на резултатите от изпитванията с Xerava в една или повече подгрупи на педиатричната популация при уИИИ (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Еравациклин се прилага интравенозно и поради това бионаличността му е 100%.

Средните фармакокинетични параметри на еравациклин след еднократни и многократни интравенозни инфузии (60 минути) на 1 mg/kg, прилагани на здрави възрастни веднъж на всеки 12 часа, са представени в Таблица 3.

**Таблица 3 Средни (%CV) плазмени фармакокинетични параметри на еравациклин след еднократни и многократни интравенозни инфузии на здрави възрастни**

Доза еравациклин		ФК параметри			
		Аритметична средна стойност (%CV)			
		C <sub>max</sub> (ng/ml)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-12</sub> <sup>b</sup> (ng*h/ml)	t <sub>1/2</sub> (h)
1,0 mg/kg интравенозно веднъж на 12 часа (n=6)	Ден 1	2125 (15)	1,0 (1,0—1,0)	4305 (14)	9 (21)
	Ден 10	1825 (16)	1,0 (1,0—1,0)	6309 (15)	39 (32)

<sup>a</sup>Представена средна стойност (диапазон)

<sup>b</sup> AUC на Ден 1 = AUC<sub>0-12</sub> след първата доза и AUC за Ден 10 = AUC<sub>0-12</sub> в стационарно състояние

### Разпределение

Свързването *in vitro* на еравациклин с човешки плазмени протеини се повишава с повишаване на концентрациите със съответно 79%, 86% и 90% (свързване) при 0,1, 1 и 10 µg/ml. Средният (%CV) обем на разпределение в стационарно състояние при здрави нормални доброволци след приложение на 1 mg/kg на всеки 12 часа е приблизително 321 l (6,35), което е повече от общия обем на телесните течности.

### Биотрансформация

Непромененият еравациклин е основното съединение, след приложение на лекарствения продукт, в човешката плазма и човешката урина. Еравациклин се метаболизира предимно от СУРЗА4- и чрез FMO-медирано окисление на пирролидиновия пръстен до TP-6208 и чрез химична епимеризация при C-4 до TP-498. Допълнителни второстепенни метаболити се образуват чрез глюкурониране, окисление и хидролиза. TP-6208 и TP-498 се приемат за фармакологично неактивни.

Еравациклинът е субстрат на транспортерите P-gp, OATP1B1 и OATP1B3, но не и на BCRP.

### Елиминиране

Еравациклин се екскретира в урината и във фецеса. Бъбречният клирънс и билиарната и директна чревна екскреция представляват съответно приблизително 35% и 48% от общия телесен клирънс след приложение на единична доза 60 mg <sup>14</sup>C-еравациклин интравенозно.

### Линейност/нелинейност

$C_{max}$  и AUC за еравациклин при здрави възрастни нараства почти пропорционално на повишаването на дозата. Кумулирането е приблизително 45% след интравенозно приложение на дози 1 mg/kg през 12 часа.

В рамките на диапазона на клинично изпитаните многократни интравенозни дози еравациклин фармакокинетичните параметри AUC и  $C_{max}$  показват линейност, но с повишаване на дозите нарастването както на AUC, така и на  $C_{max}$  е малко по-малко от пропорционално на дозата.

### Потенциал за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“

Еравациклин и метаболитите му не са инхибитори на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4 *in vitro*. Еравациклин, TP-498 и TP-6208 не са индуктори на CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4.

Еравациклин, TP-498 и TP-6208 не са инхибитори на транспортерите BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 или MATE2-K. Метаболитите TP-498 и TP-6208 не са инхибитори на P-gp *in vitro*.

### Специални популации

#### *Бъбречно увреждане*

Средната геометрична стойност на най-малките квадрати за  $C_{max}$  за еравациклин нараства с 8,8% при участници с терминален стадий на бъбречна болест (ТСББ) спрямо здрави доброволци при 90% CI -19,4; 45,2. Средната геометрична стойност на най-малките квадрати за AUC<sub>0-inf</sub> за еравациклин намалява с 4,0% при лица с ТСББ спрямо здрави лица при 90% CI -14,0; 12,3.

#### *Чернодробно увреждане*

Средната геометрична стойност на най-малките квадрати за  $C_{max}$  за еравациклин нараства със съответно 13,9%, 16,3% и 19,7% при пациенти с леко (клас А по Child-Pugh), умерено (клас В по Child-Pugh) и тежко (клас С по Child-Pugh) чернодробно увреждане спрямо здрави доброволци. Средната геометрична стойност на най-малките средни квадрати за AUC<sub>0-inf</sub> за еравациклин нараства със съответно 22,9%, 37,9% и 110,3% при лица с леко, умерено и тежко чернодробно увреждане спрямо здрави доброволци.

#### *Пол*

В популационен фармакокинетичен анализ на еравациклин не са наблюдавани клинично значими разлики в AUC по пол.

#### *Старческа възраст (≥ 65 години)*

В популационен фармакокинетичен анализ на еравациклин не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на еравациклин по отношение на възрастта.

#### *Телесно тегло*

В популационен фармакокинетичен анализ е показано, че разпределението на еравациклин (клирънс и обем) зависи от телесното тегло. Разликите в експозицията на еравациклин по отношение на AUC в резултат от това обаче не налагат корекция на дозата в проучвания диапазон на телесното тегло. Липсват данни за пациенти с телесно тегло над 137 kg. Потенциалното въздействие на затлъстяване в тежка форма върху експозицията на еравациклин не е проучвано.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучвания за токсичност при многократно прилагане на еравациклин при плъхове, кучета и маймуни се наблюдавани лимфоидна деплация/атрофия на лимфните възли, слезката и тимуса, намаляване на броя на еритроцитите, ретикулоцитите, левкоцитите и тромбоцитите (кучета и маймуни) поради хипоцелуларитет на костния мозък и нежелани стомашно-чревни реакции (кучета и маймуни). Находките са обратими или частично обратими с периоди на възстановяване от 3 до 7 седмици.

Промяна на цвета на костите (при отсъствие на хистологични находки), която не е непълно обратима в рамките на периоди на възстановяване до 7 седмици, е наблюдавана при плъхове и маймуни след 13-седмично приложение.

Интравенозното приложение на високи дози еравациклин е свързано с кожни отговори (включително копривна треска, сърбеж, подуване и/или кожен еритем) при проучвания при плъхове и кучета.

При проучвания за фертилитет при мъжки плъхове еравациклин е приложен експозиция, която е около 5 пъти по-висока от клиничната (на базата на AUC), което е предизвикало значително намаляване на броя на бременностите. Тези находки са обратими след 70-дневен (10-седмичен) период на възстановяване, което е еквивалентно на цикъла на сперматогенеза при плъхове. Находките за мъжките репродуктивни органи са наблюдавани и при плъхове в проучвания за токсичност при многократно прилагане с продължителност 14 дни или 13 седмици при експозиции 10 до 5 пъти по-големи от клиничната експозиция според AUC. Резултатите включват дегенерация на семиниферните каналчета, олигоспермия и клетъчни отпадъци в епидидимите, ретенция на сперматиди в семиниферните каналчета, повишаване на ретенцията на сперматидните глави засертолиевите клетки, вакуолизация на сертолиевите клетки и намален броя на сперматозоидите в спермата. При женски плъхове не са наблюдавани ефекти върху чифтосването и фертилитета.

В ембрио-фетални проучвания не са установени нежелани реакции при плъхове при експозиции, които са сравними с клиничната експозиция, или при зайци при експозиции, които са 1,9 пъти по-високи от клиничната експозиция (на базата на AUC) съответно при плъхове и зайци. Дози над 2 или 4 пъти по-високи от клиничната експозиция (на базата на AUC) са свързани с токсичност за майката (клинични наблюдения и намалено наддаване на телесно тегло и консумация на храна), намалено телесно тегло на фетуса и забавяне в скелетната осификация и при двата вида, както и аборти при зайци.

Проучванията при животни показват, че еравациклин преминава през плацентата и се открива във феталната плазма. Еравациклин (и метаболитите му) се екскретират в млякото на лактиращи плъхове.

Еравациклин не е генотоксичен. Не са провеждани клинични проучвания за карциногенност на еравациклин.

