

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Xerava 50 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 50 mg eravacyklínu.

Po rekonštitúcii každý ml obsahuje 10 mg eravacyklínu.

Po ďalšom zriedení 1 ml obsahuje 0,3 mg eravacyklínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok (prášok na koncentrát).

Svetložltý až tmavožltý koláč.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Xerava je indikovaná na liečbu komplikovaných intraabdominálnych infekcií (cIAI) u dospelých (pozri časti 4.4 a 5.1).

Treba vziať do úvahy oficiálne usmernenie týkajúce sa správneho používania antibakteriálnych liekov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaný dávkový režim je 1 mg/kg eravacyklínu každých 12 hodín počas 4 až 14 dní.

Silné induktory CYP3A4

U pacientov, ktorým sú súbežne podávané silné induktory CYP3A4, sa odporúča dávkový režim 1,5 mg/kg eravacyklínu každých 12 hodín počas 4 až 14 dní (pozri časti 4.4 a 4.5).

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu nie je potrebná úprava dávkovania. Eravacyklín možno podávať bez ohľadu na načasovanie hemodialýzy (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Xeravy u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Xerava sa nemá používať u detí mladších ako 8 rokov z dôvodu zmeny zafarbenia zubov (pozri časti 4.4 a 4.6).

Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Xerava sa podáva len formou intravenózneho infúzie v trvaní približne 1 hodiny (pozri časť 4.4).

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Precitlivosť na antibiotiká z triedy tetracyklínov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Anafylaktické reakcie

Môžu sa vyskytnúť závažné a niekedy fatálne reakcie z precitlivosti; boli hlásené v prípade iných antibiotík z triedy tetracyklínov (pozri časť 4.3). V prípade reakcií z precitlivosti sa liečba eravacyklínom musí okamžite prerušiť a musia sa zaviesť príslušné núdzové opatrenia.

Hnačka súvisiaca a baktériou *Clostridioides difficile*

Pri použití takmer všetkých antibiotík bola hlásená kolitída spojená s antibiotikom a pseudomembránová kolitída, ktorá môže mať rôznu závažnosť, od miernej až po život ohrozujúcu kolitídu. Je dôležité zvážiť túto diagnózu u pacientov, ktorí majú hnačku počas liečby alebo po liečbe eravacyklínom (pozri časť 4.8). Za takýchto okolností treba zvážiť prerušenie liečby eravacyklínom a použitie podporných opatrení spolu s podávaním špecifickej liečby *Clostridioides difficile*. Nemajú sa podávať lieky, ktoré inhibujú peristaltiku.

Reakcie v mieste podania infúzie

Eravacyklín sa podáva formou intravenózneho infúzie, pričom infúzia trvá približne 1 hodinu, aby sa minimalizovalo riziko reakcií v mieste podania infúzie. V klinických skúsenostiach sa v prípade intravenózneho eravacyklínu pozoroval erytém v mieste podania infúzie, bolesť/citlivosť, flebitída a tromboflebitída (pozri časť 4.8). V prípade závažných reakcií sa eravacyklín nemá podávať dovedy, kým sa neurčí nové miesto pre intravenózne pristup. Ďalšie opatrenia na zníženie výskytu a závažnosti reakcií v mieste podania infúzie zahŕňajú zníženie rýchlosti podávania eravacyklínu a/alebo koncentrácie.

Necitlivé mikroorganizmy

Predĺžené používanie môže viesť k nadmernému premnoženiu necitlivých mikroorganizmov vrátane húb. Ak sa počas liečby vyskytne superinfekcia, možno bude potrebné prerušiť liečbu. Je potrebné prijať ďalšie príslušné opatrenia a zvážiť alternatívnu antimikrobiálnu liečbu v súlade s existujúcimi terapeutickými usmerneniami.

Pankreatitída

Pri použití eravacyklínu bola hlásená pankreatitída, ktorá bola v niektorých prípadoch závažná (pozri časť 4.8). Ak je podozrenie na pankreatitídu, liečba eravacyklínom sa má prerušiť.

Pediatrická populácia

Xerava sa nemá používať počas vývinu zubov (počas 2. a 3. trimestra gravidity a u detí mladších ako 8 rokov), pretože môže spôsobiť trvalú zmenu zafarbenia zubov (žlto-sivo-hnedé) (pozri časti 4.2 a 4.6).

