PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xerava 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje eravacyclinum 50 mg.

Jeden ml rekonstituovaného roztoku obsahuje eravacyclinum 10 mg.
Po dalším naředění obsahuje 1 ml naředěného roztoku eravacyclinum 0,3 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát).

Světle žlutý až tmavě žlutý koláč.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Xerava je indikován k léčbě komplikovaných intraabdominálních infekcí (cIAI) u dospělých (viz body 4.4 a 5.1).

Je nutné věnovat pozornost oficiálním doporučením pro správné používání antibakteriálních přípravků.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučený režim dávkování je podání eravacyklinu v dávce 1 mg/kg každých 12 hodin po dobu 4 až 14 dní.

Silné induktory CYP3A4
U pacientů, kterým jsou souběžně podávány silné induktory CYP3A4, je doporučený režim dávkování podávání eravacyklinu v dávce 1,5 mg/kg každých 12 hodin po dobu 4 až 14 dní (viz body 4.4 a 4.5).

Starší pacienti (≥ 65 let)
U starších pacientů není vyžadována žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin
U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo u pacientů podstupujících hemodialýzu není nutná úprava dávky. Eravacyklin je možné podávat bez ohledu na časový rozvrh hemodialýzy (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater
U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávky (viz body 4.4, 4.5 a 5.2).

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku Xerava u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje. Přípravek Xerava se nemá používat u dětí mladších 8 let z důvodu zbarvování chrupu (viz body 4.4 a 4.6).

Způsob podání

Intravenózní podání.

Přípravek Xerava se podává pouze formou intravenózní infuze trvající přibližně 1 hodinu (viz bod 4.4).

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Hypersenzitivita na antibiotika z třídy tetracyklinů.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Anafylaktické reakce

U jiných antibiotik z třídy tetracyklinů mohou nastat závažné a příležitostně fatální hypersenzitivní reakce a takové reakce byly i hlášeny (viz bod 4.3). V případě hypersenzitivních reakcí musí být léčba eravacyklinem okamžitě ukončena a musejí být zahájena odpovídající neodkladná opatření.

Průjem spojený s bakterií *Clostridioides difficile*

Při použití téměř všech antibiotik byl hlášen výskyt kolitidy související s antibiotiky a pseudomembranózní kolitidy, jejichž závažnost se může pohybovat od mírné až po život ohrožující. U pacientů, u kterých se během léčby eravacyklinem či po ní objeví průjem, je nutné mít tuto diagnózu na paměti (viz bod 4.8). V takové situaci je nutné zvážit ukončení podávání eravacyklinu a použití podpůrných opatření a podání léčby specifické pro *Clostridioides difficile.* Nemají být podávány léčivé přípravky, které inhibují peristaltiku.

Reakce v místě podání infuze

Eravacyklin se podává intravenózní infuzí, přičemž z důvodu minimalizace rizika reakcí v místě podání infuze se infuze podává po dobu přibližně 1 hodiny. V klinických studiích byly u intravenózního podání eravacyklinu pozorovány erytém, bolest/citlivost, flebitida a tromboflebitida v místě aplikace infuze (viz bod 4.8). V případě závažných reakcí má být podávání eravacyklinu přerušeno do doby, než bude vytvořen nový intravenózní přístup. Mezi další opatření ke snížení výskytu a závažnosti reakcí v místě podání infuze patří snížení rychlosti infuze a/nebo snížení koncentrace eravacyklinu.

Necitlivé mikroorganismy

Delší použití přípravku může vést k přerůstání jiných než citlivých mikroorganismů, včetně plísní. Pokud během léčby dojde k superinfekci, může být nutné léčbu ukončit. Je nutno přijmout další odpovídající opatření a má být zvážena alternativní antimikrobiální léčba v souladu se stávajícími terapeutickými doporučeními.

Pankreatitida

U eravacyklinu byla hlášena pankreatitida, která byla v některých případech závažná (viz bod 4.8). Pokud vznikne podezření na pankreatitidu, má být po eravacyklinu přerušeno.

Pediatrická populace

Přípravek Xerava se nemá používat během vývoje chrupu (během 2. a 3. trimestru těhotenství a u dětí do 8 let věku), protože může způsobit trvalou změnu zbarvení chrupu (na žlutošedohnědé) (viz body 4.2 a 4.6).

Souběžně užití silných induktorů CYP3A4

Očekává se, že léčivé přípravky, které indukují CYP3A4, budou zvyšovat rychlost a rozsah metabolismu eravacyklinu. Induktory CYP3A4 působí v závislosti na čase a po jejich nasazení do terapie může trvat minimálně 2 týdny, než dosáhnou maximálního účinku. Naopak při ukončení podávání může trvat minimálně 2 týdny, než indukce CYP3A4 ustoupí. Očekává se, že souběžné podání silného induktoru CYP3A4 (např. fenobarbitalu, rifampicinu, karbamazepinu, fenytoinu, třezalky tečkované) sníží účinek eravacyklinu (viz body 4.2 a 4.5).

Pacienti s těžkou poruchou funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třídy C dle Childa-Pugha) může dojít ke zvýšení expozice. Takoví pacienti proto mají být sledováni z hlediska nežádoucích účinků (viz bod 4.8), zejména pokud jsou obézní a/nebo pokud jsou léčeni také silnými inhibitory CYP3A, kde může docházet k dalšímu zvýšení expozice (viz body 4.5 a 5.2). V těchto případech nelze vydat žádné doporučení ohledně dávkování.

Omezení klinických údajů

V klinických studiích s cIAI nebyli zahrnuti imunokompromitovaní pacienti a většina pacientů (80 %) měla ve výchozím bodě skóre APACHE II < 10; 5,4 % pacientů mělo ve výchozím bodě souběžnou bakteriemii a 34 % pacientů mělo komplikovanou apendicitidu.

Koagulopatie
Eravacyklin může prodloužit protrombinový čas (PT) i aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT). Kromě toho byla při používání eravaciklinu hlášena hypofibrinogenemie. Proto mají být před zahájením léčby eravaciklinem a pravidelně během léčby sledovány parametry krevní srážlivosti, jako je PT nebo jiný vhodný antikoagulační test, včetně fibrinogenu v krvi.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Potenciál jiných léčivých přípravků ovlivnit farmakokinetiku eravacyklinu

Souběžné podání silného induktoru CYP3A4/3A5 rifampicinu ovlivnilo farmakokinetiku eravacyklinu, přičemž snížilo expozici o přibližně 32 % a zvýšilo clearance o přibližně 54 %. Při souběžném podávání rifampicinu nebo jiného silného induktoru CYP3A, například fenobarbitalu, karbamazepinu, fenytoinu a třezalky tečkované (viz body 4.2 a 4.4) má být dávka eravacyklinu navýšena přibližně o 50 % (1,5 mg/kg intravenózně každých 12 h).

Souběžné podávání silného inhibitoru CYP3A itrakonazolu ovlivnilo farmakokinetiku eravacyklinu, přičemž zvýšilo hodnotu C_{max} o přibližně 5% a hodnotu AUC_{0-24} o přibližně 23 % a snížilo clearance. Zvýšená expozice pravděpodobně není klinicky významná; při souběžném podávání eravacyklinu s inhibitory CYP3A proto není nutná úprava dávky. U pacientů, kteří dostávají silné inhibitory CYP3A (například ritonavir, itrakonazol, klarithromycin) a u kterých se vyskytuje kombinace faktorů, které mohou zvyšovat expozici, například těžká porucha funkce jater a/nebo obezita, je nicméně nutné monitorovat nežádoucí účinky (viz body 4.4 a 4.8).

In vitro bylo prokázáno, že eravacyklin je substrátem transportérů P-gp, OATP1B1 a OATP1B3. *In vivo* nelze vyloučit lékové interakce a souběžné podání eravacyklinu a jiných léčivých přípravků, které tyto transportéry inhibují (příklady inhibitorů OATP1B1/3: atazanavir, cyklosporin, lopinavir a sachinavir), může zvyšovat koncentraci eravacyklinu v plazmě.

Potenciál eravacyklinu ovlivňovat farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Eravacyklin a jeho metabolity nejsou *in vitro* inhibitory ani induktory enzymatického systému CYP ani transportních proteinů (viz bod 5.2). Interakce s léčivými přípravky, které jsou substráty těchto enzymů či transportérů, proto nejsou pravděpodobné.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o používání eravacyklinu u těhotných žen jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Možné riziko pro člověka není známo.

Podobně jako u jiných antibiotik ze třídy tetracyklinů může eravacyklin vést ke vzniku defektů trvalého chrupu (změny zbarvení a defekty zubní skloviny) a zpoždění procesů osifikace u plodů exponovaných *in utero* ve 2. a 3. trimestru, jelikož se hromadí ve tkáních s vysokým obratem vápníku a tvoří cheláty s vápníkem (viz body 4.4 a 5.3). Přípravek Xerava lze v těhotenství použít pouze tehdy, jestliže klinický stav ženy vyžaduje léčbu eravacyklinem.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku nemají během léčby eravacyklinem otěhotnět.

Kojení

Není známo, zda se eravacyklin a jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly exkreci eravacyklinu a jeho metabolitů do mateřského mléka (viz bod 5.3).

Dlouhodobé používání jiných tetracyklinů během kojení může vést k významné absorpci u kojeného dítěte a nedoporučuje se z důvodu rizika změny zbarvení chrupu a opoždění procesů osifikace u kojeného dítěte.

Na základě posouzení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda pokračovat v kojení / přerušit kojení nebo zda pokračovat v léčbě / ukončit léčbu přípravkem Xerava.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích eravacyklinu na fertilitu u člověka. Eravacyklin při klinicky významných expozicích ovlivňoval páření i fertilitu u potkaních samců (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Eravacyklin může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po podání eravacyklinu se může objevit závrať (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky v klinických studiích u pacientů s cIAI léčených eravacyklinem (n = 576) byly nauzea (3,0 %), zvracení, flebitida v místě podání infuze (oba účinky 1,9 %), flebitida (1,4 %), trombóza v místě podání infuze (0,9 %), průjem (0,7 %), erytém v místě venepunkce (0,5 %), hyperhidróza, tromboflebitida, hypestezie v místě podání infuze a bolest hlavy (oba účinky 0,3 %), které byly obecně mírné až střední závažnosti.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky zjištěné u eravacyklinu jsou uvedeny v tabulce 1. Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle tříd orgánového systému a frekvence v souladu s MedDRA. Frekvence jsou definovány následujícím způsobem: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000). V rámci každé kategorie frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1 Tabulkový přehled nežádoucích účinků eravacyklinu v klinických studiích

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Hypofibrinogenemie Zvýšení mezinárodního normalizovaného poměru (INR) Prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT) Prodloužení protrombinového času (PT)	
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita
Poruchy nervového systému		Závrať Bolest hlavy
Cévní poruchy	Tromboflebitida[a] Flebitida[b]	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Zvracení	Pankreatitida Průjem
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy (AST) Zvýšení hladiny alaninaminotransferázy (ALT) Hyperbilirubinemie
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka Hyperhidróza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě podání infuze	

a. Tromboflebitida zahrnuje preferované termíny tromboflebitida a trombóza v místě podání infuze.
b. Flebitida zahrnuje preferované termíny flebitida, flebitida v místě podání infuze, povrchová flebitida a flebitida v místě injekce.
c. Reakce v místě podání infuze zahrnují preferované termíny erytém v místě injekce, hypestezie v místě podání infuze, erytém v místě venepunkce a bolest v místě venepunkce.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce v místě podání infuze
U pacientů léčených eravacyklinem byly hlášeny mírné až středně závažné reakce v místě podání infuze včetně bolesti nebo diskomfortu, erytému a otoku či zánětu v místě injekce i povrchové tromboflebitidy a/nebo flebitidy. Výskyt reakcí v místě podání infuze je možno omezit snížením koncentrace infuze eravacyklinu nebo snížením rychlosti infuze.