Хегава може да има потенциал да бъде устойчив в сладководна утайка.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)

Натриев хидроксид (за корекция на рН)

Хидрохлорна киселина (за корекция на рН)

## 6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

## 6.3 Срок на годност

3 години

Химичната и физичната стабилност по време на употреба след реконституиране на флакона е доказана за период от 1 час при 25° С.

Химичната и физичната стабилност по време на употреба след разреждане е доказана за период от 72 часа при 2° С – 8° С и 12 часа при 25° С.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение преди употреба е отговорност на потребителя и обикновено не трябва да превишава повече от 72 часа при 2° С – 8° С, освен ако методът на реконституиране/разреждане е бил проведен при контролирани и валидирани асептични условия.

## 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2° С – 8° С). Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

10 ml флакон от стъкло тип I с хлоробутилова гумена запушалка и алуминиева капачка.

Вид опаковка: 1 флакон и групови опаковки, съдържащи 12 (12 опаковки по 1) флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

### Общи предпазни мерки

Всеки флакон е само за еднократна употреба.

Трябва да се спазва асептична техника при приготвяне на инфузионния разтвор.

### *Указания за реконституиране*

Съдържанието на необходимия брой флакони трябва поотделно да се реконституира с 5 ml вода за инжекции и да се завърти внимателно до пълно разтваряне на праха. Тръскането или бързите движения трябва да се избягват, тъй като може да причинят образуване на пяна.

В разтворен вид Херава трябва да бъде бистър, бледожълт до оранжев разтвор. Разтворът не трябва да се използва, ако съдържа видими частици или ако разтворът е мътен.

### *Приготвяне на инфузионния разтвор*

За да се приложи, след реконституиране разтворът трябва допълнително да се разрежи с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор. Изчисленият обем на разтвора след

реконституиране трябва да се добави към инфузионния сак, като се цели концентрация от 0,3 mg/ml с диапазон 0,2 до 0,6 mg/ml. Вижте примерните изчисления в Таблица 4.

Обърнете внимателно сака надолу, за да смесите разтвора.

**Таблица 4**      **Примерни изчисления за телесно тегло в диапазона от 40 kg до 200 kg<sup>1</sup>**

Телесно тегло на пациента (kg)	Пълна доза (mg)	Брой на флаконите, които трябва да се реконституират	Общо обем на реконституирания разтвор (ml)	Препоръчителен обем на инфузионния сак
40	40	1	4	100 ml
60	60	2	6	250 ml
80	80	2	8	250 ml
100	100	2	10	250 ml
150	150	3	15	500 ml
200	200	4	20	500 ml

<sup>1</sup> Точната доза трябва да се изчисли на базата на телесното тегло на конкретния пациент.

За пациенти с телесно тегло  $\geq 40$  kg – 49 kg:

Изчислете необходимия обем реконституиран разтвор на базата на теленото тегло на пациента и инжектирайте в инфузионен сак от 100 ml.

За пациенти с телесно тегло  $\geq 50$  kg – 100 kg:

Изчислете необходимия обем реконституиран разтвор на базата на теленото тегло на пациента и инжектирайте в инфузионен сак от 250 ml.

За пациенти с телесно тегло  $>100$  kg:

Изчислете необходимия обем реконституиран разтвор на базата на теленото тегло на пациента и инжектирайте в инфузионен сак от 500 ml.

### ***Инфузия***

Готовият за използване разтвор трябва да се провери за видими частици преди приложение. След реконституиране и разреждане разтворите, които съдържат видими частици или изглеждат мътни, трябва да се изхвърлят.

След разреждане Xerava се прилага интравенозно в продължение на приблизително 1 час.

След реконституиране и разреждане разтворът трябва да се прилага само като интравенозна инфузия. Не трябва да се прилага като интравенозна болус инжекция.

Ако за последователно прилагане на инфузии на няколко различни лекарствени продукта се използва една и съща интравенозна система, тя трябва да се промие с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор на преди и след инфузия.

### **Изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Германия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 20 септември, 2018 г.  
Дата на последно подновяване:

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xerava 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 100 mg еравациклин (eravacycline).

След реконституиране, всеки ml съдържа 20 mg еравациклин.

След допълнително разреждане, 1 ml съдържа 0,6 mg еравациклин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат)

Бледожълта до тъмножълта компактна маса.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Xerava е показан за лечение на усложнени интраабдоминални инфекции (уИИИ) при възрастни (вж. точки 4.4 и 5.1).

Трябва да се вземат предвид официалните ръководства относно правилната употреба на антибактериални средства.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Препоръчителната схема на дозиране е 1 mg/kg еравациклин на всеки 12 часа в продължение на 4 до 14 дни.

#### *Мощни индуктори на CYP3A4*

При пациенти, на които едновременно се прилагат мощни индуктори на CYP3A4, препоръчителната схема на дозиране е 1,5 mg/kg еравациклин на всеки 12 часа в продължение на 4 до 14 дни (вж. точки 4.4 и 4.5).

#### *Старческа възраст ( $\geq 65$ години)*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

#### *Бъбречно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане или при пациенти, подложени на хемодиализа. Еравациклин може да се прилага независимо от времето за диализа (вж. точка 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).

## Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Херава при деца и юноши под 18-годишна възраст не са установени. Липсват данни. Херава не трябва да се използва при деца на възраст под 8 години поради промяна на цвета на зъбите (вж. точки 4.4 и 4.6).

## Начин на приложение

Интравенозно приложение.

Херава се прилага само чрез интравенозна инфузия в продължение на приблизително 1 час (вж. точка 4.4).

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Свръхчувствителност към тетрациклинови антибиотици.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Анафилактични реакции

Възможни са сериозни и, в някои случаи, с летален изход реакции на свръхчувствителност, като такива са съобщени при други тетрациклинови антибиотици (вж. точка 4.3). В случай на реакции на свръхчувствителност лечението с еравациклин трябва незабавно да се прекрати и да се предприемат подходящи спешни мерки.

### Диария, предизвикана от *Clostridioides difficile*

Свързан с употребата на антибиотици колит и псевдомембранозен колит се съобщават при употреба на почти всички антибиотици и може да варира по тежест от лека до животозастрашаваща форма. Важно е тази диагноза да се има предвид при пациенти, които са с прояви на диария по време на или след лечение с еравациклин (вж. точка 4.8). В такива случаи трябва да се обмисли прекратяването на еравациклин и използване на поддържащи мерки заедно с приложение на специфично лечение срещу *Clostridioides difficile*. Не трябва да се прилагат лекарствени продукти, които инхибират перисталтиката.

### Реакции на мястото на инфузията

Еравациклин се прилага чрез интравенозна инфузия, като продължителността на инфузията е приблизително 1 час, за да се намали до минимум рискът от реакции на мястото на инфузията. Наблюдавани са еритем, болка/чувствителност, флебит и тромбофлебит на мястото на инфузията при интравенозен еравациклин в рамките на клиничните изпитвания (вж. точка 4.8). В случай на сериозни реакции еравациклин трябва да се преустанови до избора на ново място на интравенозен достъп. Допълнителните мерки за намаляване на появата и тежестта на реакциите на мястото на инфузията включват намаляване на скоростта на инфузията и/или концентрацията на еравациклин.

### Нечувствителни микроорганизми

Продължителната употреба може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми, включително гъбички. При поява на суперинфекция по време на лечението може да се наложи прекъсване на лечението. Трябва да се предприемат и други подходящи



мерки и трябва да се обмисли алтернативно антиминобно лечение в съответствие със съществуващите указания за лечение.

### Панкреатит

Съобщава се за панкреатит при употреба на еравацилин, който в някои случаи е бил тежък (вж. точка 4.8). При съмнение за панкреатит прилагането на еравацилин трябва да се преустанови.

### Педиатрична популация

Херва не трябва да се прилага по време на развитие на зъбите (през 2<sup>рия</sup> и 3<sup>тия</sup> триместър от бременността и при деца на възраст под 8 години), тъй като може да причини трайна промяна на цвета на зъбите (жълто-сиво-кафяв) (вж. точки 4.2 и 4.6).

### Съпътстваща употреба с мощни индуктори на СYP3A4

Очаква се лекарствата, които индуцират СYP3A4, да повишат скоростта и степента на метаболизъм на еравацилин. Индукторите на СYP3A4 проявяват своето действие в зависимост от продължителността на терапията и за достигане на максимален ефект след начало на приема може да са необходими най-малко 2 седмици. Обратно, при спиране е възможно да са необходими най-малко 2 седмици за понижаване на индукцията на СYP3A4. Очаква се едновременното приложение на мощни индуктори на СYP3A4 (като например фенобарбитал, рифампицин, карбамазепин, фенитоин, жълт кантарион) да намали ефекта на еравацилин (вж. точки 4.2 и 4.5).