Súbežné použitie silných induktorov CYP3A4

Predpokladá sa, že lieky, ktoré indukujú CYP3A4, zvyšujú rýchlosť a rozsah metabolizmu eravacyklínu. Induktory CYP3A4 pôsobia v závislosti od času a môže trvať aspoň 2 týždne, kým sa dosiahne maximálny účinok po začatí liečby. Naopak, pri ukončení liečby môže trvať aspoň 2 týždne, kým indukcia CYP3A4 začne klesať. Predpokladá sa, že súbežné podávanie silného induktora CYP3A4 (ako je fenobarbital, rifampicín, karbamazepín, fenytoín, ľubovník bodkovaný) zníži účinok eravacyklínu (pozri časti 4.2 a 4.5).

Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) môže byť zvýšená expozícia. Takýchto pacientov je preto potrebné sledovať z hľadiska nežiaducich reakcií (pozri časť 4.8), najmä ak sú títo pacienti obézni a/alebo sú liečení tiež silnými inhibítormi CYP3A, pričom sa expozícia môže ďalej zvyšovať (pozri časti 4.5 a 5.2). V týchto prípadoch nemožno poskytnúť žiadne odporúčanie týkajúce sa dávkovania.

Obmedzenia klinických údajov

Na klinických skúšaní zahŕňajúcich cIAI sa nezúčastnili žiadni pacienti s poruchou imunity a väčšina pacientov (80 %) mala na začiatku skóre APACHE II < 10; 5,4 % pacientov malo na začiatku súbežnú bakterémiu; 34 % pacientov malo komplikovanú apendicitídu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Schopnosť iných liekov ovplyvniť farmakokinetiku eravacyklínu

Súbežné podávanie silného induktora CYP 3A4/3A5 rifampicínu zmenilo farmakokinetiku eravacyklínu, pričom sa expozícia znížila približne o 32 % a klírens sa zvýšil približne o 54 %. Pri súbežnom podávaní s rifampicínom alebo inými silnými induktormi CYP3A, ako je fenobarbital, karbamazepín, fenytoín a ľubovník bodkovaný, sa má dávka eravacyklínu zvýšiť približne o 50 % (1,5 mg/kg intravenózne každých 12 hodín) (pozri časti 4.2 a 4.4).

Súbežné podávanie silného inhibítora CYP3A itraconazolu zmenilo farmakokinetiku eravacyklínu, pričom sa zvýšila C_{max} približne o 5 % a AUC_{0-24} približne o 23 % a klírens sa znížil. Zvýšená expozícia pravdepodobne nie je klinicky významná; preto ak sa eravacyklín podáva súbežne s inhibítormi CYP3A, nie je potrebná úprava dávky. Pacientov užívajúcich silné inhibítory CYP3A (napríklad ritonavir, itraconazol, klaritromycín) s kombináciou faktorov, ktoré môžu zvýšiť expozíciu, ako je závažná porucha funkcie pečene a/alebo obezita, je však potrebné sledovať z hľadiska nežiaducich reakcií (pozri časti 4.4 a 4.8).

Preukázalo sa, že eravacyklín je *in vitro* substrátom transportérov P-gp, OATP1B1 a OATP1B3. Liekovú interakciu *in vivo* nemožno vylúčiť a súbežné podávanie eravacyklínu a iných liekov, ktoré inhibujú tieto transportéry (príklady inhibítora OATP1B1/3; atazanavir, cyklosporín, lopinavir a sakvinavir), môže zvýšiť plazmatickú koncentráciu eravacyklínu.

Schopnosť eravacyklínu ovplyvniť farmakokinetiku iných liekov

Eravacyklín a jeho metabolity nie sú *in vitro* inhibítormi ani induktormi enzýmov CYP alebo transportných proteínov (pozri časť 5.2). Interakcie s liekmi, ktoré sú substrátmi týchto enzýmov alebo transportérmí, preto nie sú pravdepodobné.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii sú obmedzené údaje o použití eravacyklínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali reprodukčná toxicita (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

Tak ako v prípade iných antibiotík z triedy tetracyklínov, eravacyklín môže indukovať trvalé poruchy zubov (zmenu zafarbenia a poruchy skloviny) a oddialiť procesy osifikácie u plodov vystavených *in utero* počas 2. a 3. trimestra v dôsledku ukladania v tkanivách s intenzívnym metabolizmom vápnika a tvorbou chelátových komplexov vápnika (pozri časti 4.4 a 5.3). Xerava sa nemá používať počas gravidity, ak si klinický stav ženy nevyžaduje liečbu eravacyklínom.

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú počas užívania eravacyklínu zabrániť otehotneniu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa eravacyklín a jeho metabolity vylučujú do ľudského materského mlieka. V štúdiách na zvieratách sa preukázala exkrécia eravacyklínu a jeho metabolitov do materského mlieka (pozri časť 5.3).