Účinky třídy tetracyklinů
Mezi nežádoucí účinky třídy tetracyklinů patří fotosenzitivita, *pseudotumor cerebri* a antianabolický účinek, který vede ke zvýšené hladině dusíku močoviny v krvi, azotemii, acidóze a hyperfosfatemii.

Průjem
Mezi nežádoucí účinky léčiv ze skupiny antibiotik patří pseudomembranózní kolitida a přerůstání mikroorganismů, které nejsou citlivé, včetně plísní (viz bod 4.4). V klinických studiích se průjem spojený s léčbou objevil u 0,7 % pacientů; závažnost všech případů byla mírná.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Ve klinických hodnoceních, ve kterých byl zdravým dobrovolníkům podáván eravacyklin v dávce až 3 mg/kg, bylo pozorováno, že vyšší než doporučená dávka vede k vyššímu výskytu nauzey a zvracení. V případě podezření na předávkování přípravkem Xerava má být používání přípravku ukončeno a pacient má být sledován s ohledem na možnost výskytu nežádoucích účinků.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, tetracykliny, ATC kód: J01AA13.

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku eravacyklinu zahrnuje narušení syntézy bakteriálních proteinů vazbou na ribozomální podjednotku 30S, čímž se zabraňuje inkorporaci aminokyselinových zbytků do narůstajících peptidových řetězců.

Substituce na atomech C-7 a C-9 eravacyklinu se neobjevuje u žádných přirozeně se vyskytujících ani semisyntetických tetracyklinů, přičemž substituční vzorec ovlivňuje mikrobiologickou účinnost včetně udržení *in vitro* účinnosti proti grampozitivním i gramnegativním kmenům vykazujícím mechanismy rezistence specifické vůči tetracyklinům (tedy eflux zprostředkovaný geny tet(A), tet(B) a tet(K); ribozomální ochranu kódovanou geny tet(M) a tet(Q)). Eravacyklin není substrátem pumpy MepA u bakterie *Staphylococcus aureus*, která se popisuje jako mechanismus rezistence k tigecyklinu. Eravacyklin také není ovlivněn inaktivací či modifikací enzymů navozenou aminoglykosidy.

Mechanismus rezistence

U bakterie *Enterococcus* nesoucí mutace v genu rpsJ byla pozorována rezistence vůči eravacyklinu. Neexistuje na cíli založená zkřížená rezistence mezi eravacyklinem a jinými třídami antibiotik, například chinolony, peniciliny, cefalosporiny a karbapenemy.

Další mechanismy bakteriální rezistence, které mohou potenciálně ovlivnit eravacyklin, souvisejí s upregulovaným nespecifickým efluxem v rámci přirozené mnohočetné lékové rezistence (MDR).

Hraniční hodnoty testování citlivosti

Evropskou komisí pro testování citlivosti vůči antimikrobiálním přípravkům (EUCAST) jsou pro eravacyklin stanoveny níže uvedené hraniční hodnoty minimální inhibiční koncentrace (MIC):

Tabulka 2 Hraniční hodnoty minimální inhibiční koncentrace (MIC) pro různé patogeny

Patogen	Hraniční hodnoty MIC (µg/ml)	
	Citlivý (S ≤)	Rezistentní (R >)
Escherichia coli	0,5	0,5
Staphylococcus aureus	0,25	0,25
Enterococcus spp.	0,125	0,125
Viridující *Streptococcus* spp.	0,125	0,125

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Ukázalo se, že nejlepším prediktorem účinnosti *in vitro* je podíl plochy pod křivkou závislosti plazmatické koncentrace na čase (AUC) a minimální inhibiční koncentrace (MIC) eravacyklinu, s využitím humánní expozice v ustáleném stavu v chemostatu a s potvrzením na zvířecích modelech infekce *in vivo*.

Klinická účinnost proti specifickým patogenům

V klinických hodnoceních byla prokázána účinnost proti patogenům, u nichž se v souvislosti s cIAI uvádí citlivost k eravacyklinu *in vitro*:

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

Antibakteriální účinnost proti dalším významným patogenům

Údaje získané *in vitro* ukazují, že na eravacyklin není citlivý následující patogen:
- *Pseudomonas aeruginosa*.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky klinických hodnocení s přípravkem Xerava u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s cIAI (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Eravacyklin se podává intravenózně, a má proto 100% biologickou dostupnost.

Aritmetické průměry farmakokinetických parametrů po podání eravacyklinu v dávce 1 mg/kg jednorázovou či více intravenózními infuzemi (60 minut) podávanými zdravým dospělým každých 12 hodin jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3	**Aritmetické průměry (%CV – variační koeficienty v %) plazmatických farmakokinetických parametrů eravacyklinu po jednorázové a opakovaných intravenózních infuzích zdravým dospělým**				
Dávka eravacyklinu		**FK parametry Aritmetický průměr (variační koeficient v %)**			
		C_{max} (ng/ml)	**t_{max}[a] (h)**	**AUC_{0-12}[b] (ng x h/ml)**	**$t_{1/2}$ (h)**
1,0 mg/kg intravenózně každých 12 hodin (n = 6)	1. den	2125 (15)	1,0 (1,0–1,0)	4305 (14)	9 (21)
	10. den	1825 (16)	1,0 (1,0–1,0)	6309 (15)	39 (32)

[a] Uveden aritmetický průměr (rozmezí)

[b]AUC v den 1 = AUC_{0-12} po první dávce a AUC v den 10 = ustálený stav AUC_{0-12}

Distribuce

In vitro vazba eravacyklinu na lidské plazmatické proteiny se zvyšuje se stoupající koncentrací a činí 79 % pro koncentraci 0,1 µg/ml; 86 % pro koncentraci 1 µg/ml a 90 % (vazba) pro koncentraci 10 µg/ml. Aritmetický průměr (%CV) distribučního objemu v ustáleném stavu u zdravých normálních dobrovolníků po podání dávky 1 mg/kg každých 12 hodin je přibližně 321 litrů (6,35 %), což je více než celkový objem vody v těle.

Biotransformace

Hlavní sloučeninou spojenou s léčivým přípravkem je v lidské plazmě a moči nezměněný eravacyklin. Eravacyklin se primárně metabolizuje oxidací pyrrolidinového kruhu na TP-6208 zprostředkovanou CYP3A4 a FMO a chemickou epimerizací C-4 na TP-498. Další méně významné metabolity se tvoří glukuronidací, oxidací a hydrolýzou. TP-6208 a TP-498 se nepovažují za farmakologicky aktivní.

Eravacyklin je substrát pro transportéry P-gp, OATP1B1 a OATP1B3, ale nikoli pro BCRP.

Eliminace

Eravacyklin se vylučuje jak močí, tak stolicí. Renální clearance a vylučování žlučí a přímo intestinální exkrecí tvoří přibližně 35 %, respektive 48 % celkové clearance těla po podání jednorázové intravenózní dávky 60 mg ^{14}C-eravacyklinu.

Linearita/nelinearita

U zdravých dospělých se hodnoty C_{max} a AUC eravacyklinu zvyšují přibližně přímo úměrně k navýšení dávky. Po intravenózním podání dávky 1 mg/kg každých 12 hodin dochází k přibližně 45% akumulaci.

V rozsahu klinicky studovaných vícečetných intravenózních dávek eravacyklinu vykazují farmakokinetické parametry AUC a C_{max} linearitu, ale se zvyšující se dávkou je vzestup jak AUC, tak C_{max} mírně menší, než by odpovídalo dávce.

Potenciál lékových interakcí

Eravacyklin a jeho metabolity nejsou *in vitro* inhibitory CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4. Eravacyklin, TP-498 a TP-6208 nejsou induktory CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4.

Eravacyklin, TP-498 a TP-6208 nejsou inhibitory transportérů BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 ani MATE2-K. Metabolity TP-498 a TP-6208 nejsou *in vitro* inhibitory P-gp.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin
Geometrický průměr C_{max} pro eravacyklin určený metodou nejmenších čtverců byl u subjektů s terminálním stádiem onemocnění ledvin (ESRD) o 8,8 % vyšší než u zdravých subjektů, s 90% intervalem spolehlivosti (19,4; 45,2). Geometrický průměr $AUC_{0\text{-}inf}$ pro eravacyklin určený metodou nejmenších čtverců byl u subjektů s ESDR o 4,0 % nižší než u zdravých subjektů, s 90% intervalem spolehlivosti (14,0; 12,3).

Porucha funkce jater
Geometrický průměr C_{max} pro eravacyklin byl u subjektů s lehkou (třídy A dle Childa-Pugha), středně těžkou (třídy B dle Childa-Pugha) a těžkou (třídy C dle Childa-Pugha) poruchou funkce jater o 13,9 %; 16,3 %; respektive 19,7 % vyšší než u zdravých subjektů. Geometrický průměr $AUC_{0\text{-}inf}$ pro eravacyklin byl u subjektů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater o 22,9 %; 37,9 %; respektive 110,3 % vyšší než u zdravých subjektů.

Pohlaví
V populační farmakokinetické analýze eravacyklinu nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly hodnot AUC s ohledem na pohlaví.

Starší pacienti (≥ 65 let)
V populační farmakokinetické analýze eravacyklinu nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice eravacyklinu s ohledem na věk.