### Пациенти с тежко чернодробно увреждане

Възможно е експозицията да се повиши при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh). Поради това такива пациенти трябва да се проследяват за нежелани реакции (вж. точка 4.8), особено ако са със затлъстяване и/или се лекуват и с мощни инхибитори на СYP3A, при което експозицията може допълнително да се повиши (вж. точки 4.5 и 5.2). В тези случаи препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

### Ограничения на клиничните данни

В клиничните изпитвания при уИАИ не са включени имунокомпрометирани пациенти и голяма част от пациентите (80%) са имали скор по АРАСНЕ II < 10 на изходно ниво; 5,4% от пациентите са имали едновременно бактериемия на изходно ниво; 34% от пациентите са имали усложнен апендицит.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Потенциал на други лекарствени продукти да повлияят върху фармакокинетиката на еравацилин

Съпътстващото приложение на мощния индуктор на СYP 3A4/3A5 рифампицин променя фармакокинетиката на еравацилин, като намалява експозицията с приблизително 32% и повишава клирънса с приблизително 54%. Дозата еравацилин трябва да се повиши с приблизително 50% (1,5 mg/kg интравенозно през 12 часа), когато се прилага едновременно с рифампицин или с други мощни индуктори на СYP3A, като фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин и жълт кантарион (вж. точки 4.2 и 4.4).

Съпътстващото приложение на мощния инхибитор на СYP3A итраконазол променя фармакокинетиката на еравацилин, като повишава  $C_{max}$  с приблизително 5% и  $AUC_{0-24}$  с приблизително 23% и намалява клирънса. Няма вероятност повишената експозиция да е клинично значима; поради това не се налага корекция на дозата при едновременно приложение на еравацилин с инхибитори на СYP3A. Въпреки това пациенти, които приемат мощни

инхибитори на СУРЗА (например, ритонавир, итраконазол, кларитромицин) и при наличие на фактори, които могат да повишават експозицията, като например тежко чернодробно увреждане и/или затлъстяване, трябва да бъдат проследявани за нежелани реакции (вж. точки 4.4 и 4.8).

Установено е, че *in vitro* еравациклин е субстрат на транспортерите P-gp, OATP1B1 и OATP1B3. Не може да се изключат взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ *in vivo* и едновременното приложение на еравациклин и други лекарствени продукти, които инхибират тези транспортери (например инхибитори на OATP1B1/3, атазанавир, циклоспорин, лопинавир и саквинавир), може да повиши плазмената концентрация на еравациклин.

#### Потенциал на еравациклин за повлияване на фармакокинетиката на други лекарствени продукти

*In vitro* еравациклин и метаболитите му не са нито инхибитори, нито индуктори на СУР ензимите и транспортерните протеини (вж. точка 5.2). Поради това няма вероятност за взаимодействия с лекарствени продукти, които са субстрати на тези ензими или транспортери.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Липсват данни от употребата на еравациклин при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Както другите тетрациклинови антибиотици, еравациклин може да индуцира трайни дентални дефекти (промяна на цвета и дефекти на емайла) и забавяне на процесите на осификация при експозиция на фетуса *in utero* през 2<sup>-рия</sup> и 3<sup>-тия</sup> триместър поради кумулиране в тъканите с интензивна обмяна на калций и образуване на калциеви хелатни комплекси (вж. точки 4.4 и 5.3). Херава не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената изисква лечение с еравациклин.

#### Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да избягват бременност по време на прием на еравациклин.

#### Кърмене

Не е известно дали еравациклин и метаболитите му се екскретират в кърмата. Проучванията при животни показват екскреция на еравациклин и метаболитите му в млякото (вж. точка 5.3).

Продължителната употреба на други тетрациклини в периода на кърмене може да доведе до значителна абсорбция от кърмачето на естествено хранене и не се препоръчва поради риск от промяна на цвета и забавяне процесите на осификация на зъбите на кърмачето.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с еравациклин, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### Фертилитет

Липсват клинични данни за ефектите на еравациклин върху фертилитета. Еравациклин не повлиява на чифтосването и фертилитета на мъжки плъхове при нива на експозиция, които имат значение за клиничната употреба (вж. точка 5.3).

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Еравациклин повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. След приложение на еравациклин може да настъпи замайване (вж. точка 4.8).

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Обобщение на профила на безопасност

В клиничните изпитвания най-честите нежелани реакции при пациенти с УИАИ, лекувани с еравациклин (n = 576), са гадене (3,0%), повръщане, флебит на мястото на инфузията (всяка с честота 1,9%), флебит (1,4%), тромбоза на мястото на инфузията (0,9%), диария (0,7%), еритем на мястото на пункцията на кръвоносния съд (0,5%), хиперхидроза, тромбофлебит, хипоестезия на мястото на инфузията и главоболие (всяка по 0,3%), които са обикновени леки или умерени по тежест.

##### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, установени при еравациклин, са представени в Таблица 1. Нежеланите реакции са класифицирани по системно-органични класове по MedDRA и по честота. Категориите по честота на нежеланите реакции се определят според следните конвенции: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ), много редки ( $< 1/10\,000$ ). В рамките на всяка категория по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 1 Табличен списък на нежеланите реакции към еравациклин в клиничните изпитвания**

Системо-органичен клас	Чести	Нечести
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система		Замаяност Главоболие
Съдови нарушения	Тромбофлебит <sup>а</sup> Флебит <sup>б</sup>	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене Повръщане	Панкреатит Диария
Хепатобилиарни нарушения		Повишена аспартат аминотрансфераза (АСАТ) Повишена аланин аминотрансфераза (АЛАТ) Хипербилирубинемия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив Хиперхидроза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакция на мястото на инфузията <sup>в</sup>	

1. Тромбофлебитът включва предпочитаните термини тромбофлебит и тромбоза на мястото на инфузията
2. Флебитът включва предпочитаните термини флебит, флебит на мястото на инфузията, повърхностен флебит и флебит на мястото на инжектиране
3. Реакцията на мястото на инфузията включва предпочитаните термини еритема на мястото на инжектиране, хипоестезия на мястото на инфузията, еритема на мястото на пункцията на кръвоносния съд и болка на мястото на пункцията на кръвоносния съд

##### Описание на избрани нежелани реакции

###### *Реакции на мястото на инфузията*

Лека до умерена реакция на мястото на инфузията, включваща болка или дискомфорт, еритем и подуване или възпаление на мястото на инжектиране, както и повърхностен тромбофлебит и/или флебит се съобщават при пациенти, лекувани с еравациклин. Реакциите на мястото на инфузията може да се намалят чрез понижаване на концентрацията на еравациклин в инфузията или скоростта на инфузията.

#### *Ефекти на тетрациклините*

Нежеланите реакции на тетрациклините включват фоточувствителност, *pseudotumor cerebri* и антианаболно действие, което води до повишаване на уреен азот в кръвта, азотемия, ацидоза и хиперфосфатемия.

#### *Диария*

Нежеланите реакции на антибиотиците включват псевдомембранозен колит и свръхрастеж на нечувствителни организми, включително гъбички (вж. точка 4.4). В условията на клинични изпитвания свързана с лечението диария е настъпила при 0,7% от пациентите; всички случаи са били леки.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

### **4.9 Предозиране**

При изпитвания, в които са прилагани до 3 mg/kg еравациклин на здрави доброволци, е наблюдавано, че дози над препоръчителната доза водят до по-висока честота на гадене и повръщане.

В случай на подозрение за предозиране прилагането на Xerava трябва да се спре и пациентът да бъде наблюдаван за нежелани реакции.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системно приложение, тетрациклини, АТС код: J01AA13.

#### Механизъм на действие

Механизмът на действие на еравациклин включва нарушение на синтеза на бактериални протеини чрез свързване с 30S рибозомната субединица, като по този начин предотвратява вграждането на аминокиселинни остатъци в удължаващи се пептидни вериги.