Dlhodobé používanie iných tetracyklínov počas dojčenia môže viesť k významnej absorpcii u dojčeného dieťaťa a neodporúča sa vzhľadom na riziko zmeny zafarbenia zubov a oddialenie procesov osifikácie u dojčeného dieťaťa.

Rozhodnutie, či pokračovať/ukončiť dojčenie alebo pokračovať/ukončiť liečbu Xeravou sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinku eravacyklínu na fertilitu u ľudí. Eravacyklín ovplyvnil párenie a fertilitu u samcov potkanov pri klinicky významných expozíciách (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Eravacyklín môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní eravacyklínu sa môže vyskytnúť závrat (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických skúšaní boli najčastejšie nežiaduce reakcie u pacientov s cIAI liečených eravacyklínom (n = 576) nauzea (3,0 %), vracanie, flebitída v mieste podania infúzie (pre každú 1,9 %), flebitída (1,4 %), trombóza v mieste podania infúzie (0,9 %), hnačka (0,7 %), erytém v mieste prepichnutia cievy (0,5 %), hyperhidróza, tromboflebitída, hypoestézia v mieste podania infúzie a bolesť hlavy (pre každú 0,3 %), ktoré boli zvyčajne miernej alebo strednej závažnosti.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie zistené pri použití eravacyklínu sú uvedené v tabuľke 1. Nežiaduce reakcie sú klasifikované podľa triedy orgánových systémov a frekvencie na základe databázy MedDRA. Kategórie frekvencií sú odvodené podľa tejto konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1 Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií na eravacyklín v klinických skúšaníach

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté
Poruchy imunitného systému		Precitlivenosť
Poruchy nervového systému		Závrat Bolesť hlavy
Poruchy ciev	Tromboflebitída ^a Flebitída ^b	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea Vracanie	Pankreatitída Hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest		Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST) Zvýšená hladina alanínaminotransferázy (ALT) Hyperbilirubinémia
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka Hyperhidróza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcia v mieste podania infúzie ^c	

- Tromboflebitída zahŕňa preferované výrazy tromboflebitída a trombóza v mieste podania infúzie
- Flebitída zahŕňa preferované výrazy flebitída, flebitída v mieste podania infúzie, povrchová flebitída a flebitída v mieste vpichu injekcie
- Reakcia v mieste podania infúzie zahŕňajú preferované výrazy erytém v mieste vpichu injekcie, hypoestézia v mieste podania infúzie, erytém v mieste prepichnutia cievy a bolesť v mieste prepichnutia cievy.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie v mieste podania infúzie

U pacientov liečených eravacyklínom boli hlásené mierne až stredne závažné reakcie v mieste podania infúzie vrátane bolesti alebo diskomfortu, erytém a opuch alebo zápal v mieste vpichu injekcie, ako aj povrchová tromboflebitída a/alebo flebitída. Reakcie v mieste podania infúzie možno zmierniť znížením koncentrácie infúzie eravacyklínu alebo rýchlosti infúzie.

Účinky triedy tetracyklínov

Nežiaduce reakcie triedy tetracyklínov zahŕňajú fotosenzitivitu, *pseudotumor cerebri* a antianabolický účinok, ktorý viedol k zvýšenej hodnote dusíka močoviny v krvi, azotémii, acidóze a hyperfosfatémii.

Hnačka

Nežiaduce reakcie triedy antibiotík zahŕňajú pseudomembranóznu kolitídu a premnoženie necitlivých organizmov vrátane húb (pozri časť 4.4). V klinických skúšaníach sa hnačka súvisiaca s liečbou vyskytovala u 0,7 % pacientov, pričom všetky prípady boli miernej závažnosti.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V skúšaníach, v ktorých sa zdravým dobrovoľníkom podávali až 3 mg/kg eravacyklínu, sa pozorovalo, že dávky vyššie ako je odporúčaná dávka vedú k vyššej miere výskytu nauzey a vracania.

V prípade podozrenia na predávkovanie sa liečba Xeravou má ukončiť a pacient má byť sledovaný z hľadiska nežiaducich reakcií.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibiotiká na systémové použitie, tetracyklíny, ATC kód: J01AA13.

Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku eravacyklínu zahŕňa narušenie syntézy bakteriálnych proteínov naviazaním na ribozomálnu podjednotku 30S, čím sa zabráni začleneniu aminokyselinových zvyškov do predlžujúcich sa peptidových reťazcov.