Tělesná hmotnost
V populační farmakokinetické analýzy bylo prokázáno, že vylučování eravacyklinu (clearance a objem) závisí na tělesné hmotnosti. Výsledný rozdíl v expozici eravacyklinu s ohledem na hodnotu AUC nicméně v rozsahu sledované hmotnosti nevyžaduje úpravu dávky. U pacientů o tělesné hmotnosti nad 137 kg nejsou dostupné údaje. Potenciální vliv závažné obezity na expozici eravacyklinu nebyl studován.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity po opakovaném podání eravacyklinu byly u potkanů, psů a opic pozorovány deplece lymfoidních buněk / atrofie lymfatických uzlin, sleziny a thymu, snížený počet erytrocytů, retikulocytů, leukocytů a trombocytů (pes a opice) související s hypocelularitou kostní dřeně a nežádoucí účinky na gastrointestinální trakt (pes a opice). Tyto účinky byly reverzibilní či částečně reverzibilní, což se projevilo během období rekonvalescence trvajícího 3 až 7 týdnů.

U potkanů a opic byla po 13 týdnech podávání pozorována změna zbarvení kostí (při současné absenci histologických nálezů), která nebyla po období rekonvalescence v délce až 7 týdnů zcela reverzibilní.

Intravenózní podání vysokých dávek eravacyklinu bylo ve studiích u potkanů a psů spojeno s kožními reakcemi (včetně kopřivky, škrábání, otoků a/nebo erytému kůže).

Ve studiích fertility na potkaních samcích, kterým byl podáván zhruba 5násobek klinické expozice eravacyklinu (na základě hodnoty AUC), došlo k významně nižšímu počtu zabřeznutí. Tyto účinky byly reverzibilní, což se projevilo po období rekonvalescence v délce 70 dní (10 týdnů), odpovídajícím spermatogennímu cyklu u potkanů. Nálezy u samčích reprodukčních orgánů byly pozorovány také u potkanů ve studiích toxicity po opakovaném podání při 14denní či 13týdenní expozici přesahující 10násobek či 5násobek klinické expozice založené na hodnotě AUC. Pozorované nálezy zahrnovaly degeneraci semenotvorných kanálků, oligospermii a buněčný detrit v nadvarlatech, retenci spermatid v semenotvorných kanálcích, zvýšenou retenci hlaviček spermatid v Sertoliho buňkách, vakuolizaci Sertoliho buněk a snížený počet spermií. U potkaních samic nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na páření nebo fertilitu.

V embryofetálních studiích nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na potkany při expozici srovnatelné s klinickou expozicí u potkanů, ani na králíky při expozici vyšší než 1,9násobek klinické expozice (založené na hodnotě AUC) u králíků. Dávky vyšší než 2násobek či 4násobek klinické expozice (na základě hodnoty AUC) byly spojeny s maternální toxicitou (klinické nálezy a snížená tělesná hmotnost i příjem potravy) a sníženou tělesnou hmotností plodu a zpomalenou osifikací skeletu u obou druhů a s potraty u králíků.

Studie na zvířatech naznačují, že eravacyklin prochází placentou a nachází se plazmě plodu. Eravacyklin (a metabolity) se u potkanů při laktaci vylučuje do mléka.

Eravacyklin není genotoxický. Studie karcinogenity eravacyklinu nebyly provedeny.

Přípravek Xerava může potenciálně velmi dlouho přetrvávat ve sladkovodních sedimentech.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E421),
Hydroxid sodný (k úpravě pH),
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH).

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného roztoku v injekční lahvičce po otevření před použitím byla prokázána po dobu 1 hodiny při teplotě 25 °C.

Chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku po otevření před použitím byla prokázána po dobu 72 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a 12 hodin při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a nemá být delší než 72 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud způsob rekonstituce/ředění neproběhl za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a dalším naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Desetimililitrová skleněná injekční lahvička třídy I se zátkou z chlorbutylové pryže a hliníkovým uzávěrem.

Velikosti balení: 1 injekční lahvička a balení po více kusech obsahující 12 (12 balení po 1) injekčních lahviček

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Obecná opatření

Každá injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití.

Při přípravě infuzního roztoku musí být použita aseptická technika.

Pokyny pro rekonstituci
Obsah požadovaného počtu injekčních lahviček má být rekonstituován vždy 5 ml vody pro injekci a mírně promísen, dokud se prášek zcela nerozpustí. Je nutno se vyvarovat třepání či rychlých pohybů, protože by to způsobilo tvorbu pěny.

Rekonstituovaný přípravek Xerava má být čirý, světle žlutý až oranžový roztok. Roztok se nemá používat, pokud v něm jsou zaznamenány jakékoli částice nebo pokud je zakalený.

Příprava infuzního roztoku
Pro podání musí být rekonstituovaný roztok dále naředěn s použitím 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml). Vypočtený objem rekonstituovaného roztoku má být přidán do infuzního vaku pro dosažení cílové koncentrace 0,3 mg/ml s rozmezím 0,2 až 0,6 mg/ml. Příklady výpočtů viz tabulka 4.

Vak jemně převraťte, aby se roztok promísil.

Tabulka 4 Příklady výpočtů pro tělesné hmotnosti v rozsahu 40 kg až 200 kg[1]

Tělesná hmotnost pacienta (kg)	Celková dávka (mg)	Počet potřebných injekčních lahviček k rekonstituci	Celkový objem k ředění (ml)	Doporučená velikost infuzního vaku
40	40	1	4	100 ml
60	60	2	6	250 ml
80	80	2	8	250 ml
100	100	2	10	250 ml
150	150	3	15	500 ml
200	200	4	20	500 ml

[1] Přesnou dávku je nutno vypočítat na základě tělesné hmotnosti konkrétního pacienta.

Pacienti o tělesné hmotnosti **≥ 40 kg – 49 kg**:
Vypočtěte požadovaný objem rekonstituovaného roztoku na základě hmotnosti pacienta a tento objem injikujte do infuzního vaku o objemu 100 ml.

Pacienti o tělesné hmotnosti **50 kg – 100 kg**:
Vypočtěte požadovaný objem rekonstituovaného roztoku na základě hmotnosti pacienta a tento objem injikujte do infuzního vaku o objemu 250 ml.

Pacienti o tělesné hmotnosti > **100 kg**:
Vypočtěte požadovaný objem rekonstituovaného roztoku na základě hmotnosti pacienta a tento objem injikujte do infuzního vaku o objemu 500 ml.

Infuze
Roztok určený k použití má být před podáním vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje pevné částice. Rekonstituované a naředěné roztoky obsahující viditelné částice nebo se zakaleným vzhledem se mají zlikvidovat.

Po naředění se přípravek Xerava podává intravenózně po dobu přibližně 1 hodiny.

Rekonstituovaný a naředěný roztok se smí podávat pouze formou intravenózní infuze. Roztok se nesmí podávat jako intravenózní bolus.

Pokud se k postupné infuzi několika různých léčivých přípravků používá stejná intravenózní linka, je nutné linku před infuzí a po ní propláchnout 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného (9 mg/ml).

Likvidace

Veškerý nespotřebovaný léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. září 2018
Datum posledního prodloužení registrace: 12. dubna 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xerava 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje eravacyclinum 100 mg.

Jeden ml rekonstituovaného roztoku obsahuje eravacyclinum 20 mg.
Po dalším naředění obsahuje 1 ml naředěného roztoku eravacyclinum 0,6 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát).

Světle žlutý až tmavě žlutý koláč.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Xerava je indikován k léčbě komplikovaných intraabdominálních infekcí (cIAI) u dospělých (viz body 4.4 a 5.1).

Je nutné věnovat pozornost oficiálním doporučením pro správné používání antibakteriálních přípravků.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučený režim dávkování je podání eravacyklinu v dávce 1 mg/kg každých 12 hodin po dobu 4 až 14 dní.

Silné induktory CYP3A4
U pacientů, kterým jsou souběžně podávány silné induktory CYP3A4, je doporučený režim dávkování podávání eravacyklinu v dávce 1,5 mg/kg každých 12 hodin po dobu 4 až 14 dní (viz body 4.4 a 4.5).

Starší pacienti (≥ 65 let)
U starších pacientů není vyžadována žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin
U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo u pacientů podstupujících hemodialýzu není nutná úprava dávky. Eravacyklin je možné podávat bez ohledu na časový rozvrh hemodialýzy (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater
U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávky (viz body 4.4, 4.5 a 5.2).

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku Xerava u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje. Přípravek Xerava se nemá používat u dětí mladších 8 let z důvodu zbarvování chrupu (viz body 4.4 a 4.6).

Způsob podání

Intravenózní podání.

Přípravek Xerava se podává pouze formou intravenózní infuze trvající přibližně 1 hodinu (viz bod 4.4).

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Hypersenzitivita na antibiotika z třídy tetracyklinů.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Anafylaktické reakce

U jiných antibiotik z třídy tetracyklinů mohou nastat závažné a příležitostně fatální hypersenzitivní reakce a takové reakce byly i hlášeny (viz bod 4.3). V případě hypersenzitivních reakcí musí být léčba eravacyklinem okamžitě ukončena a musejí být zahájena odpovídající neodkladná opatření.

Průjem spojený s bakterií *Clostridioides difficile*

Při použití téměř všech antibiotik byl hlášen výskyt kolitidy související s antibiotiky a pseudomembranózní kolitidy, jejichž závažnost se může pohybovat od mírné až po život ohrožující. U pacientů, u kterých se během léčby eravacyklinem či po ní objeví průjem, je nutné mít tuto diagnózu na paměti (viz bod 4.8). V takové situaci je nutné zvážit ukončení podávání eravacyklinu a použití podpůrných opatření a podání léčby specifické pro *Clostridioides difficile.* Nemají být podávány léčivé přípravky, které inhibují peristaltiku.

Reakce v místě podání infuze

Eravacyklin se podává intravenózní infuzí, přičemž z důvodu minimalizace rizika reakcí v místě podání infuze se infuze podává po dobu přibližně 1 hodiny. V klinických studiích byly u intravenózního podání eravacyklinu pozorovány erytém, bolest/citlivost, flebitida a tromboflebitida v místě aplikace infuze (viz bod 4.8). V případě závažných reakcí má být podávání eravacyklinu přerušeno do doby, než bude vytvořen nový intravenózní přístup. Mezi další opatření ke snížení výskytu a závažnosti reakcí v místě podání infuze patří snížení rychlosti infuze a/nebo snížení koncentrace eravacyklinu.

Necitlivé mikroorganismy

Delší použití přípravku může vést k přerůstání jiných než citlivých mikroorganismů, včetně plísní. Pokud během léčby dojde k superinfekci, může být nutné léčbu ukončit. Je nutno přijmout další odpovídající opatření a má být zvážena alternativní antimikrobiální léčba v souladu se stávajícími terapeutickými doporučeními.

Pankreatitida

U eravacyklinu byla hlášena pankreatitida, která byla v některých případech závažná (viz bod 4.8). Pokud vznikne podezření na pankreatitidu, má být po eravacyklinu přerušeno.