Заместванията при C-7 и C-9 в молекулата на еравациклин не присъстват в естествено срещащите се или полусинтетичните тетрациклини и типът заместване придава микробиологична активност, включваща запазването на активността *in vitro* срещу Gram-положителни и Gram-отрицателни щамове, които експресират тетрациклин-специфични механизми на резистентност (т.е., ефлукс, медиран от tet(A), tet(B) и tet(K); предпазване на рибозомите, кодирано от tet(M) и tet(Q)). Еравациклин не е субстрат на MerA помпата в *Staphylococcus aureus*, която се описва като механизъм на резистентност към тигециклин. Еравациклин не се влияе и от ензимите, които деактивират или модифицират аминокликозидите.

### Механизъм на действие

Резистентност към еравациклин е наблюдавана при *Enterococcus*, носещи мутации в *grsJ*. Липсва таргетно базирана кръстосана резистентност между еравациклин и други класове антибиотици като хинолони, цефалоспорини и карбапенеми.

Другите механизми на бактериална резистентност, които потенциално може да повлияят на еравациклин, са свързани с повишени регулационни нива на неспецифичен присъщ ефлукс в рамките на множествена резистентност (MDR).

### Гранични стойности на тестовете за чувствителност

Гранични стойности на минималните инхибиращи концентрации (МИК), установени от Европейския комитет за тестване на чувствителността към антимикробни средства (EUCAST) за еравациклин са:

**Таблица 2 Гранични стойности на минималната инхибираща концентрация на еравациклин за различни патогени**

Патоген	Гранични стойности на МИК (µg/ml)	
	Чувствителни (S ≤)	Резистентни (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 spp.</i>	0,125	0,125

### Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

Доказано е, че площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC), разделена на минималната инхибираща концентрация (МИК) за еравациклин, е най-добрият предиктор за ефикасност *in vitro*, като се използват експозициите в стационарно състояние при хора в хемостат и това се потвърждава *in vivo* при животински модели на инфекции.

### Клинична ефикасност срещу специфични патогени

Ефикасността е демонстрирана в клинични изпитвания срещу патогени, включени в списъка на уИАИ, които са били чувствителни към еравациклин *in vitro*:

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

### Антибактериална активност срещу други значими патогени

Данните *in vitro* показват, че следните патогени не са чувствителни към еравациклин:

- *Pseudomonas aeruginosa*

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отложи задължението за предоставяне на резултатите от изпитванията с Херава в една или повече подгрупи на педиатричната популация при уИАИ (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Еравациклин се прилага интравенозно и поради това бионаличността му е 100%.

Средните фармакокинетични параметри на еравациклин след еднократни и многократни интравенозни инфузии (60 минути) на 1 mg/kg, прилагани на здрави възрастни веднъж на всеки 12 часа, са представени в Таблица 3.

**Таблица 3 Средни (%CV) плазмени фармакокинетични параметри на еравациклин след еднократни и многократни интравенозни инфузии на здрави възрастни**

Доза еравациклин		ФК параметри			
		Аритметична средна стойност (%CV)			
		$C_{max}$ (ng/ml)	$t_{max}^a$ (h)	$AUC_{0-12}^b$ (ng*h/ml)	$t_{1/2}$ (h)
1,0 mg/kg интравенозно веднъж на 12 часа (n=6)	Ден 1	2125 (15)	1,0 (1,0—1,0)	4305 (14)	9 (21)
	Ден 10	1825 (16)	1,0 (1,0—1,0)	6309 (15)	39 (32)

<sup>a</sup> Представена средна стойност (диапазон)

<sup>b</sup> AUC на Ден 1 = AUC<sub>0-12</sub> след първата доза и AUC за Ден 10 = AUC<sub>0-12</sub> в стационарно състояние

### Разпределение

Свързването *in vitro* на еравациклин с човешки плазмени протеини се повишава с повишаване на концентрациите със съответно 79%, 86% и 90% (свързване) при 0,1, 1 и 10 µg/ml. Средният (%CV) обем на разпределение в стационарно състояние при здрави нормални доброволци след приложение на 1 mg/kg на всеки 12 часа е приблизително 321 l (6,35), което е повече от общия обем на телесните течности.

### Биотрансформация

Непромененият еравациклин е основното съединение, след приложение на лекарствения продукт, в човешката плазма и човешката урина. Еравациклин се метаболизира предимно от CYP3A4- и чрез FMO-медирано окисление на пирролидиновия пръстен до TP-6208 и чрез химична епимеризация при C-4 до TP-498. Допълнителни второстепенни метаболити се образуват чрез глюкурониране, окисление и хидролиза. TP-6208 и TP-498 се приемат за фармакологично неактивни.

Еравациклинът е субстрат на транспортерите P-gp, OATP1B1 и OATP1B3, но не и на BCRP.

### Елиминиране

Еравациклин се екскретира в урината и във фецеса. Бъбречният клирънс и билиарната и директна чревна екскреция представляват съответно приблизително 35% и 48% от общия телесен клирънс след приложение на единична доза 60 mg <sup>14</sup>C-еравациклин интравенозно.

### Линейност/нелинейност

$C_{max}$  и AUC за еравациклин при здрави възрастни нараства почти пропорционално на повишаването на дозата. Кумулирането е приблизително 45% след интравенозно приложение на дози 1 mg/kg през 12 часа.

В рамките на диапазона на клинично изпитаните многократни интравенозни дози еравациклин фармакокинетичните параметри AUC и  $C_{max}$  показват линейност, но с повишаване на дозите нарастването както на AUC, така и на  $C_{max}$  е малко по-малко от пропорционално на дозата.

## Потенциал за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“

Еравациклин и метаболитите му не са инхибитори на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4 *in vitro*. Еравациклин, TP-498 и TP-6208 не са индуктори на CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4.

Еравациклин, TP-498 и TP-6208 не са инхибитори на транспортерите BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 или MATE2-K. Метаболитите TP-498 и TP-6208 не са инхибитори на P-gp *in vitro*.

## Специални популации

### *Бъбречно увреждане*

Средната геометрична стойност на най-малките квадрати за  $C_{max}$  за еравациклин нараства с 8,8% при участници с терминален стадий на бъбречна болест (ТСББ) спрямо здрави доброволци при 90% CI -19,4; 45,2. Средната геометрична стойност на най-малките квадрати за  $AUC_{0-inf}$  за еравациклин намалява с 4,0% при лица с ТСББ спрямо здрави лица при 90% CI -14,0; 12,3.

### *Чернодробно увреждане*

Средната геометрична стойност на най-малките квадрати за  $C_{max}$  за еравациклин нараства със съответно 13,9%, 16,3% и 19,7% при пациенти с леко (клас А по Child-Pugh), умерено (клас В по Child-Pugh) и тежко (клас С по Child-Pugh) чернодробно увреждане спрямо здрави доброволци. Средната геометрична стойност на най-малките средни квадрати за  $AUC_{0-inf}$  за еравациклин нараства със съответно 22,9%, 37,9% и 110,3% при лица с леко, умерено и тежко чернодробно увреждане спрямо здрави доброволци.

### *Пол*

В популационен фармакокинетичен анализ на еравациклин не са наблюдавани клинично значими разлики в AUC по пол.

### *Старческа възраст ( $\geq 65$ години)*

В популационен фармакокинетичен анализ на еравациклин не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на еравациклин по отношение на възрастта.

### *Телесно тегло*

В популационен фармакокинетичен анализ е показано, че разпределението на еравациклин (клирънс и обем) зависи от телесното тегло. Разликите в експозицията на еравациклин по отношение на AUC в резултат от това обаче не налагат корекция на дозата в проучвания диапазон на телесното тегло. Липсват данни за пациенти с телесно тегло над 137 kg. Потенциалното въздействие на затлъстяване в тежка форма върху експозицията на еравациклин не е проучвано.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

В проучвания за токсичност при многократно прилагане на еравациклин при плъхове, кучета и маймуни се наблюдавани лимфоидна деплация/атрофия на лимфните възли, слезката и тимуса, намаляване на броя на еритроцитите, ретикулоцитите, левкоцитите и тромбоцитите (кучета и маймуни) поради хипоцелуларитет на костния мозък и нежелани стомашно-чревни реакции (кучета и маймуни). Находките са обратими или частично обратими с периоди на възстановяване от 3 до 7 седмици.

Промяна на цвета на костите (при отсъствие на хистологични находки), която не е непълно обратима в рамките на периоди на възстановяване до 7 седмици, е наблюдавана при плъхове и маймуни след 13-седмично приложение.