Substitúcie C-7 a C-9 v eravacyklíne nie sú prítomné v prirodzene sa vyskytujúcich alebo polosyntetických tetracyklínoch a vzorec substitúcie zodpovedá za mikrobiologické účinky vrátane zachovania účinku *in vitro* proti grampozitívnym a gramnegatívnym kmeňom vykazujúcim mechanizmus (mechanizmy) rezistencie špecifický pre tetracyklíny (t. j. eflux sprostredkovaný pomocou tet(A), tet(B) a tet(K); ribozomálna ochrana kódovaná prostredníctvom tet(M) a tet(Q)). Eravacyklín nie je substrátom pre pumpu MepA u mikroorganizmu *Staphylococcus aureus*, ktorý bol opísaný ako mechanizmus rezistencie pre tigecyklín. Eravacyklín nie je ovplyvnený ani účinkom enzýmov inaktivujúcich alebo modifikujúcich aminoglykozidy.

Mechanizmus rezistencie

Rezistencia voči eravacyklínu sa pozorovala u druhu *Enterococcus* s mutáciami v rpsJ. Medzi eravacyklínom a inými triedami antibiotík, ako sú chinolóny, penicilíny, cefalosporíny a karbapenémy, nie je skrížená rezistencia týkajúca sa cieľového miesta.

Ďalšie mechanizmy bakteriálnej rezistencie, ktoré by mohli potenciálne ovplyvniť eravacyklín, súvisia s nešpecifickým prirodzeným efluxom spôsobujúcim rezistenciu na viaceré lieky (MDR) vyskytujúcom sa vo zvýšenom množstve.

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Hraničné hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) stanovené Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (EUCAST) pre eravacyklín sú:

Tabuľka 2 Minimálna inhibičná koncentrácia eravacyklínu pre rôzne patogény

Patogén	Hraničné hodnoty MIC (µg/ml)	
	Citlivé (S ≤)	Rezistentné (R >)
<i>Escherichia coli</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25
Druh <i>Enterococcus</i>	0,125	0,125
Viridujúci druh <i>Streptococcus</i>	0,125	0,125

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Preukázalo sa, že podiel plochy pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času (AUC) a minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) eravacyklínu je najlepším prediktorom účinnosti *in vitro*, s využitím expozície v rovnovážnom stave u ľudí v chemostate a s potvrdením *in vivo* na zvieracích modeloch infekcie.

Klinická účinnosť proti konkrétnym patogénom

V klinických skúšaníach sa preukázala účinnosť proti patogénom uvádzaným pre cIAI, ktoré boli citlivé na eravacyklín *in vitro*:

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

Antibakteriálny účinok proti iným významným patogénom

Z údajov *in vitro* vyplýva, že nasledujúci patogén nie je citlivý eravacyklín:

- *Pseudomonas aeruginosa*

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky skúšaní s liekom Xerava v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pre cIAI (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Eravacyklín sa podáva intravenózne, a preto má 100 % biologickú dostupnosť.

Priemerné farmakokinetické parametre eravacyklínu po jednej intravenózne infúzii a po viacerých intravenózných infúziách (60 minút) 1 mg/kg podávaným zdravým dospelým každých 12 hodín sú uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 3 Priemerné (% CV – variačný koeficient) plazmatické farmakokinetické parametre eravacyklínu po jednorazovej intravenózne infúzii a po viacnásobných intravenózných infúziách zdravým dospelým

Dávkovanie eravacyklínu		Farmakokinetické parametre aritmetický priemer (% CV)			
		C _{max} (ng/ml)	t _{max} ^a (h)	AUC ₀₋₁₂ ^b (ng*h/ml)	t _{1/2} (h)
1,0 mg/kg intravenózne každých 12 hodín (n = 6)	1. deň	2 125 (15)	1,0 (1,0-1,0)	4 305 (14)	9 (21)
	10. deň	1 825 (16)	1,0 (1,0-1,0)	6 309 (15)	39 (32)

^a Priemer (rozsah)

^b AUC v 1. deň = AUC₀₋₁₂ po prvej dávke a AUC v 10. deň = AUC₀₋₁₂ v rovnovážnom stave

Distribúcia

In vitro väzba eravacyklínu na ľudské plazmatické proteíny sa zvyšuje so stúpajúcimi koncentraciami a dosahuje 79 % pri koncentrácii 0,1 µg/ml, 86 % pri koncentrácii 1 µg/ml a 90 % (naviazaný) pri koncentrácii 10 µg/ml. Priemerný (% CV) distribučný objem v rovnovážnom stave u zdravých normálnych dobrovoľníkov po dávke 1 mg/kg každých 12 hodín je približne 321 l (6,35), ktorý je vyšší než celková voda v tele.