Pediatrická populace

Přípravek Xerava se nemá používat během vývoje chrupu (během 2. a 3. trimestru těhotenství a u dětí do 8 let věku), protože může způsobit trvalou změnu zbarvení chrupu (na žlutošedohnědé) (viz body 4.2 a 4.6).

Souběžně užití silných induktorů CYP3A4

Očekává se, že léčivé přípravky, které indukují CYP3A4, budou zvyšovat rychlost a rozsah metabolismu eravacyklinu. Induktory CYP3A4 působí v závislosti na čase a po jejich nasazení do terapie může trvat minimálně 2 týdny, než dosáhnou maximálního účinku. Naopak při ukončení podávání může trvat minimálně 2 týdny, než indukce CYP3A4 ustoupí. Očekává se, že souběžné podání silného induktoru CYP3A4 (např. fenobarbitalu, rifampicinu, karbamazepinu, fenytoinu, třezalky tečkované) sníží účinek eravacyklinu (viz body 4.2 a 4.5).

Pacienti s těžkou poruchou funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třídy C dle Childa-Pugha) může dojít ke zvýšení expozice. Takoví pacienti proto mají být sledováni z hlediska nežádoucích účinků (viz bod 4.8), zejména pokud jsou obézní a/nebo pokud jsou léčeni také silnými inhibitory CYP3A, kde může docházet k dalšímu zvýšení expozice (viz body 4.5 a 5.2). V těchto případech nelze vydat žádné doporučení ohledně dávkování.

Omezení klinických údajů

V klinických studiích s cIAI nebyli zahrnuti imunokompromitovaní pacienti a většina pacientů (80 %) měla ve výchozím bodě skóre APACHE II < 10; 5,4 % pacientů mělo ve výchozím bodě souběžnou bakteriemii a 34 % pacientů mělo komplikovanou apendicitidu.

Koagulopatie
Eravacyklin může prodloužit protrombinový čas (PT) i aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT). Kromě toho byla při používání eravaciklinu hlášena hypofibrinogenemie. Proto mají být před zahájením léčby eravaciklinem a pravidelně během léčby sledovány parametry krevní srážlivosti, jako je PT nebo jiný vhodný antikoagulační test, včetně fibrinogenu v krvi.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Potenciál jiných léčivých přípravků ovlivnit farmakokinetiku eravacyklinu

Souběžné podání silného induktoru CYP3A4/3A5 rifampicinu ovlivnilo farmakokinetiku eravacyklinu, přičemž snížilo expozici o přibližně 32 % a zvýšilo clearance o přibližně 54 %. Při souběžném podávání rifampicinu nebo jiného silného induktoru CYP3A, například fenobarbitalu, karbamazepinu, fenytoinu a třezalky tečkované (viz body 4.2 a 4.4) má být dávka eravacyklinu navýšena přibližně o 50 % (1,5 mg/kg intravenózně každých 12 h).

Souběžné podávání silného inhibitoru CYP3A itrakonazolu ovlivnilo farmakokinetiku eravacyklinu, přičemž zvýšilo hodnotu C_{max} o přibližně 5% a hodnotu AUC_{0-24} o přibližně 23 % a snížilo clearance. Zvýšená expozice pravděpodobně není klinicky významná; při souběžném podávání eravacyklinu s inhibitory CYP3A proto není nutná úprava dávky. U pacientů, kteří dostávají silné inhibitory CYP3A (například ritonavir, itrakonazol, klarithromycin) a u kterých se vyskytuje kombinace faktorů, které mohou zvyšovat expozici, například těžká porucha funkce jater a/nebo obezita, je nicméně nutné monitorovat nežádoucí účinky (viz body 4.4 a 4.8).

In vitro bylo prokázáno, že eravacyklin je substrátem transportérů P-gp, OATP1B1 a OATP1B3. *In vivo* nelze vyloučit lékové interakce a souběžné podání eravacyklinu a jiných léčivých přípravků, které

tyto transportéry inhibují (příklady inhibitorů OATP1B1/3: atazanavir, cyklosporin, lopinavir a sachinavir), může zvyšovat koncentraci eravacyklinu v plazmě.

Potenciál eravacyklinu ovlivňovat farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Eravacyklin a jeho metabolity nejsou *in vitro* inhibitory ani induktory enzymatického systému CYP ani transportních proteinů (viz bod 5.2). Interakce s léčivými přípravky, které jsou substráty těchto enzymů či transportérů, proto nejsou pravděpodobné.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o používání eravacyklinu u těhotných žen jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Možné riziko pro člověka není známo.

Podobně jako u jiných antibiotik ze třídy tetracyklinů může eravacyklin vést ke vzniku defektů trvalého chrupu (změny zbarvení a defekty zubní skloviny) a zpoždění procesů osifikace u plodů exponovaných *in utero* ve 2. a 3. trimestru, jelikož se hromadí ve tkáních s vysokým obratem vápníku a tvoří cheláty s vápníkem (viz body 4.4 a 5.3). Přípravek Xerava lze v těhotenství použít pouze tehdy, jestliže klinický stav ženy vyžaduje léčbu eravacyklinem.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku nemají během léčby eravacyklinem otěhotnět.

Kojení

Není známo, zda se eravacyklin a jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly exkreci eravacyklinu a jeho metabolitů do mateřského mléka (viz bod 5.3).

Dlouhodobé používání jiných tetracyklinů během kojení může vést k významné absorpci u kojeného dítěte a nedoporučuje se z důvodu rizika změny zbarvení chrupu a opoždění procesů osifikace u kojeného dítěte.

Na základě posouzení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda pokračovat v kojení / přerušit kojení nebo zda pokračovat v léčbě / ukončit léčbu přípravkem Xerava.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích eravacyklinu na fertilitu u člověka. Eravacyklin při klinicky významných expozicích ovlivňoval páření i fertilitu u potkaních samců (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Eravacyklin může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po podání eravacyklinu se může objevit závrať (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky v klinických studiích u pacientů s cIAI léčených eravacyklinem (n = 576) byly nauzea (3,0 %), zvracení, flebitida v místě podání infuze (oba účinky 1,9 %), flebitida (1,4 %), trombóza v místě podání infuze (0,9 %), průjem (0,7 %), erytém v místě venepunkce (0,5 %), hyperhidróza, tromboflebitida, hypestezie v místě podání infuze a bolest hlavy (oba účinky 0,3 %), které byly obecně mírné až střední závažnosti.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky zjištěné u eravacyklinu jsou uvedeny v tabulce 1. Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle tříd orgánového systému a frekvence v souladu s MedDRA. Frekvence jsou definovány následujícím způsobem: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000). V rámci každé kategorie frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1 Tabulkový přehled nežádoucích účinků eravacyklinu v klinických studiích

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Hypofibrinogenemie Zvýšení mezinárodního normalizovaného poměru (INR) Prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT) Prodloužení protrombinového času (PT)	
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita
Poruchy nervového systému		Závrať Bolest hlavy
Cévní poruchy	Tromboflebitida[a] Flebitida[b]	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Zvracení	Pankreatitida Průjem
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy (AST) Zvýšení hladiny alaninaminotransferázy (ALT) Hyperbilirubinemie
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka Hyperhidróza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě podání infuze[c]	

a. Tromboflebitida zahrnuje preferované termíny tromboflebitida a trombóza v místě podání infuze.
b. Flebitida zahrnuje preferované termíny flebitida, flebitida v místě podání infuze, povrchová flebitida a flebitida v místě injekce.
c. Reakce v místě podání infuze zahrnují preferované termíny erytém v místě injekce, hypestezie v místě podání infuze, erytém v místě venepunkce a bolest v místě venepunkce.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce v místě podání infuze
U pacientů léčených eravacyklinem byly hlášeny mírné až středně závažné reakce v místě podání infuze včetně bolesti nebo diskomfortu, erytému a otoku či zánětu v místě injekce i povrchové tromboflebitidy a/nebo flebitidy. Výskyt reakcí v místě podání infuze je možno omezit snížením koncentrace infuze eravacyklinu nebo snížením rychlosti infuze.

Účinky třídy tetracyklinů
Mezi nežádoucí účinky třídy tetracyklinů patří fotosenzitivita, *pseudotumor cerebri* a antianabolický účinek, který vede ke zvýšené hladině dusíku močoviny v krvi, azotemii, acidóze a hyperfosfatemii.

Průjem
Mezi nežádoucí účinky léčiv ze skupiny antibiotik patří pseudomembranózní kolitida a přerůstání mikroorganismů, které nejsou citlivé, včetně plísní (viz bod 4.4). V klinických studiích se průjem spojený s léčbou objevil u 0,7 % pacientů; závažnost všech případů byla mírná.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

V klinických hodnoceních, ve kterých byl zdravým dobrovolníkům podáván eravacyklin v dávce až 3 mg/kg, bylo pozorováno, že vyšší než doporučená dávka vede k vyššímu výskytu nauzey a zvracení. V případě podezření na předávkování přípravkem Xerava má být používání přípravku ukončeno a pacient má být sledován s ohledem na možnost výskytu nežádoucích účinků.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, tetracykliny, ATC kód: J01AA13.

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku eravacyklinu zahrnuje narušení syntézy bakteriálních proteinů vazbou na ribozomální podjednotku 30S, čímž se zabraňuje inkorporaci aminokyselinových zbytků do narůstajících peptidových řetězců.

Substituce na atomech C-7 a C-9 eravacyklinu se neobjevuje u žádných přirozeně se vyskytujících ani semisyntetických tetracyklinů, přičemž substituční vzorec ovlivňuje mikrobiologickou účinnost včetně udržení *in vitro* účinnosti proti grampozitivním i gramnegativním kmenům vykazujícím mechanismy rezistence specifické vůči tetracyklinům (tedy eflux zprostředkovaný geny tet(A), tet(B) a tet(K); ribozomální ochranu kódovanou geny tet(M) a tet(Q)). Eravacyklin není substrátem pumpy MepA u bakterie *Staphylococcus aureus*, která se popisuje jako mechanismus rezistence k tigecyklinu. Eravacyklin také není ovlivněn inaktivací či modifikací enzymů navozenou aminoglykosidy.

Mechanismus rezistence

U bakterie *Enterococcus* nesoucí mutace v genu rpsJ byla pozorována rezistence vůči eravacyklinu. Neexistuje na cíli založená zkřížená rezistence mezi eravacyklinem a jinými třídami antibiotik, například chinolony, peniciliny, cefalosporiny a karbapenemy.

Další mechanismy bakteriální rezistence, které mohou potenciálně ovlivnit eravacyklin, souvisejí s upregulovaným nespecifickým efluxem v rámci přirozené mnohočetné lékové rezistence (MDR).