Интравенозното приложение на високи дози еравациклин е свързано с кожни отговори (включително копривна треска, сърбеж, подуване и/или кожен еритем) при проучвания при плъхове и кучета.

При проучвания за фертилитет при мъжки плъхове еравациклин е приложен с експозиция, която е около 5 пъти по-висока от клиничната (на базата на AUC), което е предизвикало значително намаляване на броя на бременностите. Тези находки са обратими след 70-дневен (10-седмичен) период на възстановяване, което е еквивалентно на цикъла на сперматогенеза при плъхове. Находките за мъжките репродуктивни органи са наблюдавани и при плъхове в проучвания за токсичност при многократно прилагане с продължителност 14 дни или 13 седмици при експозиции 10 до 5 пъти по-големи от клиничната експозиция според AUC. Резултатите включват дегенерация на семиниферните каналчета, олигоспермия и клетъчни отпадъци в епидидимите, ретенция на сперматиди в семиниферните каналчета, повишаване на ретенцията на сперматидните глави за сертолиевите клетки, вакуолизация на сертолиевите клетки и намален броя на сперматозоидите в спермата. При женски плъхове не са наблюдавани ефекти върху чифтосването и фертилитета.

В ембрио-фетални проучвания не са установени нежелани реакции при плъхове при експозиции, които са сравними с клиничната експозиция, или при зайци при експозиции, които са 1,9 пъти по-високи от клиничната експозиция (на базата на AUC) съответно при плъхове и зайци. Дози над 2 или 4 пъти по-високи от клиничната експозиция (на базата на AUC) са свързани с токсичност за майката (клинични наблюдения и намалено наддаване на телесно тегло и консумация на храна), намалено телесно тегло на фетуса и забавяне в скелетната осификация и при двата вида, както и аборти при зайци.

Проучванията при животни показват, че еравациклин преминава през плацентата и се открива във феталната плазма. Еравациклин (и метаболитите му) се екскретират в млякото на лактиращи плъхове.

Еравациклин не е генотоксичен. Не са провеждани клинични проучвания за канцерогенност на еравациклин.

Xerava може да има потенциал да бъде устойчив в сладководна утайка.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Манитол (E421)

Натриев хидроксид (за корекция на pH)

Хидрохлорна киселина (за корекция на pH)

### **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

Химичната и физичната стабилност по време на употреба след реконституиране на флакона е доказана за период от 1 час при 25° C.

Химичната и физичната стабилност по време на употреба след разреждане е доказана за период от 72 часа при 2° C – 8° C и 12 часа при 25° C.



От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение преди употреба е отговорност на потребителят и обикновено не трябва да превишава повече от 72 часа при  $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ , освен ако методът на реконституиране/разреждане е бил проведен при контролирани и валидирани асептични условия.

#### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ). Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

#### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

10 ml флакон от стъкло тип I с бутилова гумена запушалка и алуминиева капачка.

Вид опаковка: 1 флакон, 10 флакона и групови опаковки, съдържащи 12 (12 опаковки по 1) флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

#### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

##### Общи предпазни мерки

Всеки флакон е само за еднократна употреба.

Трябва да се спазва асептична техника при приготвяне на инфузионния разтвор.

##### ***Указания за реконституиране***

Съдържанието на необходимия брой флакони трябва поотделно да се реконституира с 5 ml вода за инжекции или с 5 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвори да се завърти внимателно до пълно разтваряне на праха. Тръскането или бързите движения трябва да се избягват, тъй като може да причинят образуване на пяна.

В разтворен вид Херава трябва да бъде бистър, бледожълт до оранжев разтвор. Разтворът не трябва да се използва, ако съдържа видими частици или ако разтворът е мътен.

##### ***Приготвяне на инфузионния разтвор***

За да се приложи, след реконституиране разтворът трябва допълнително да се разрежи с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор. Изчисленият обем на разтвора след реконституиране трябва да се добави към инфузионния сак, като се цели концентрация от 0,3 mg/ml с диапазон 0,2 до 0,6 mg/ml. Вижте примерните изчисления в Таблица 4.

Обърнете внимателно сака надолу, за да смесите разтвора.

**Таблица 4      Примерни изчисления за телесно тегло в диапазона от 40 kg до 200 kg<sup>1</sup>**

Телесно тегло на пациента (kg)	Пълна доза (mg)	Брой на флаконите, които трябва да се реконституират	Общо обем на реконституирания разтвор (ml)	Препоръчителен обем на инфузионния сак
40	40	1	2	100 ml
60	60	1	3	250 ml

80	80	1	4	250 ml
100	100	1	5	250 ml
150	150	2	7.5	500 ml
200	200	2	10	500 ml

<sup>1</sup> Точната доза трябва да се изчисли на базата на телесното тегло на конкретния пациент.

За пациенти с телесно тегло  $\geq 40 \text{ kg} - 49 \text{ kg}$ :

Изчислете необходимия обем реконституиран разтвор на базата на теленото тегло на пациента и инжектирайте в инфузионен сак от 100 ml.

За пациенти с телесно тегло  $\geq 50 \text{ kg} - 100 \text{ kg}$ :

Изчислете необходимия обем реконституиран разтвор на базата на теленото тегло на пациента и инжектирайте в инфузионен сак от 250 ml.

За пациенти с телесно тегло  $> 100 \text{ kg}$ :

Изчислете необходимия обем реконституиран разтвор на базата на теленото тегло на пациента и инжектирайте в инфузионен сак от 500 ml.

### ***Инфузия***

Готовият за използване разтвор трябва да се провери за видими частици преди приложение. След реконституиране и разреждане разтворите, които съдържат видими частици или изглеждат мътни, трябва да се изхвърлят.

След разреждане Херава се прилага интравенозно в продължение на приблизително 1 час.

След реконституиране и разреждане разтворът трябва да се прилага само като интравенозна инфузия. Не трябва да се прилага като интравенозна болус инжекция.

Ако за последователно прилагане на инфузии на няколко различни лекарствени продукта се използва една и съща интравенозна система, тя трябва да се промие с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор на преди и след инфузия.

### **Изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Германия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 20 септември, 2018 г.

Дата на последно подновяване:

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Xerava 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

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

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Германия

Xerava 50 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА: 1 ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Херава 50 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
еравациклин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа 50 mg еравациклин,  
След разтваряне, всеки ml съдържа 10 mg еравациклин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

манитол (E421), натриев хидроксид, хидрохлорна киселина.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за концентрат за инфузионен разтвор  
1 флакон

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
за интравенозно приложение след реконституиране и разреждане

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпазиот светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/18/1312/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА: ГРУПОВА, С BLUE BOX**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Херава 50 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
еравациклин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа 50 mg еравациклин,  
След разтваряне, всеки ml съдържа 10 mg еравациклин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

манитол (E421), натриев хидроксид, хидрохлорна киселина.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за концентрат за инфузионен разтвор  
Групова опаковка: 12 (12x1) флакона

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
за интравенозно приложение след реконституиране и разреждане

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Съхранявайте флакона в първичната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/18/1312/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ПЪРВИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА: ГРУПОВА, БЕЗ BLUE BOX**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Херава 50 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
еравациклин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа 50 mg еравациклин,  
След разтваряне, всеки ml съдържа 10 mg еравациклин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

манитол (E421), натриев хидроксид, хидрохлорна киселина.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон. Компонент от групова опаковка. Не може да се продава поотделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

За интравенозно приложение след реконституиране и разреждане.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/18/1312/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>**

Партида

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Херава 50 mg прах за концентрат  
еравациклин  
i.v. след реконституиране и разреждане

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА: 1 ФЛАКОН, 10 ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Херава 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
еравациклин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа 100 mg еравациклин,  
След разтваряне, всеки ml съдържа 20 mg еравациклин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

манитол (E421), натриев хидроксид, хидрохлорна киселина.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон

10 флакона

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
за интравенозно приложение след реконституиране и разреждане

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.