Biotransformácia

Hlavnou zložkou súvisiacou s liekom v ľudskej plazme a ľudskej moči je nezmenený eravacyklín. Eravacyklín sa metabolizuje najmä oxidáciou pyrolidínového kruhu sprostredkovanou CYP3A4 a FMO na TP-6208 a chemickou epimerizáciou na C-4 na TP-498. Ďalšie menej významné metabolity

sa vytvárajú glukuronidáciou, oxidáciou a hydrolyzou. TP-6208 a TP-498 sa nepovažujú za farmakologicky aktívne.

Eravacyklín je substrátom pre transportéry P-gp, OATP1B1 a OATP1B3, ale nie pre BCRP.

Eliminácia

Eravacyklín sa vylučuje v moči aj v stolici. Renálny klírens a biliárna a priama črevná exkrécia tvoria približne 35 % a 48 % celkového telesného klírnsu po podaní jednej intravenózne dávky 60 mg ¹⁴C-eravacyklínu.

Linearita/nelinearita

C_{max} a AUC eravacyklínu u zdravých dospelých sa zvyšujú približne úmerne k zvýšeniu dávky. Po intravenózne dávke 1 mg/kg každých 12 hodín sa akumuluje približne 45 %.

V rozsahu viacerých intravenózných dávok eravacyklínu skúmaných v klinických podmienkach vykazovali farmakokinetické parametre AUC a C_{max} linearitu, ale pri zvyšujúcich sa dávkach je zvýšenie AUC aj C_{max} trochu menšie než úmerné dávke.

Možné liekové interakcie

Eravacyklín a jeho metabolity nie sú inhibítormi CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 alebo CYP3A4 *in vitro*. Eravacyklín, TP-498 a TP-6208 nie sú induktormi CYP1A2, CYP2B6 alebo CYP3A4.

Eravacyklín, TP-498 a TP-6208 nie sú inhibítormi BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 alebo MATE2-K transportérov. Metabolity TP-498 a TP-6208 nie sú inhibítormi P-gp *in vitro*.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

Geometrický priemer C_{max} pre eravacyklín s použitím metódy najmenších štvorcov sa zvýšil o 8,8 % u jedincov s renálnym ochorením v konečnom štádiu (ESRD) v porovnaní so zdravými jedincami s 90 % IS -19,4, 45,2. Geometrický priemer AUC_{0-inf} pre eravacyklín s použitím metódy najmenších štvorcov sa znížil o 4,0 % u jedincov s ESRD v porovnaní so zdravými jedincami s 90 % IS -14,0, 12,3.

Porucha funkcie pečene

Geometrický priemer C_{max} pre eravacyklín sa zvýšil o 13,9 % u jedincov s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha), o 16,3 % u jedincov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) a o 19,7 % u jedincov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) v porovnaní so zdravými jedincami. Geometrický priemer AUC_{0-inf} pre eravacyklín sa zvýšil o 22,9 % u jedincov s miernou poruchou funkcie pečene, o 37,9 % u jedincov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene a o 110,3 % u jedincov so závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými jedincami.

Pohlavie

V populačnej farmakokinetickej analýze eravacyklínu sa nepozorovali klinicky významné rozdiely v AUC eravacyklínu podľa pohlavia.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

V populačnej farmakokinetickej analýze eravacyklínu sa nepozorovali klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike eravacyklínu v závislosti od veku.

Telesná hmotnosť

V populačnej farmakokinetickej analýze sa preukázalo, že vylučovanie eravacyklínu (klírens a objem) bolo závislé od telesnej hmotnosti. Výsledný rozdiel v expozícii eravacyklínu, pokiaľ ide o AUC, však nevyžaduje úpravy dávkovania v skúmanom hmotnostnom rozsahu. U pacientov s hmotnosťou vyššou ako 137 kg nie sú k dispozícii žiadne údaje. Možný vplyv závažnej obezity na expozíciu eravacyklínu sa neskúmal.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní u potkanov, psov a opíc sa pri použití eravacyklínu pozorovala lymfoidná deplécia/atrófia lymfatických uzlín, sleziny a týmusu, znížený počet erytrocytov, retikulocytov, leukocytov a krvných doštičiek (u psov a opíc) súvisiace s hypocelularitou kostnej drene a nežiaduce gastrointestinálne účinky (u psov a opíc). Tieto zistenia boli reverzibilné alebo čiastočne reverzibilné počas obdobia zotavovania trvajúceho 3 až 7 týždňov.