Hraniční hodnoty testování citlivosti

Evropskou komisí pro testování citlivosti vůči antimikrobiálním přípravkům (EUCAST) jsou pro eravacyklin stanoveny níže uvedené hraniční hodnoty minimální inhibiční koncentrace (MIC):

Tabulka 2 Hraniční hodnoty minimální inhibiční koncentrace (MIC) pro různé patogeny

Patogen	Hraniční hodnoty MIC (µg/ml)	
	Citlivý (S ≤)	Rezistentní (R >)
Escherichia coli	0,5	0,5
Staphylococcus aureus	0,25	0,25
Enterococcus spp.	0,125	0,125
Viridující *Streptococcus* spp.	0,125	0,125

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Ukázalo se, že nejlepším prediktorem účinnosti *in vitro* je podíl plochy pod křivkou závislosti plazmatické koncentrace na čase (AUC) a minimální inhibiční koncentrace (MIC) eravacyklinu, s využitím humánní expozice v ustáleném stavu v chemostatu a s potvrzením na zvířecích modelech infekce *in vivo*.

Klinická účinnost proti specifickým patogenům

V klinických hodnoceních byla prokázána účinnost proti patogenům, u nichž se v souvislosti s cIAI uvádí citlivost k eravacyklinu *in vitro*:

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

Antibakteriální účinnost proti dalším významným patogenům

Údaje získané *in vitro* ukazují, že na eravacyklin není citlivý následující patogen:
- *Pseudomonas aeruginosa*.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky klinických hodnocení s přípravkem Xerava u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s cIAI (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Eravacyklin se podává intravenózně, a má proto 100% biologickou dostupnost.

Aritmetické průměry farmakokinetických parametrů po podání eravacyklinu v dávce 1 mg/kg jednorázovou či více intravenózními infuzemi (60 minut) podávanými zdravým dospělým každých 12 hodin jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3	Aritmetické průměry (%CV – variační koeficienty v %) plazmatických farmakokinetických parametrů eravacyklinu po jednorázové a opakovaných intravenóznícv infuzích zdravým dospělým				
Dávka eravacyklinu		**FK parametry Aritmetický průměr (variační koeficient v %)**			
		C_{max} (ng/ml)	**t_{max}[a] (h)**	**AUC_{0-12}[b] (ng x h/ml)**	**$t_{1/2}$ (h)**
1,0 mg/kg intravenózně každých 12 hodin (n = 6)	1. den	2125 (15)	1,0 (1,0–1,0)	4305 (14)	9 (21)
	10. den	1825 (16)	1,0 (1,0–1,0)	6309 (15)	39 (32)

[a] Uveden aritmetický průměr (rozmezí)

[b]AUC v den 1 = AUC_{0-12} po první dávce a AUC v den 10 = ustálený stav AUC_{0-12}

Distribuce

In vitro vazba eravacyklinu na lidské plazmatické proteiny se zvyšuje se stoupající koncentrací a činí 79 % pro koncentraci 0,1 µg/ml; 86 % pro koncentraci 1 µg/ml a 90 % (vazba) pro koncentraci 10 µg/ml. Aritmetický průměr (%CV) distribučního objemu v ustáleném stavu u zdravých normálních dobrovolníků po podání dávky 1 mg/kg každých 12 hodin je přibližně 321 litrů (6,35 %), což je více než celkový objem vody v těle.

Biotransformace

Hlavní sloučeninou spojenou s léčivým přípravkem je v lidské plazmě a moči nezměněný eravacyklin. Eravacyklin se primárně metabolizuje oxidací pyrrolidinového kruhu na TP-6208 zprostředkovanou CYP3A4 a FMO a chemickou epimerizací C-4 na TP-498. Další méně významné metabolity se tvoří glukuronidací, oxidací a hydrolýzou. TP-6208 a TP-498 se nepovažují za farmakologicky aktivní.

Eravacyklin je substrát pro transportéry P-gp, OATP1B1 a OATP1B3, ale nikoli pro BCRP.

Eliminace

Eravacyklin se vylučuje jak močí, tak stolicí. Renální clearance a vylučování žlučí a přímo intestinální exkrecí tvoří přibližně 35 %, respektive 48 % celkové clearance těla po podání jednorázové intravenózně dávky 60 mg ^{14}C-eravacyklinu.

Linearita/nelinearita

U zdravých dospělých se hodnoty C_{max} a AUC eravacyklinu zvyšují přibližně přímo úměrně k navýšení dávky. Po intravenózním podání dávky 1 mg/kg každých 12 hodin dochází k přibližně 45% akumulaci.

V rozsahu klinicky studovaných vícečetných intravenózních dávek eravacyklinu vykazují farmakokinetické parametry AUC a C_{max} linearitu, ale se zvyšující se dávkou je vzestup jak AUC, tak C_{max} mírně menší, než by odpovídalo dávce.

Potenciál lékových interakcí

Eravacyklin a jeho metabolity nejsou *in vitro* inhibitory CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4. Eravacyklin, TP-498 a TP-6208 nejsou induktory CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4.

Eravacyklin, TP-498 a TP-6208 nejsou inhibitory transportérů BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 ani MATE2-K. Metabolity TP-498 a TP-6208 nejsou *in vitro* inhibitory P-gp.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin
Geometrický průměr C_{max} pro eravacyklin určený metodou nejmenších čtverců byl u subjektů s terminálním stádiem onemocnění ledvin (ESRD) o 8,8 % vyšší než u zdravých subjektů, s 90% intervalem spolehlivosti (19,4; 45,2). Geometrický průměr $AUC_{0\text{-}inf}$ pro eravacyklin určený metodou nejmenších čtverců byl u subjektů s ESDR o 4,0 % nižší než u zdravých subjektů, s 90% intervalem spolehlivosti (14,0; 12,3).

Porucha funkce jater
Geometrický průměr C_{max} pro eravacyklin byl u subjektů s lehkou (třídy A dle Childa-Pugha), středně těžkou (třídy B dle Childa-Pugha) a těžkou (třídy C dle Childa-Pugha) poruchou funkce jater o 13,9 %; 16,3 %; respektive 19,7 % vyšší než u zdravých subjektů. Geometrický průměr $AUC_{0\text{-}inf}$ pro eravacyklin byl u subjektů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater o 22,9 %; 37,9 %; respektive 110,3 % vyšší než u zdravých subjektů.

Pohlaví
V populační farmakokinetické analýze eravacyklinu nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly hodnot AUC s ohledem na pohlaví.

Starší pacienti (≥ 65 let)
V populační farmakokinetické analýze eravacyklinu nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice eravacyklinu s ohledem na věk.

Tělesná hmotnost
V populační farmakokinetické analýzy bylo prokázáno, že vylučování eravacyklinu (clearance a objem) závisí na tělesné hmotnosti. Výsledný rozdíl v expozici eravacyklinu s ohledem na hodnotu AUC nicméně v rozsahu sledované hmotnosti nevyžaduje úpravu dávky. U pacientů o tělesné hmotnosti nad 137 kg nejsou dostupné údaje. Potenciální vliv závažné obezity na expozici eravacyklinu nebyl studován.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity po opakovaném podání eravacyklinu byly u potkanů, psů a opic pozorovány deplece lymfoidních buněk / atrofie lymfatických uzlin, sleziny a thymu, snížený počet erytrocytů, retikulocytů, leukocytů a trombocytů (pes a opice) související s hypocelularitou kostní dřeně a nežádoucí účinky na gastrointestinální trakt (pes a opice). Tyto účinky byly reverzibilní či částečně reverzibilní, což se projevilo během období rekonvalescence trvajícího 3 až 7 týdnů.

U potkanů a opic byla po 13 týdnech podávání pozorována změna zbarvení kostí (při současné absenci histologických nálezů), která nebyla po období rekonvalescence v délce až 7 týdnů zcela reverzibilní.

Intravenózní podání vysokých dávek eravacyklinu bylo ve studiích u potkanů a psů spojeno s kožními reakcemi (včetně kopřivky, škrábání, otoků a/nebo erytému kůže).

Ve studiích fertility na potkaních samcích, kterým byl podáván zhruba 5násobek klinické expozice eravacyklinu (na základě hodnoty AUC), došlo k významně nižšímu počtu zabřeznutí. Tyto účinky byly reverzibilní, což se projevilo po období rekonvalescence v délce 70 dní (10 týdnů), odpovídajícím spermatogennímu cyklu u potkanů. Nálezy u samčích reprodukčních orgánů byly pozorovány také u potkanů ve studiích toxicity po opakovaném podání při 14denní či 13týdenní expozici přesahující 10násobek či 5násobek klinické expozice založené na hodnotě AUC. Pozorované nálezy zahrnovaly degeneraci semenotvorných kanálků, oligospermii a buněčný detrit v nadvarlatech, retenci spermatid v semenotvorných kanálcích, zvýšenou retenci hlaviček spermatid v Sertoliho buňkách, vakuolizaci Sertoliho buněk a snížený počet spermií. U potkaních samic nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na páření nebo fertilitu.

V embryofetálních studiích nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na potkany při expozici srovnatelné s klinickou expozicí u potkanů, ani na králíky při expozici vyšší než 1,9násobek klinické expozice (založené na hodnotě AUC) u králíků. Dávky vyšší než 2násobek či 4násobek klinické expozice (na základě hodnoty AUC) byly spojeny s maternální toxicitou (klinické nálezy a snížená tělesná hmotnost i příjem potravy) a sníženou tělesnou hmotností plodu a zpomalenou osifikací skeletu u obou druhů a s potraty u králíků.

Studie na zvířatech naznačují, že eravacyklin prochází placentou a nachází se plazmě plodu. Eravacyklin (a metabolity) se u potkanů při laktaci vylučuje do mléka.

Eravacyklin není genotoxický. Studie karcinogenity eravacyklinu nebyly provedeny.

Přípravek Xerava může potenciálně velmi dlouho přetrvávat ve sladkovodních sedimentech.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E 421),
Hydroxid sodný (k úpravě pH),
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH).

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného roztoku v injekční lahvičce po otevření před použitím byla prokázána po dobu 1 hodiny při teplotě 25 °C.

Chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku po otevření před použitím byla prokázána po dobu 72 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a 12 hodin při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a nemá být delší než 72 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud způsob rekonstituce/ředění neproběhl za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a dalším naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Desetimililitrová skleněná injekční lahvička třídy I se zátkou z butylové pryže a hliníkovým uzávěrem.

Velikosti balení: 1 injekční lahvička, 10 injekčních lahviček a balení po více kusech obsahující 12 (12 balení po 1) injekčních lahviček

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Obecná opatření

Každá injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití.

Při přípravě infuzního roztoku musí být použita aseptická technika.

Pokyny pro rekonstituci
Obsah požadovaného počtu injekčních lahviček má být rekonstituován vždy 5 ml vody pro injekci, nebo 5 ml 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) a mírně promísen, dokud se prášek zcela nerozpustí. Je nutno se vyvarovat třepání či rychlých pohybů, protože by to způsobilo tvorbu pěny.