**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/18/1312/003 1 флакон  
EU/1/18/1312/005 10 флакона

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА: ГРУПОВА, С BLUE BOX**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Херава 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
еравациклин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа 100 mg еравациклин,  
След разтваряне, всеки ml съдържа 20 mg еравациклин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

манитол (E421), натриев хидроксид, хидрохлорна киселина.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за концентрат за инфузионен разтвор  
Групова опаковка: 12 (12 x 1) флакона

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
за интравенозно приложение след реконституиране и разреждане

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Съхранявайте флакона в първичната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11 ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Германия

**12 НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/18/1312/004

**13 ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида

**14 НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15 УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16 ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17 УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18 УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ПЪРВИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА: ГРУПОВА, БЕЗ BLUE BOX**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Херава 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
еравациклин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа 100 mg еравациклин,  
След разтваряне, всеки ml съдържа 20 mg еравациклин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

манитол (E421), натриев хидроксид, хидрохлорна киселина.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон. Компонент от групова опаковка. Не може да се продава поотделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
за интравенозно приложение след реконституиране и разреждане

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/18/1312/004

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>**

Партида

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Херава 100 mg прах за концентрат  
еравациклин  
i.v. след реконституиране и разреждане

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### Херава 50 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор еравациклин (eravacycline)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Херава и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Херава
3. Как ще Ви приложат Херава
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Херава
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Херава и за какво се използва

##### Какво представлява Херава

Херава е антибиотик, който съдържа активното вещество еравациклин. Принадлежи към групата антибиотици, наречени „тетрациклини“, които действат чрез спиране на растежа на определени бактерии, които причиняват инфекции.

##### За какво се използва Херава

Херава се използва за лечение на възрастни с усложнени инфекции в корема.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Херава

##### Не трябва да приемате Херава:

- ако сте алергични към еравациклин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте алергични към някой тетрациклинов антибиотик (напр. миноциклин и доксициклин), тъй като е възможно да сте алергични и към еравациклин.

##### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да приемете Херава, ако имате опасения относно някой от следните проблеми:

##### Анафилактични реакции

Анафилактични (алергични) реакции са съобщени при други тетрациклинови антибиотици. Те може да се развият внезапно и може потенциално да са животозастрашаващи. **Потърсете спешна медицинска помощ**, ако подозирате, че имате анафилактична реакция по време на прилагане на Херава. Симптомите, за които трябва да следите, са обрив, подуване на лицето,



чувство на прималяване или припадане, стягане в гърдите, затруднено дишане, учестено сърцебиене или загуба на съзнание (вж. също и точка 4).

#### Диария

Говорете с Вашия лекар или медицинската сестра, ако страдате от диария преди приложението на Xerava. Ако развиете диария по време на лечението или след това, **незабавно информирайте Вашия лекар**. Не вземайте никакви лекарства за лечение на Вашата диария, преди първо да се посъветвате с Вашия лекар (вж. също и точка 4).

#### Реакции на мястото на инфузията

Xerava се прилага под формата на инфузия (вливане) директно във вена. Информирайте **Вашия лекар или медицинска сестра**, ако забележите на мястото на инфузията по време на лечението или след това някои от следните: зачервяване на кожата, обрив, възпаление или болка или чувствителност при допир.

#### Нова инфекция

Въпреки че Xerava унищожава определени бактерии, възможно е други видове бактерии и гъбички да продължат да се развиват. Това се нарича „свръхрастеж“ или „суперинфекция“. Вашият лекар ще Ви проследява внимателно за всякакви нови инфекции или ще спре лечението с Xerava, като ще Ви приложи друго лечение, ако е необходимо.

#### Панкреатит

Силна болка в корема и гърба с висока температура може да са признаци на възпаление на панкреаса. Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някоя от нежеланите реакции по време на лечението си с Xerava.

#### Проблеми с черния дроб

Говорете с Вашия лекар, ако имате проблеми с черния дроб или ако сте с наднормено тегло, особено ако приемате едновременно и итраконазол (лекарство за лечение на гъбични инфекции), ритонавир (лекарство, използвано за лечение на вирусни инфекции) или кларитромицин (антибиотик), тъй като Вашият лекар ще Ви проследява за нежелани реакции.

#### **Деца и юноши**

Това лекарство не трябва да се използва при деца и юноши на възраст под 18 години, тъй като не е проучено достатъчно при тези групи. Xerava не трябва да се използва при деца на възраст под 8 години, защото може да причини трайни ефекти върху зъбите им, като например промяна на цвета.

#### **Други лекарства и Xerava**

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинската сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително рифампицин и кларитромицин (антибиотици), фенобарбитал, карбамазепин и фенитоин (използват се за лечение на епилепсия), жълт кантарион (билково лекарство, използвано за лечение на депресия и тревожност), итраконазол (лекарство за лечение на гъбични инфекции), ритонавир, атазанавир, лопинавир и сакинавир (лекарства, използвани за лечение на вирусни инфекции) и циклоспорин (лекарство, използвано за потискане на имунната система).

## **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди употребата на това лекарство. Хегара не се препоръчва по време на бременност, тъй като може:

- трайно да оцвети зъбите на нероденото Ви дете
- забави нормалното образуване на костите на нероденото Ви дете.

Все още не е известно дали Хегара преминава в кърмата. Дългосрочната употреба на други подобни антибиотици от кърмещи майки може да причини трайно оцветяване на зъбите на детето. Посъветвайте се с Вашия лекар, преди да кърмите Вашето бебе.

## **Шофиране и работа с машини**

Хегара може да повлияе на способността Ви за безопасно шофиране и работа с машини. Не шофирайте и не работете с машини, ако се чувствате замаяни, ако Ви прималява или сте с неуверени движения след приема на това лекарство.

## **3. Как ще Ви приложат Хегара**

Хегара ще Ви бъде приложен от лекар или медицинска сестра.

Препоръчителната доза за възрастни се базира на телесното тегло и е 1 mg/kg през 12 часа. Вашият лекар може да повиши дозата Ви (1,5 mg/kg през 12 часа), ако приемате други лекарства, включително рифампицин, фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин или жълт кантарион.

Ще Ви бъде приложен чрез вливане директно във вена (интравенозно) в продължение на приблизително 1 час.

Курсът на лечение обикновено продължава от 4 до 14 дни. Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да се лекувате.

### **Ако Ви е приложена повече от необходимата доза Хегара**

Хегара ще Ви бъде приложен в болница от лекар или медицинска сестра. Поради това е малко вероятно да Ви бъде приложено повече от необходимото количество. Информирайте незабавно на Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате опасения, че Ви е приложено твърде много Хегара.

### **Ако сте пропуснали да приемете Хегара**

Хегара ще Ви бъде приложен в болница от лекар или медицинска сестра. Поради това, малко вероятно е да пропуснете да си приложите доза. Информирайте незабавно на Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате опасения, че е възможно да сте пропуснали доза.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Потърсете спешна медицинска помощ**, ако подозирате, че имате анафилактична реакция или развиете някой от следните симптоми по време на приема на Хегара:

- Обрив
- Подуване на лицето

- Прималяване или припадане
- Стягане в гърдите
- Затруднено дишане
- Учестено сърцебиене
- Загуба на съзнание

**Веднага информирайте Вашия лекар или медицинска сестра**, ако развиете диария по време на лечението или след това. Не вземайте никакви лекарства за лечение на Вашата диария, преди първо да се посъветвате с Вашия лекар.

**Други нежелани реакции може да включват:**

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Гадене
- Повръщане
- Възпаление и болка, причинени от кръвни съсиреци на мястото на инжектиране (тромбофлебит)
- Възпаление на вена, причиняващо болка и подуване (флебит)
- Зачервяване или подуване на мястото на инжектиране

**Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Диария
- Алергична реакция
- Възпаление на панкреаса, което причинява силни болки в корема или гърба (панкреатит)
- Обрив
- Замаяност
- Главоболие
- Повишено изпотяване
- Отклонения в резултатите от кръвните изследвания на черния дроб

Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате някоя от тези нежелани реакции.

#### Други тетрациклинови антибиотици

Други нежелани реакции се съобщават при другите тетрациклинови антибиотици, включително миноциклин и доксициклин. Те включват чувствителност към светлина, главоболие, проблеми със зрението или отклонения в кръвни изследвания. Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някоя от тези нежелани реакции по време на лечението си с Xerava.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате Xerava**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона или картонената опаковка след „Годен до“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Съхранявайте флакона в първичната картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

След като от праха се приготви разтвор и се разрежи до готовност за употреба, трябва да Ви бъде приложен незабавно. Ако това не стане, може да се съхранява при стайна температура до 12 часа.