U potkanov a opíc sa po 13 týždňoch podávania pozorovala zmena zafarbenia kostí (v neprítomnosti histologických zistení), ktorá nebola úplne reverzibilná počas obdobia zotavovania trvajúceho až 7 týždňov.

Intravenózne podávanie vysokých dávok eravacyklínu v štúdiách na potkanoch a psoch bolo spojené s kožnými odpoveďami (vrátane žihľavky, škrabania, opuchu a/alebo kožného erytému).

V štúdiách fertility u samcov potkanov viedlo podávanie eravacyklínu v dávke zodpovedajúcej približne 5-násobku klinickej expozície (na základe AUC) k významne zníženému počtu gravidít. Tieto zistenia boli reverzibilné po období zotavovania trvajúceho 70 dní (10 týždňov), čo zodpovedá spermatogénemu cyklu u potkana. Zistenia týkajúce sa reprodukčných orgánov samcov sa pozorovali u potkanov takisto v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní počas 14 dní alebo 13 týždňov pri expozíciách, ktoré boli vyššie ako 10-násobok alebo 5-násobok klinickej expozície na základe AUC. Pozorovania zahŕňali degeneráciu semenníkových tubulov, oligospermiu a bunkové zvyšky v nadsemenníkoch, zadržiavanie spermatíd v semenníkových tubuloch, zvýšené zadržiavanie hlavičky spermatíd v Sertoliho bunkách, vakuolizáciu Sertoliho buniek a znížený počet spermíí. U samíc potkanov sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na párenie alebo fertilitu.

V embryofetálnych štúdiách sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky u potkanov pri expozíciách porovnateľných s klinickou expozíciou alebo u králikov pri expozíciách 1,9-násobne vyšších ako je klinická expozícia (na základe AUC) u potkanov, respektíve u králikov. Dávky viac než 2-násobne alebo 4-násobne vyššie ako je klinická expozícia (na základe AUC) súviseli s toxicitou u matiek (klinické pozorovania a znížený prírastok telesnej hmotnosti a spotreba potravy), so zníženou telesnou hmotnosťou plodov a oneskorenou skeletálnou osifikáciou u obidvoch druhov a s abortom u králikov.

Zo štúdií na zvieratách vyplýva, že eravacyklín prechádza cez placentu a zistil sa vo fetálnej plazme. Eravacyklín (a metabolity) sa vylučuje do mlieka laktujúcich potkanov.

Eravacyklín nie je genotoxický. Neuskutočnili sa štúdie karcinogenity s eravacyklínom.

Xerava môže mať potenciál veľmi dlho pretrvávajúť v sladkovodnom sedimente.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol (E421),
hydroxid sodný (na úpravu pH),
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH).

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Preukázalo sa, že chemická a fyzikálna stabilita pri používaní po rekonštitúcii v injekčnej liekovke je 1 hodina pri teplote 25 °C.

Preukázalo sa, že chemická a fyzikálna stabilita pri používaní po zriedení je 72 hodín pri teplote 2 °C-8 °C a 12 hodín pri teplote 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania lieku pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností by to nemalo byť dlhšie ako 72 hodín pri teplote 2 °C-8 °C, ak sa metóda rekonštitúcie/riedenia nevykonala v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C-8 °C). Injekčnú liekovku uchovávajúte v škatuli na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml injekčná liekovka zo skla typu I s chlórbutylovou gumenou zátkou a hliníkovým viečkom.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka a multibalenie obsahujúce 12 (12 balení po 1) injekčných liekoviek.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všeobecné opatrenia

Každá injekčná liekovka je určená len na jedno použitie.

Pri príprave infúzneho roztoku sa musí dodržiavať aseptická technika.

Pokyny na rekonštitúciu

Obsah požadovaného počtu injekčných liekoviek sa má rekonštituovať pomocou 5 ml vody na injekcie a jemne víriť, kým sa prášok úplne nerozpustí. Je potrebné vyhnúť sa traseniu alebo rýchlemu pohybu, pretože to môže spôsobiť penenie.

Rekonštituovaná Xerava má byť číry, svetložltý až oranžový roztok. Roztok sa nemá použiť, ak zbadáte nejaké častice alebo ak je roztok zakalený.

Príprava infúzneho roztoku

Na podanie sa rekonštituovaný roztok musí ďalej zriediť injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Vypočítaný objem rekonštituovaného roztoku sa má pridať do infúzneho vaku na dosiahnutie cieľovej koncentrácie 0,3 mg/ml v rozsahu 0,2 až 0,6 mg/ml. Príklady výpočtov sú uvedené v tabuľke 4.

Vak jemne prevráťte, aby sa roztok premiešal.