Rekonstituovaný přípravek Xerava má být čirý, světle žlutý až oranžový roztok. Roztok se nemá používat, pokud v něm jsou zaznamenány jakékoli částice nebo pokud je zakalený.

Příprava infuzního roztoku
Pro podání musí být rekonstituovaný roztok dále naředěn s použitím 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml). Vypočtený objem rekonstituovaného roztoku má být přidán do infuzního vaku pro dosažení cílové koncentrace 0,3 mg/ml s rozmezím 0,2 – 0,6 mg/ml. Příklady výpočtů viz tabulka 4.

Vak jemně převraťte, aby se roztok promísil.

Tabulka 4 Příklady výpočtů pro tělesné hmotnosti v rozsahu 40 kg až 200 kg[1]

Tělesná hmotnost pacienta (kg)	Celková dávka (mg)	Počet potřebných injekčních lahviček k rekonstituci	Celkový objem k ředění (ml)	Doporučená velikost infuzního vaku
40	40	1	2	100 ml
60	60	1	3	250 ml
80	80	1	4	250 ml
100	100	1	5	250 ml
150	150	2	7,5	500 ml
200	200	2	10	500 ml

[1] Přesnou dávku je nutno vypočítat na základě tělesné hmotnosti konkrétního pacienta.

Pacienti o tělesné hmotnosti **≥ 40 kg – 49 kg**:
Vypočtěte požadovaný objem rekonstituovaného roztoku na základě hmotnosti pacienta a tento objem injikujte do infuzního vaku o objemu 100 ml.
Pacienti o tělesné hmotnosti **50 kg – 100 kg**:
Vypočtěte požadovaný objem rekonstituovaného roztoku na základě hmotnosti pacienta a tento objem injikujte do infuzního vaku o objemu 250 ml.
Pacienti o tělesné hmotnosti > **100 kg**:
Vypočtěte požadovaný objem rekonstituovaného roztoku na základě hmotnosti pacienta a tento objem injikujte do infuzního vaku o objemu 500 ml.

Infuze
Roztok určený k použití má být před podáním vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje pevné částice. Rekonstituované a naředěné roztoky obsahující viditelné částice nebo se zakaleným vzhledem se mají zlikvidovat.

Po naředění se přípravek Xerava podává intravenózně po dobu přibližně 1 hodiny.

Rekonstituovaný a naředěný roztok se smí podávat pouze formou intravenózní infuze. Roztok se nesmí podávat jako intravenózní bolus.

Pokud se k postupné infuzi několika různých léčivých přípravků používá stejná intravenózní linka, je nutné linku před infuzí a po ní propláchnout 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného (9 mg/ml).

Likvidace

Veškerý nespotřebovaný léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. září 2018
Datum posledního prodloužení registrace: 12. dubna 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce(ů) odpovědného(ých) za uvolnění šarže

Xerava 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Německo

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Německo

Xerava 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA: 1 INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xerava 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
eravacyclinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje eravacyclinum 50 mg,
Jeden ml rekonstituovaného roztoku obsahuje eravacyclinum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mannitol (E 421), hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
intravenózní podání po rekonstituci a naředění

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1312/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA: VÍCENÁSOBNÉ BALENÍ, OBSAHUJE BLUE BOX

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xerava 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
eravacyclinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje eravacyclinum 50 mg,
Jeden ml rekonstituovaného roztoku obsahuje eravacyclinum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mannitol (E 421), hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Vícenásobné balení: 12 (12x1) injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
intravenózní podání po rekonstituci a naředění

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Uchovávejte injekční lahvičku ve vnitřní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1312/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA: VÍCENÁSOBNÉ BALENÍ, NEOBSAHUJE BLUE BOX

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xerava 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
eravacyclinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje eravacyclinum 50 mg,
Jeden ml rekonstituovaného roztoku obsahuje eravacyclinum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mannitol (E 421), hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička. Součást vícenásobného balení, nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
intravenózní podání po rekonstituci a naředění

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1312/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

OZNAČENÍ NA INJEKČNÍ LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Xerava 50 mg prášek pro koncentrát
eravacyclinum
i.v. po rekonstituci a naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA: 1 INJEKČNÍ LAHVIČKA, 10 INJEKČNÍCH LAHVIČEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xerava 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
eravacyclinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje eravacyclinum 100 mg,
Jeden ml rekonstituovaného roztoku obsahuje eravacyclinum 20 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mannitol (E 421), hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička
10 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
intravenózní podání po rekonstituci a naředění

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1312/003 1 injekční lahvička
EU/1/18/1312/005 10 injekčních lahviček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA: VÍCENÁSOBNÉ BALENÍ, OBSAHUJE BLUE BOX

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xerava 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
eravacyclinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje eravacyclinum 100 mg,
Jeden ml rekonstituovaného roztoku obsahuje eravacyclinum 20 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mannitol (E 421), hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Vícenásobné balení: 12 (12 x 1) injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
intravenózní podání po rekonstituci a naředění

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Uchovávejte injekční lahvičku ve vnitřní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1312/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA: VÍCENÁSOBNÉ BALENÍ, NEOBSAHUJE BLUE BOX

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xerava 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
eravacyclinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje eravacyclinum 100 mg,
Jeden ml rekonstituovaného roztoku obsahuje eravacyclinum 20 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mannitol (E 421), hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička. Součást vícenásobného balení, nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
intravenózní podání po rekonstituci a naředění

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1312/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

OZNAČENÍ NA INJEKČNÍ LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Xerava 100 mg prášek pro koncentrát
eravacyclinum
i.v. po rekonstituci a naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Xerava 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
eravacyclinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Xerava a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Xerava podán
3. Jak Vám přípravek Xerava bude podáván
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Xerava uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Xerava a k čemu se používá

Co je přípravek Xerava

Xerava je antibiotikum, které obsahuje léčivou látku eravacyklin. Patří do skupiny antibiotik zvaných „tetracykliny“, které působí tak, že zastavují růst určitých infekčních bakterií.

K čemu se přípravek Xerava používá

Přípravek Xerava se používá k léčbě dospělých s komplikovanou infekcí břicha.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Xerava podán

Přípravek Xerava Vám nesmí být podán:

– jestliže jste alergický(á) na eravacyklin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
– jestliže jste alergický(á) na kterékoli antibiotikum ze skupiny tetracyklinů (např. na minocyklin či doxycyklin), protože můžete být alergický(á) také na eravacyklin.

Upozornění a opatření

Pokud máte obavy ohledně kteréhokoli z níže uvedených problémů, před podáním přípravku Xerava je sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře:

Anafylaktické reakce
U antibiotik ze skupiny tetracyklinů byly hlášeny anafylaktické (alergické) reakce. Tyto reakce se mohou vyvinout náhle a mohou být potenciálně život ohrožující. Pokud máte při používání přípravku Xerava podezření na anafylaktickou reakci, **okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc**. Mezi symptomy, na které je nutno se zaměřit, patří vyrážka, otok obličeje, pocit malátnosti či na omdlení, tíseň na hrudi, obtížné dýchání, rychlý tep nebo ztráta vědomí (také viz bod 4).

Průjem
Pokud před používáním přípravku Xerava trpíte průjmem, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Pokud se u vás během léčby či po ní objeví průjem, **okamžitě to sdělte svému lékaři**. Neužívejte žádné léčivé přípravky k léčbě průjmu bez předchozí kontroly ze strany Vašeho lékaře (také viz bod 4).

Reakce v místě podání infuze
Přípravek Xerava se podává ve formě infuze do žíly. Pokud si během léčby či po ní povšimnete zarudnutí kůže, vyrážky, zánětu nebo bolesti či citlivosti v místě podání infuze, **sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře**.

Nová infekce
Ačkoli přípravek Xerava působí proti určitým bakteriím, jiné bakterie či plísně mohou pokračovat v růstu. To se nazývá „přerůstání“ či „superinfekce“. Váš lékař u vás bude pečlivě sledovat výskyt jakýchkoli nových infekci nebo v případě nutnosti léčbu přípravkem Xerava ukončí a podá vám jinou léčbu.

Pankreatitida
Příznaky pankreatitidy (zánětu slinivky břišní) mohou být silná bolest břicha vystřelující do zad s horečkou. Jestliže během léčby přípravkem Xerava zaznamenáte kterýkoli z těchto nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře.

Problémy s játry
Pokud máte problémy s játry nebo pokud máte nadváhu, zejména jestliže jste léčen(a) také itrakonazolem (léčivem k léčbě plísňových infekci), ritonavirem (léčivem používaným k léčbě virových infekcí) nebo klarithromycinem (antibiotikum), sdělte to svému lékaři, aby u vás sledoval nežádoucí účinky.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek se nemá používat u dětí a dospívajících mladších 18 let, protože u těchto skupin pacientů nebyl studován. Přípravek Xerava se nesmí používat u dětí mladších 8 let, protože může způsobit trvalé změny chrupu, např. změnu zbarvení.

Další léčivé přípravky a přípravek Xerava

Pokud užíváte, nedávno jste užívali nebo jste možná užívali jakékoli jiné léčivé přípravky včetně rifampicinu a klarithromycinu (antibiotik), fenobarbitalu, karbamazepinu a fenytoinu (užívaných k léčbě epilepsie), třezalky tečkované (rostlinného přípravku užívaného k léčbě deprese a úzkosti), itrakonazolu (léčiva k léčbě plísňových infekcí), ritonaviru, atazanaviru, lopinaviru a sachinaviru (léčiv užívaných k léčbě virových infekcí) a cyklosporinu (léčiva užívaného k potlačení imunitního systému), sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než je Vám tento přípravek podán. Použití přípravku Xerava během těhotenství se nedoporučuje, protože přípravek může:

- způsobit trvalé zbarvení chrupu Vašeho nenarozeného dítěte,
- oddálit přirozenou tvorbu kostí Vašeho nenarozeného dítěte.

Není známo, zda se přípravek Xerava vylučuje do mateřského mléka. Dlouhodobé používání podobných léčivých přípravků ze skupiny antibiotik kojícími matkami může způsobit trvalé zbarvení chrupu dítěte. Než začnete své dítě kojit, poraďte se se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Xerava může ovlivnit schopnost řídit nebo bezpečně obsluhovat stroje. Pokud po použití tohoto léčivého přípravku cítíte závrať, malátnost či nestabilitu, neřiďte dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje.

3. Jak Vám přípravek Xerava bude podáván

Přípravek Xerava Vám bude podávat lékař nebo zdravotní sestra.