В разтворен вид Херава трябва да бъде бистър, бледожълт до оранжев разтвор. Разтворът не трябва да се използва, ако съдържа видими частици или ако разтворът е мътен.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Херава**

- Активно вещество: еравациклин. Всеки флакон съдържа 50 mg еравациклин.
- Други съставки: манитол (E421), хидрохлорна киселина (за корекция на рН) и натриев хидроксид (за корекция на рН).

### **Как изглежда Херава и какво съдържа опаковката**

Херава е бледожълта до тъмножълта компактна маса в стъклен флакон от 10 ml. Прахът за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат) се реконституира във флакона с 5 ml вода за инжекции. Приготвеният разтвор се изтегля от флакона и прибавя към инфузионен сак с 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор на натриев хлорид в болнични условия.

Херава се предлага в опаковки, съдържащи по 1 флакон или групови опаковки от по 12 картонени кутии, всяка от които съдържа по 1 флакон.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **Притежател на разрешението за употреба**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Германия

### **Производител**

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

<b>België/Belgique/Belgien</b> Viatrix bvba/sprl Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00	<b>Lietuva</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>България</b> PAION Deutschland GmbH Тел.: + 49 800 4453 4453	<b>Luxembourg/Luxemburg</b> PAION Deutschland GmbH Tél/Tel: + 49 800 4453 4453

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката.**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

-----

**Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:**

Важно: Моля, преди да предписвате, вижте за справка кратката характеристика на продукта (КХП).

Хегава трябва да се реконституира с вода за инжекции и след това да се разреди, като се използва натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

Хегава не трябва да се смесва с други лекарствени продукти. Ако за последователно прилагане на инфузии на няколко различни лекарствени продукта се използва една и съща инфузионна линия, тя трябва да се промие с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор преди и след инфузия.

Дозата трябва да се изчисли на база на телесното тегло на пациента; 1 mg/kg телесно тегло.

**Указания за реконституиране**

Трябва да се спазва асептична техника при приготвяне на инфузионния разтвор. Всеки флакон трябва поотделно да се реконституира с 5 ml вода за инжекция и да се завърти внимателно до пълно разтваряне на праха. Тръскането или бързите движения трябва да се избягват, тъй като може да причинят образуване на пяна.

В разтворен вид Хегава трябва да представлява бистър, бледожълт до оранжев разтвор. Разтворът не трябва да се използва, ако съдържа частици или ако разтворът е мътен.

**Приготвяне на инфузионния разтвор**

За приложение след реконституиране разтворът трябва допълнително да се разреди с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор. Изчисленият обем на разтвора след реконституиране трябва да се добави към инфузионния сак, като се цели концентрация от 0,3 mg/ml с диапазон 0,2 до 0,6 mg/ml. Вижте примерните изчисления в Таблица 1.

Обърнете внимателно сака надолу, за да смесите разтвора.

**Таблица 1      Примерни изчисления за телесно тегло в диапазона от 40 kg до 200 kg<sup>1</sup>**

Телесно тегло на пациента (kg)	Обща доза (mg)	Брой на флаконите, които трябва да се реконституират	Общо обем на реконституирания разтвор (ml)	Препоръчителен обем на инфузионния сак
40	40	1	4	100 ml
60	60	2	6	250 ml
80	80	2	8	250 ml
100	100	2	10	250 ml
150	150	3	15	500 ml
200	200	4	20	500 ml

<sup>1</sup> Точната доза трябва да се изчисли на базата на телесното тегло на конкретния пациент.

За пациенти с телесно тегло  $\geq 40$  kg – 49 kg:

Изчислете необходимия обем реконституиран разтвор на базата на телесното тегло на пациента и инжектирайте в инфузионен сак от 100 ml.

За пациенти с телесно тегло  $\geq 50 \text{ kg} - 100 \text{ kg}$ :

Изчислете необходимия обем реконституиран разтвор на базата на телесното тегло на пациента и инжектирайте в инфузионен сак от 250 ml.

За пациенти с телесно тегло **100 kg**:

Изчислете необходимия обем реконституиран разтвор на базата на теленото тегло на пациента и инжектирайте в инфузионен сак от 500 ml.

### ***Инфузия***

Инфузионният разтвор трябва да се провери за видими частици преди приложение.

След реконституиране и разреждане разтворите, които съдържат видими частици или изглеждат мътни, трябва да се изхвърлят.

След разреждане Xerava се прилага интравенозно в продължение на приблизително 1 час.

Препоръчителната схема на дозиране на трябва е 1 mg/kg на всеки 12 часа в продължение на 4 до 14 дни.

След реконституиране и разреждане разтворът трябва да се прилага само като интравенозна инфузия. Не трябва да се прилага като интравенозна болус инжекция.

Само за еднократна употреба, всички останали неизползвани количества от разтвора трябва да се изхвърлят.

## Листовка: информация за пациента

### Херава 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор еравациклин (eravacycline)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Херава и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Херава
3. Как ще Ви приложат Херава
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Херава
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Херава и за какво се използва

##### Какво представлява Херава

Херава е антибиотик, който съдържа активното вещество еравациклин. Принадлежи към групата антибиотици, наречени „тетрациклини“, които действат чрез спиране на растежа на определени бактерии, които причиняват инфекции.

##### За какво се използва Херава

Херава се използва за лечение на възрастни с усложнени инфекции в корема.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Херава

##### Не трябва да приемате Херава:

- ако сте алергични към еравациклин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте алергични към някой тетрациклинов антибиотик (напр. миноциклин и доксициклин), тъй като е възможно да сте алергични и към еравациклин.

##### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да приемете Херава, ако имате опасения относно някой от следните проблеми:

##### Анафилактични реакции

Анафилактични (алергични) реакции са съобщени при други тетрациклинови антибиотици. Те може да се развият внезапно и може потенциално да са животозастрашаващи. **Потърсете спешна медицинска помощ**, ако подозирате, че имате анафилактична реакция по време на прилагане на Херава. Симптомите, за които трябва да следите, са обрив, подуване на лицето,



чувство на прималяване или припадане, стягане в гърдите, затруднено дишане, учестено сърцебиене или загуба на съзнание (вижте също и точка 4).

#### Диария

Говорете с Вашия лекар или медицинската сестра, ако страдате от диария преди приложението на Xerava. Ако развиете диария по време на лечението или след това, **незабавно информирайте Вашия лекар**. Не вземайте никакви лекарства за лечение на Вашата диария, преди първо да се посъветвате с Вашия лекар (вижте също и точка 4).

#### Реакции на мястото на инфузията

Xerava се прилага под формата на инфузия (вливане) директно във вена. Информирайте **Вашия лекар или медицинска сестра**, ако забележите на мястото на инфузията по време на лечението или след това някои от следните: зачервяване на кожата, обрив, възпаление или болка или чувствителност при допир.

#### Нова инфекция

Въпреки че Xerava унищожавя определени бактерии, възможно е други видове бактерии и гъбички да продължат да се развиват. Това се нарича „свръхрастеж“ или „суперинфекция“. Вашият лекар ще Ви проследява внимателно за всякакви нови инфекции или ще спре лечението с Xerava, като ще Ви приложи друго лечение, ако е необходимо.

#### Панкреатит

Силна болка в корема и гърба с висока температура може да са признаци на възпаление на панкреаса. Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някоя от нежеланите реакции по време на лечението си с Xerava.

#### Проблеми с черния дроб

Говорете с Вашия лекар, ако имате проблеми с черния дроб или ако сте с наднормено тегло, особено ако приемате едновременно и итраконазол (лекарство за лечение на гъбични инфекции), ритонавир (лекарство, използвано за лечение на вирусни инфекции) или кларитромицин (антибиотик), тъй като Вашият лекар ще Ви проследява за нежелани реакции.

#### **Деца и юноши**

Това лекарство не трябва да се използва при деца и юноши на възраст под 18 години, тъй като не е проучено достатъчно при тези групи. Xerava не трябва да се използва при деца на възраст под 8 години, защото може да причини трайни ефекти върху зъбите им, като например промяна на цвета.

#### **Други лекарства и Xerava**

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинската сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително рифампицин и кларитромицин (антибиотици), фенобарбитал, карбамазепин и фенитоин (използват се за лечение на епилепсия), жълт кантарион (билково лекарство, използвано за лечение на депресия и тревожност), итраконазол (лекарство за лечение на гъбични инфекции), ритонавир, атазанавир, лопинавир и сакинавир (лекарства, използвани за лечение на вирусни инфекции) и циклоспорин (лекарство, използвано за потискане на имунната система).