Tabuľka 4 Príklad výpočtov pre hmotnosti v rozsahu od 40 kg do 200 kg¹

Hmotnosť pacienta (kg)	Celková dávka (mg)	Počet požadovaných injekčných liekoviek na rekonštitúciu	Celkový objem, ktorý sa má zriediť (ml)	Odporúčaná veľkosť infúzneho 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 Presná dávka sa musí vypočítať na základe hmotnosti konkrétneho pacienta.

Pre pacientov s hmotnosťou ≥ 40 kg-49 kg:

Vypočítajte požadovaný objem rekonštituovaného roztoku na základe hmotnosti pacienta a vstreknite do 100 ml infúzneho vaku.

Pre pacientov s hmotnosťou 50 kg-100 kg:

Vypočítajte požadovaný objem rekonštituovaného roztoku na základe hmotnosti pacienta a vstreknite do 250 ml infúzneho vaku.

Pre pacientov s hmotnosťou > 100 kg:

Vypočítajte požadovaný objem rekonštituovaného roztoku na základe hmotnosti pacienta a vstreknite do 500 ml infúzneho vaku.

Infúzia

Roztok pripravený na použitie sa má pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahuje pevné častice.

Rekonštituované a zriedené roztoky obsahujúce viditeľné častice alebo zakalené roztoky sa majú zlikvidovať.

Xerava sa po zriedení podáva intravenózne po dobu približne 1 hodiny.

Rekonštituovaný a zriedený roztok sa musí podávať len ako intravenózna infúzia. Nesmie sa podávať ako intravenózny bolus.

Ak sa na sekvenčnú infúziu niekoľkých rôznych liekov použije rovnaká intravenózna linka, pred infúziou a po infúzii sa má linka prepláchnuť injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Nemecko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. septembra 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Xerava 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg eravacyklínu.

Po rekonštitúcii každý ml obsahuje 20 mg eravacyklínu.

Po ďalšom zriedení 1 ml obsahuje 0,6 mg eravacyklínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok (prášok na koncentrát).

Svetložltý až tmavožltý koláč.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Xerava je indikovaná na liečbu komplikovaných intraabdominálnych infekcií (cIAI) u dospelých (pozri časti 4.4 a 5.1).

Treba vziať do úvahy oficiálne usmernenie týkajúce sa správneho používania antibakteriálnych liekov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaný dávkový režim je 1 mg/kg eravacyklínu každých 12 hodín počas 4 až 14 dní.

Silné induktory CYP3A4

U pacientov, ktorým sú súbežne podávané silné induktory CYP3A4, sa odporúča dávkový režim 1,5 mg/kg eravacyklínu každých 12 hodín počas 4 až 14 dní (pozri časti 4.4 a 4.5).

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu nie je potrebná úprava dávkovania. Eravacyklín možno podávať bez ohľadu na načasovanie hemodialýzy (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Xeravy u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Xerava sa nemá používať u detí mladších ako 8 rokov z dôvodu zmeny zafarbenia zubov (pozri časti 4.4 a 4.6).

Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Xerava sa podáva len formou intravenózneho infúzie v trvaní približne 1 hodiny (pozri časť 4.4).

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Precitlivosť na antibiotiká z triedy tetracyklínov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Anafylaktické reakcie

Môžu sa vyskytnúť závažné a niekedy fatálne reakcie z precitlivosti; boli hlásené v prípade iných antibiotík z triedy tetracyklínov (pozri časť 4.3). V prípade reakcií z precitlivosti sa liečba eravacyklínom musí okamžite prerušiť a musia sa zaviesť príslušné núdzové opatrenia.

Hnačka súvisiaca a baktériou *Clostridioides difficile*

Pri použití takmer všetkých antibiotík bola hlásená kolitída spojená s antibiotikom a pseudomembranózna kolitída, ktorá môže mať rôznu závažnosť, od miernej až po život ohrozujúcu kolitídu. Je dôležité zvážiť túto diagnózu u pacientov, ktorí majú hnačku počas liečby alebo po liečbe eravacyklínom (pozri časť 4.8). Za takýchto okolností treba zvážiť prerušenie liečby eravacyklínom a použitie podporných opatrení spolu s podávaním špecifickej liečby *Clostridioides difficile*. Nemajú sa podávať lieky, ktoré inhibujú peristaltiku.