Doporučená dávka u dospělých je založena na tělesné hmotnosti a odpovídá dávce 1 mg/kg každých 12 hodin.
Váš lékař může dávku zvýšit (1,5 mg/kg každých 12 hodin), pokud užíváte jiné léčivé přípravky, např. rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin či třezalku tečkovanou.

Přípravek bude podáván infuzí přímo do žíly (nitrožilně) po dobu přibližně 1 hodiny.

Léčba trvá obvykle 4 až 14 dní. O době trvání léčby rozhodne Váš lékař.

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Xerava, než mělo být podáno

Přípravek Xerava Vám bude v nemocnici podávat lékař nebo zdravotní sestra. Je proto nepravděpodobné, že by přípravku bylo podáno příliš mnoho. Pokud máte obavu, že Vám byla podána příliš vysoká dávka přípravku Xerava, sdělte to okamžitě svému lékaři nebo zdravotní sestře.

Pokud vynecháte dávku přípravku Xerava

Přípravek Xerava Vám bude v nemocnici podávat lékař nebo zdravotní sestra. Je proto nepravděpodobné, že by došlo k vynechání dávky. Pokud máte obavu, že Vám nebyla některá dávka podána, sdělte to okamžitě svému lékaři nebo zdravotní sestře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud máte podezření na anafylaktickou reakci či se u Vás rozvine kterýkoli z následujících příznaků:
- vyrážka,
- otok obličeje,
- pocit malátnosti či na omdlení,
- tlak na hrudi,
- dechové potíže,
- rychlý tep,
- ztráta vědomí.

Pokud se u Vás během léčby či po ní objeví průjem, **okamžitě to sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře**. Neužívejte žádné léčivé přípravky k léčbě průjmu bez předchozí kontroly ze strany Vašeho lékaře.

Mezi další nežádoucí účinky mohou patřit:

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):
- pocit na zvracení,
- zvracení,

- zánět a bolest způsobené krevními sraženinami v místě injekce,
- zánět žíly způsobující bolest a otok,
- zarudnutí či otok v místě injekce,
- nízká hladina fibrinogenu v krvi (bílkovina, která se podílí na srážení krve),
- laboratorní měření snížené schopnosti tvořit krevní sraženiny.

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):
- průjem,
- alergická reakce,
- zánět slinivky břišní, který způsobuje silnou bolest břicha vystřelující do zad,
- vyrážka,
- závrať,
- bolest hlavy,
- zvýšené pocení,
- abnormální výsledky krevních testů jaterních funkcí.

Jestliže zaznamenáte kterýkoli z těchto nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře.

Jiná antibiotika ze skupiny tetracyklinů
U jiných antibiotik ze skupiny tetracyklinů včetně minocyklinu a doxycyklinu byly hlášeny další nežádoucí účinky. Mezi ně patří citlivost na světlo, bolest hlavy, problémy s viděním nebo abnormální krevní testy. Jestliže kterékoli z nich zaznamenáte během léčby přípravkem Xerava, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Xerava uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby přípravek byl chráněn před světlem.

Jakmile je z prášku připraven roztok a ten je naředěn a tak připraven k použití, je nutné přípravek okamžitě podat. Pokud není přípravek okamžitě podán, je možné ho uchovávat při pokojové teplotě a použít během 12 hodin.

Rekonstituovaný přípravek Xerava má být čirý, světle žlutý až oranžový roztok. Roztok se nemá používat, pokud se zdá, že obsahuje jakékoli částice, nebo pokud je zakalený.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Xerava obsahuje

- Léčivou látkou je eravacyclinum. Jedna injekční lahvička obsahuje eravacyclinum 50 mg.
- Dalšími složkami jsou mannitol (E 421), kyselina chlorovodíková (k úpravě pH) a hydroxid sodný (k úpravě pH).

Jak přípravek Xerava vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Xerava je světle žlutý až tmavě žlutý koláč v 10mililitrové injekční lahvičce. Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát) se rekonstituuje v injekční lahvičce pomocí 5 ml vody pro injekci. Rekonstituovaný roztok se natáhne z injekční lahvičky a přidá se do infuzního vaku s 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného (9 mg/ml).

Přípravek Xerava je dostupných v baleních obsahujících 1 injekční lahvičku, nebo ve vícenásobných baleních obsahujících 12 krabiček, kdy každá obsahuje 1 injekční lahvičku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Německo

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien Viatris Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00	**Lietuva** PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
България PAION Pharma GmbH Тел.: + 49 800 4453 4453	**Luxembourg/Luxemburg** PAION Pharma GmbH Tél/Tel: + 49 800 4453 4453
Česká republika PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	**Magyarország** PAION Pharma GmbH Tel.: + 49 800 4453 4453
Danmark PAION Pharma GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453	**Malta** PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Deutschland PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	**Nederland** PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Důležité: Před předepsáním léčivého přípravku prosím prostudujte souhrn údajů o přípravku (SmPC).

Přípravek Xerava se musí rekonstituovat pomocí vody pro injekci a následně naředit s použitím 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml).

Přípravek Xerava se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky. Pokud se k postupné infuzi různých léčivých přípravků používá stejná intravenózní linka, je nutné linku před infuzí a po ní propláchnout 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného (9 mg/ml).

Dávka se má vypočítat na základě tělesné hmotnosti pacienta; 1 mg/kg tělesné hmotnosti.

Pokyny pro rekonstituci

Při přípravě infuzního roztoku musí být použita aseptická technika. Obsah jedné injekční lahvičky má být rekonstituován s použitím 5 ml vody pro injekci a mírně promíchán, dokud se prášek zcela nerozpustí. Je nutno se vyvarovat třepání či rychlých pohybů, protože by to způsobilo tvorbu pěny.

Rekonstituovaný přípravek Xerava má být čirý, světle žlutý až oranžový roztok. Roztok se nemá používat, pokud obsahuje částice nebo pokud je zakalený.

Příprava infuzního roztoku

Pro podání musí být rekonstituovaný roztok dále naředěn s použitím 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml). Vypočtený objem rekonstituovaného roztoku má být přidán do infuzního vaku pro dosažení cílové koncentrace 0,3 mg/ml s rozmezím 0,2 až 0,6 mg/ml. Příklady výpočtů viz tabulka 1.

Vak jemně převraťte, aby se roztok promísil.

Tabulka 1 Příklady výpočtů pro hmotnosti v rozsahu 40 kg až 200 kg[1]

Tělesná hmotnost pacienta (kg)	**Celková dávka (mg)**	**Počet injekčních lahviček k rekonstituci**	**Celkový objem k ředění (ml)**	**Doporučená velikost infuzního vaku**
40	40	1	4	100 ml
60	60	2	6	250 ml
80	80	2	8	250 ml
100	100	2	10	250 ml
150	150	3	15	500 ml
200	200	4	20	500 ml

[1] Přesnou dávku je nutno vypočítat na základě tělesné hmotnosti konkrétního pacienta.

Pacienti o tělesné hmotnosti **≥ 40 kg – 49 kg**:
Vypočtěte požadovaný objem rekonstituovaného roztoku na základě hmotnosti pacienta a tento objem injikujte do infuzního vaku o objemu 100 ml.

Pacienti o tělesné hmotnosti **50 kg – 100 kg**:
Vypočtěte požadovaný objem rekonstituovaného roztoku na základě hmotnosti pacienta a tento objem injikujte do infuzního vaku o objemu 250 ml.

Pacienti o tělesné hmotnosti > **100 kg**:
Vypočtěte požadovaný objem rekonstituovaného roztoku na základě hmotnosti pacienta a tento objem injikujte do infuzního vaku o objemu 500 ml.

Infuze

Před podáním je nutné infuzní roztok vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje pevné částice. Rekonstituované a naředěné roztoky obsahující viditelné částice nebo se zakaleným vzhledem se mají zlikvidovat.

Po naředění se přípravek Xerava podává intravenózně po dobu přibližně 1 hodiny. Doporučený režim dávkování přípravku Xerava je 1 mg/kg každých 12 hodin po dobu 4 až 14 dní.

Rekonstituovaný a naředěný roztok se smí podávat pouze formou intravenózní infuze. Roztok se nesmí podávat jako intravenózní bolus.

Přípravek je pouze k jednorázovému použití a nespotřebovaný roztok je nutno zlikvidovat.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Xerava 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
eravacyclinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

7. Co je přípravek Xerava a k čemu se používá
8. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Xerava podán
9. Jak Vám přípravek Xerava bude podáván
10. Možné nežádoucí účinky
11. Jak přípravek Xerava uchovávat
12. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Xerava a k čemu se používá

Co je přípravek Xerava

Xerava je antibiotikum, které obsahuje léčivou látku eravacyklin. Patří do skupiny antibiotik zvaných „tetracykliny“, které působí tak, že zastavují růst určitých infekčních bakterií.

K čemu se přípravek Xerava používá

Přípravek Xerava se používá k léčbě dospělých s komplikovanou infekcí břicha.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Xerava podán

Přípravek Xerava Vám nesmí být podán:

– jestliže jste alergický(á) na eravacyklin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
– jestliže jste alergický(á) na kterékoli antibiotikum ze skupiny tetracyklinů (např. na minocyklin či doxycyklin), protože můžete být alergický(á) také na eravacyklin.

Upozornění a opatření

Pokud máte obavy ohledně kteréhokoli z níže uvedených problémů, před podáním přípravku Xerava je sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře:

Anafylaktické reakce
U antibiotik ze skupiny tetracyklinů byly hlášeny anafylaktické (alergické) reakce. Tyto reakce se mohou vyvinout náhle a mohou být potenciálně život ohrožující. Pokud máte při používání přípravku Xerava podezření na anafylaktickou reakci, **okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc**. Mezi symptomy, na které je nutno se zaměřit, patří vyrážka, otok obličeje, pocit malátnosti či na omdlení, tíseň na hrudi, obtížné dýchání, rychlý tep nebo ztráta vědomí (také viz bod 4).

Průjem
Pokud před používáním přípravku Xerava trpíte průjmem, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Pokud se u vás během léčby či po ní objeví průjem, **okamžitě to sdělte svému lékaři**. Neužívejte žádné léčivé přípravky k léčbě průjmu bez předchozí kontroly ze strany Vašeho lékaře (také viz bod 4).

Reakce v místě podání infuze
Přípravek Xerava se podává ve formě infuze do žíly. Pokud si během léčby či po ní povšimnete zarudnutí kůže, vyrážky, zánětu nebo bolesti či citlivosti v místě podání infuze, **sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře**.

Nová infekce
Ačkoli přípravek Xerava působí proti určitým bakteriím, jiné bakterie či plísně mohou pokračovat v růstu. To se nazývá „přerůstání“ či „superinfekce“. Váš lékař u vás bude pečlivě sledovat výskyt jakýchkoli nových infekci nebo v případě nutnosti léčbu přípravkem Xerava ukončí a podá vám jinou léčbu.