## **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди употребата на това лекарство. Хегара не се препоръчва по време на бременност, тъй като може:

- трайно да оцвети зъбите на нероденото Ви дете
- забави нормалното образуване на костите на нероденото Ви дете.

Все още не е известно дали Хегара преминава в кърмата. Дългосрочната употреба на други подобни антибиотици от кърмещи майки може да причини трайно оцветяване на зъбите на детето. Посъветвайте се с Вашия лекар, преди да кърмите Вашето бебе.

## **Шофиране и работа с машини**

Хегара може да повлияе на способността Ви за безопасно шофиране и работа с машини. Не шофирайте и не работете с машини, ако се чувствате замаяни, ако Ви прималява или сте с неуверени движения след приема на това лекарство.

## **3. Как ще Ви приложат Хегара**

Хегара ще Ви бъде приложен от лекар или медицинска сестра.

Препоръчителната доза за възрастни се базира на телесното тегло и е 1 mg/kg през 12 часа. Вашият лекар може да повиши дозата Ви (1,5 mg/kg през 12 часа), ако приемате други лекарства, включително рифампицин, фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин или жълт кантарион.

Ще Ви бъде приложен чрез вливане директно във вена (интравенозно) в продължение на приблизително 1 час.

Курсът на лечение обикновено продължава от 4 до 14 дни. Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да се лекувате.

### **Ако Ви е приложена повече от необходимата доза Хегара**

Хегара ще Ви бъде приложен в болница от лекар или медицинска сестра. Поради това е малко вероятно да Ви бъде приложено повече от необходимото количество. Информирайте незабавно на Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате опасения, че Ви е приложено твърде много Хегара.

### **Ако сте пропуснали да приемете Хегара**

Хегара ще Ви бъде приложен в болница от лекар или медицинска сестра. Поради това, малко вероятно е да пропуснете да си приложите доза. Информирайте незабавно на Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате опасения, че е възможно да сте пропуснали доза.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Потърсете спешна медицинска помощ**, ако подозирате, че имате анафилактична реакция или развиете някой от следните симптоми по време на приема на Хегара:

- Обрив
- Подуване на лицето

- Прималяване или припадане
- Стягане в гърдите
- Затруднено дишане
- Учестено сърцебиене
- Загуба на съзнание

**Веднага информирайте Вашия лекар или медицинска сестра**, ако развиете диария по време на лечението или след това. Не вземайте никакви лекарства за лечение на Вашата диария, преди първо да се посъветвате с Вашия лекар.

**Други нежелани реакции може да включват:**

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Гадене
- Повръщане
- Възпаление и болка, причинени от кръвни съсиреци на мястото на инжектиране (тромбофлебит)
- Възпаление на вена, причиняващо болка и подуване (флебит)
- Зачервяване или подуване на мястото на инжектиране

**Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Диария
- Алергична реакция
- Възпаление на панкреаса, което причинява силни болки в корема или гърба (панкреатит)
- Обрив
- Замаяност
- Главоболие
- Повишено изпотяване
- Отклонения в резултатите от кръвните изследвания на черния дроб

Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате някоя от тези нежелани реакции.

#### Други тетрациклинови антибиотици

Други нежелани реакции се съобщават при другите тетрациклинови антибиотици, включително миноциклин и доксициклин. Те включват чувствителност към светлина, главоболие, проблеми със зрението или отклонения в кръвни изследвания. Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някоя от тези нежелани реакции по време на лечението си с Xerava.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате Xerava**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона или картонената опаковка след „Годен до“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Съхранявайте флакона в първичната картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

След като от праха се приготви разтвор и се разрежи до готовност за употреба, трябва да Ви бъде приложен незабавно. Ако това не стане, може да се съхранява при стайна температура до 12 часа.

В разтворен вид Херава трябва да бъде бистър, бледожълт до оранжев разтвор. Разтворът не трябва да се използва, ако съдържа видими частици или ако разтворът е мътен.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Херава**

- Активно вещество: еравациклин. Всеки флакон съдържа 100 mg еравациклин.
- Други съставки: манитол (E421), хидрохлорна киселина (за корекция на рН) и натриев хидроксид (за корекция на рН).

### **Как изглежда Херава и какво съдържа опаковката**

Херава е бледожълта до тъмножълта компактна маса в стъклен флакон от 10 ml. Прахът за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат) се реконституира във флакона с 5 ml вода за инжекции или с 5 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор. Пригответият разтвор се изтегля от флакона и прибавя към инфузионен сак с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор в болнични условия.

Херава се предлага в опаковки, съдържащи по 1 флакон, 10 флакона или групови опаковки, съдържащи по 12 картонени кутии, всяка от които съдържа по 1 флакон.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **Притежател на разрешението за употреба**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Германия

### **Производител**

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

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

<b>Latvija</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>United Kingdom (Northern Ireland)</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
---	---

**Дата на последно преразглеждане на листовката.**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

-----

**Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:**

Важно: Моля, преди да предписвате, вижте за справка кратката характеристика на продукта (КХП).

Хегара трябва да се реконституира с вода за инжекции или с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор и след това да се разрежда, като се използва натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

Хегара не трябва да се смесва с други лекарствени продукти. Ако за последователно прилагане на инфузии на няколко различни лекарствени продукта се използва една и съща инфузионна линия, тя трябва да се промие с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор преди и след инфузия.

Дозата трябва да се изчисли на база на телесното тегло на пациента; 1 mg/kg телесно тегло.

***Указания за реконституиране***

Трябва да се спазва асептична техника при приготвяне на инфузионния разтвор. Всеки флакон трябва поотделно да се реконституира с 5 ml вода за инжекция или с 5 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор и да се завърти внимателно до пълно разтваряне на праха. Тръскането или бързите движения трябва да се избягват, тъй като може да причинят образуване на пяна.

В разтворен вид Хегара трябва да представлява бистър, бледожълт до оранжев разтвор. Разтворът не трябва да се използва, ако съдържа частици или ако разтворът е мътен.

***Приготвяне на инфузионния разтвор***

За приложение след реконституиране разтворът трябва допълнително да се разрежда с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор. Изчисленият обем на разтвора след реконституиране трябва да се добави към инфузионния сак, като се цели концентрация от 0,3 mg/ml с диапазон 0,2 до 0,6 mg/ml. Вижте примерните изчисления в Таблица 1.

Обърнете внимателно сака надолу, за да смесите разтвора.

**Таблица 1      Примерни изчисления за телесно тегло в диапазона от 40 kg до 200 kg<sup>1</sup>**

Телесно тегло на пациента (kg)	Обща доза (mg)	Брой на флаконите, които трябва да се реконструират	Общо обем на реконституирания разтвор (ml)	Препоръчителен обем на инфузионния сак
40	40	1	2	100 ml
60	60	1	3	250 ml
80	80	1	4	250 ml
100	100	1	5	250 ml
150	150	2	7.5	500 ml
200	200	2	10	500 ml

<sup>1</sup> Точната доза трябва да се изчисли на базата на телесното тегло на конкретния пациент.

За пациенти с телесно тегло  $\geq 40$  kg – 49 kg:

Изчислете необходимия обем реконституиран разтвор на базата на телесното тегло на пациента и инжектирайте в инфузионен сак от 100 ml.

За пациенти с телесно тегло  $\geq 50$  kg – 100 kg:

Изчислете необходимия обем реконституиран разтвор на базата на телесното тегло на пациента и инжектирайте в инфузионен сак от 250 ml.

За пациенти с телесно тегло **100 kg**:

Изчислете необходимия обем реконституиран разтвор на базата на телесното тегло на пациента и инжектирайте в инфузионен сак от 500 ml.

### **Инфузия**

Инфузионният разтвор трябва да се провери за видими частици преди приложение.

След реконституиране и разреждане разтворите, които съдържат видими частици или изглеждат мътни, трябва да се изхвърлят.

След разреждане Xerava се прилага интравенозно в продължение на приблизително 1 час.

Препоръчителната схема на дозиране на трябва е 1 mg/kg на всеки 12 часа в продължение на 4 до 14 дни.

След реконституиране и разреждане разтворът трябва да се прилага само като интравенозна инфузия. Не трябва да се прилага като интравенозна болус инжекция.

Само за еднократна употреба, всички останали неизползвани количества от развора трябва да се изхвърлят.