Pankreatitida
Příznaky pankreatitidy (zánětu slinivky břišní) mohou být silná bolest břicha vystřelující do zad s horečkou. Jestliže během léčby přípravkem Xerava zaznamenáte kterýkoli z těchto nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře.

Problémy s játry
Pokud máte problémy s játry nebo pokud máte nadváhu, zejména jestliže jste léčen(a) také itrakonazolem (léčivem k léčbě plísňových infekci), ritonavirem (léčivem používaným k léčbě virových infekcí) nebo klarithromycinem (antibiotikum), sdělte to svému lékaři, aby u vás sledoval nežádoucí účinky.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek se nemá používat u dětí a dospívajících mladších 18 let, protože u těchto skupin pacientů nebyl studován. Přípravek Xerava se nesmí používat u dětí mladších 8 let, protože může způsobit trvalé změny chrupu, např. změnu zbarvení.

Další léčivé přípravky a přípravek Xerava

Pokud užíváte, nedávno jste užívali nebo jste možná užívali jakékoli jiné léčivé přípravky včetně rifampicinu a klarithromycinu (antibiotik), fenobarbitalu, karbamazepinu a fenytoinu (užívaných k léčbě epilepsie), třezalky tečkované (rostlinného přípravku užívaného k léčbě deprese a úzkosti), itrakonazolu (léčiva k léčbě plísňových infekcí), ritonaviru, atazanaviru, lopinaviru a sachinaviru (léčiv užívaných k léčbě virových infekcí) a cyklosporinu (léčiva užívaného k potlačení imunitního systému), sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než je Vám tento přípravek podán. Použití přípravku Xerava během těhotenství se nedoporučuje, protože přípravek může:

- způsobit trvalé zbarvení chrupu Vašeho nenarozeného dítěte,
- oddálit přirozenou tvorbu kostí Vašeho nenarozeného dítěte.

Není známo, zda se přípravek Xerava vylučuje do mateřského mléka. Dlouhodobé používání podobných léčivých přípravků ze skupiny antibiotik kojícími matkami může způsobit trvalé zbarvení chrupu dítěte. Než začnete své dítě kojit, poraďte se se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Xerava může ovlivnit schopnost řídit nebo bezpečně obsluhovat stroje. Pokud po použití tohoto léčivého přípravku cítíte závrať, malátnost či nestabilitu, neřiďte dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje.

3. Jak Vám přípravek Xerava bude podáván

Přípravek Xerava Vám bude podávat lékař nebo zdravotní sestra.

Doporučená dávka u dospělých je založena na tělesné hmotnosti a odpovídá dávce 1 mg/kg každých 12 hodin.
Váš lékař může dávku zvýšit (1,5 mg/kg každých 12 hodin), pokud užíváte jiné léčivé přípravky, např. rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin či třezalku tečkovanou.

Přípravek bude podáván infuzí přímo do žíly (nitrožilně) po dobu přibližně 1 hodiny.

Léčba trvá obvykle 4 až 14 dní. O době trvání léčby rozhodne Váš lékař.

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Xerava, než mělo být podáno

Přípravek Xerava Vám bude v nemocnici podávat lékař nebo zdravotní sestra. Je proto nepravděpodobné, že by přípravku bylo podáno příliš mnoho. Pokud máte obavu, že Vám byla podána příliš vysoká dávka přípravku Xerava, sdělte to okamžitě svému lékaři nebo zdravotní sestře.

Pokud vynecháte dávku přípravku Xerava

Přípravek Xerava Vám bude v nemocnici podávat lékař nebo zdravotní sestra. Je proto nepravděpodobné, že by došlo k vynechání dávky. Pokud máte obavu, že Vám nebyla některá dávka podána, sdělte to okamžitě svému lékaři nebo zdravotní sestře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud máte podezření na anafylaktickou reakci či se u Vás rozvine kterýkoli z následujících příznaků:
- vyrážka,
- otok obličeje,
- pocit malátnosti či na omdlení,
- tlak na hrudi,
- dechové potíže,
- rychlý tep,
- ztráta vědomí.

Pokud se u Vás během léčby či po ní objeví průjem, **okamžitě to sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře**. Neužívejte žádné léčivé přípravky k léčbě průjmu bez předchozí kontroly ze strany Vašeho lékaře.

Mezi další nežádoucí účinky mohou patřit:

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):
- pocit na zvracení,
- zvracení,

- zánět a bolest způsobené krevními sraženinami v místě injekce,
- zánět žíly způsobující bolest a otok,
- zarudnutí či otok v místě injekce,
- nízká hladina fibrinogenu v krvi (bílkovina, která se podílí na srážení krve),
- laboratorní měření snížené schopnosti tvořit krevní sraženiny.

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):
- průjem,
- alergická reakce,
- zánět slinivky břišní, který způsobuje silnou bolest břicha vystřelující do zad,
- vyrážka,
- závrať,
- bolest hlavy,
- zvýšené pocení,
- abnormální výsledky krevních testů jaterních funkcí.

Jestliže zaznamenáte kterýkoli z těchto nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře.

Jiná antibiotika ze skupiny tetracyklinů
U jiných antibiotik ze skupiny tetracyklinů včetně minocyklinu a doxycyklinu byly hlášeny další nežádoucí účinky. Mezi ně patří citlivost na světlo, bolest hlavy, problémy s viděním nebo abnormální krevní testy. Jestliže kterékoli z nich zaznamenáte během léčby přípravkem Xerava, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Xerava uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby přípravek byl chráněn před světlem.

Jakmile je z prášku připraven roztok a ten je naředěn a tak připraven k použití, je nutné přípravek okamžitě podat. Pokud není přípravek okamžitě podán, je možné ho uchovávat při pokojové teplotě a použít během 12 hodin.

Rekonstituovaný přípravek Xerava má být čirý, světle žlutý až oranžový roztok. Roztok se nemá používat, pokud se zdá, že obsahuje jakékoli částice, nebo pokud je zakalený.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Xerava obsahuje

- Léčivou látkou je eravacyclinum. Jedna injekční lahvička obsahuje eravacyclinum 100 mg.
- Dalšími složkami jsou mannitol (E 421), kyselina chlorovodíková (k úpravě pH) a hydroxid sodný (k úpravě pH).

Jak přípravek Xerava vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Xerava je světle žlutý až tmavě žlutý koláč v 10mililitrové injekční lahvičce. Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát) se rekonstituuje v injekční lahvičce pomocí 5 ml vody pro injekci nebo 5 ml 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml). Rekonstituovaný roztok se natáhne z injekční lahvičky a přidá se do infuzního vaku s 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného (9 mg/ml).

Přípravek Xerava je dostupných v baleních obsahujících 1 injekční, 10 injekčních lahvičku, nebo ve vícenásobných baleních obsahujících 12 krabiček, kdy každá obsahuje 1 injekční lahvičku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Německo

Výrobce

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Německo

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien Viatris Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00	**Lietuva** PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
България PAION Pharma GmbH Тел.: + 49 800 4453 4453	**Luxembourg/Luxemburg** PAION Pharma GmbH Tél/Tel: + 49 800 4453 4453
Česká republika PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	**Magyarország** PAION Pharma GmbH Tel.: + 49 800 4453 4453

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Důležité: Před předepsáním léčivého přípravku prosím prostudujte souhrn údajů o přípravku (SmPC).

Přípravek Xerava se musí rekonstituovat pomocí vody pro injekci, nebo 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) a následně naředit s použitím 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml).

Přípravek Xerava se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky. Pokud se k postupné infuzi různých léčivých přípravků používá stejná intravenózní linka, je nutné linku před infuzí a po ní propláchnout 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného (9 mg/ml).

Dávka se má vypočítat na základě tělesné hmotnosti pacienta; 1 mg/kg tělesné hmotnosti.

Pokyny pro rekonstituci

Při přípravě infuzního roztoku musí být použita aseptická technika. Obsah jedné injekční lahvičky má být rekonstituován s použitím 5 ml vody pro injekci, nebo 5 ml 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml) a mírně promíchán, dokud se prášek zcela nerozpustí. Je nutno se vyvarovat třepání či rychlých pohybů, protože by to způsobilo tvorbu pěny.

Rekonstituovaný přípravek Xerava má být čirý, světle žlutý až oranžový roztok. Roztok se nemá používat, pokud obsahuje částice nebo pokud je zakalený.

Příprava infuzního roztoku

Pro podání musí být rekonstituovaný roztok dále naředěn s použitím 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného (9 mg/ml). Vypočtený objem rekonstituovaného roztoku má být přidán do infuzního vaku pro dosažení cílové koncentrace 0,3 mg/ml s rozmezím 0,2 až 0,6 mg/ml. Příklady výpočtů viz tabulka 1.

Vak jemně převraťte, aby se roztok promísil.

Tabulka 1 Příklady výpočtů pro hmotnosti v rozsahu 40 kg až 200 kg[1]

Tělesná hmotnost pacienta (kg)	Celková dávka (mg)	Počet injekčních lahviček k rekonstituci	Celkový objem k ředění (ml)	Doporučená velikost infuzního vaku
40	40	1	2	100 ml
60	60	1	3	250 ml
80	80	1	4	250 ml
100	100	1	5	250 ml
150	150	2	7,5	500 ml
200	200	2	10	500 ml

[1] Přesnou dávku je nutno vypočítat na základě tělesné hmotnosti konkrétního pacienta.

Pacienti o tělesné hmotnosti **≥ 40 kg – 49 kg**:
Vypočtěte požadovaný objem rekonstituovaného roztoku na základě hmotnosti pacienta a tento objem injikujte do infuzního vaku o objemu 100 ml.

Pacienti o tělesné hmotnosti **50 kg – 100 kg**:
Vypočtěte požadovaný objem rekonstituovaného roztoku na základě hmotnosti pacienta a tento objem injikujte do infuzního vaku o objemu 250 ml.

Pacienti o tělesné hmotnosti > **100 kg**:
Vypočtěte požadovaný objem rekonstituovaného roztoku na základě hmotnosti pacienta a tento objem injikujte do infuzního vaku o objemu 500 ml.

Infuze

Před podáním je nutné infuzní roztok vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje pevné částice. Rekonstituované a naředěné roztoky obsahující viditelné částice nebo se zakaleným vzhledem se mají zlikvidovat.

Po naředění se přípravek Xerava podává intravenózně po dobu přibližně 1 hodiny. Doporučený režim dávkování přípravku Xerava je 1 mg/kg každých 12 hodin po dobu 4 až 14 dní.

Rekonstituovaný a naředěný roztok se smí podávat pouze formou intravenózní infuze. Roztok se nesmí podávat jako intravenózní bolus.

Přípravek je pouze k jednorázovému použití a nespotřebovaný roztok je nutno zlikvidovat.