Reakcie v mieste podania infúzie

Eravacyklín sa podáva formou intravenózneho infúzie, pričom infúzia trvá približne 1 hodinu, aby sa minimalizovalo riziko reakcií v mieste podania infúzie. V klinických skúsenostiach sa v prípade intravenózneho eravacyklínu pozoroval erytém v mieste podania infúzie, bolesť/citlivosť, flebitída a tromboflebitída (pozri časť 4.8). V prípade závažných reakcií sa eravacyklín nemá podávať dovedy, kým sa neurčí nové miesto pre intravenózne pristup. Ďalšie opatrenia na zníženie výskytu a závažnosti reakcií v mieste podania infúzie zahŕňajú zníženie rýchlosti podávania eravacyklínu a/alebo koncentrácie.

Necitlivé mikroorganizmy

Predĺžené používanie môže viesť k nadmernému premnoženiu necitlivých mikroorganizmov vrátane húb. Ak sa počas liečby vyskytne superinfekcia, možno bude potrebné prerušiť liečbu. Je potrebné prijať ďalšie príslušné opatrenia a zvážiť alternatívnu antimikrobiálnu liečbu v súlade s existujúcimi terapeutickými usmerneniami.

Pankreatitída

Pri použití eravacyklínu bola hlásená pankreatitída, ktorá bola v niektorých prípadoch závažná (pozri časť 4.8). Ak je podozrenie na pankreatitídu, liečba eravacyklínom sa má prerušiť.

Pediatrická populácia

Xerava sa nemá používať počas vývinu zubov (počas 2. a 3. trimestra gravidity a u detí mladších ako 8 rokov), pretože môže spôsobiť trvalú zmenu zafarbenia zubov (žlto-sivo-hnedé) (pozri časti 4.2 a 4.6).

Súbežné použitie silných induktorov CYP3A4

Predpokladá sa, že lieky, ktoré indukujú CYP3A4, zvyšujú rýchlosť a rozsah metabolizmu eravacyklínu. Induktory CYP3A4 pôsobia v závislosti od času a môže trvať aspoň 2 týždne, kým sa dosiahne maximálny účinok po začatí liečby. Naopak, pri ukončení liečby môže trvať aspoň 2 týždne, kým indukcia CYP3A4 začne klesať. Predpokladá sa, že súbežné podávanie silného induktora CYP3A4 (ako je fenobarbital, rifampicín, karbamazepín, fenytoín, ľubovník bodkovaný) zníži účinok eravacyklínu (pozri časti 4.2 a 4.5).

Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) môže byť zvýšená expozícia. Takýchto pacientov je preto potrebné sledovať z hľadiska nežiaducich reakcií (pozri časť 4.8), najmä ak sú títo pacienti obézni a/alebo sú liečení tiež silnými inhibítormi CYP3A, pričom sa expozícia môže ďalej zvyšovať (pozri časti 4.5 a 5.2). V týchto prípadoch nemožno poskytnúť žiadne odporúčanie týkajúce sa dávkovania.

Obmedzenia klinických údajov

Na klinických skúšaní zahŕňajúcich cIAI sa nezúčastnili žiadni pacienti s poruchou imunity a väčšina pacientov (80 %) mala na začiatku skóre APACHE II < 10; 5,4 % pacientov malo na začiatku súbežnú bakterémiu; 34 % pacientov malo komplikovanú apendicitídu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Schopnosť iných liekov ovplyvniť farmakokinetiku eravacyklínu

Súbežné podávanie silného induktora CYP 3A4/3A5 rifampicínu zmenilo farmakokinetiku eravacyklínu, pričom sa expozícia znížila približne o 32 % a klírens sa zvýšil približne o 54 %. Pri súbežnom podávaní s rifampicínom alebo inými silnými induktormi CYP3A, ako je fenobarbital, karbamazepín, fenytoín a ľubovník bodkovaný, sa má dávka eravacyklínu zvýšiť približne o 50 % (1,5 mg/kg intravenózne každých 12 hodín) (pozri časti 4.2 a 4.4).

Súbežné podávanie silného inhibítora CYP3A itraconazolu zmenilo farmakokinetiku eravacyklínu, pričom sa zvýšila C_{max} približne o 5 % a AUC_{0-24} približne o 23 % a klírens sa znížil. Zvýšená expozícia pravdepodobne nie je klinicky významná; preto ak sa eravacyklín podáva súbežne s inhibítormi CYP3A, nie je potrebná úprava dávky. Pacientov užívajúcich silné inhibítory CYP3A (napríklad ritonavir, itraconazol, klaritromycín) s kombináciou faktorov, ktoré môžu zvýšiť expozíciu, ako je závažná porucha funkcie pečene a/alebo obezita, je však potrebné sledovať z hľadiska nežiaducich reakcií (pozri časti 4.4 a 4.8).

Preukázalo sa, že eravacyklín je *in vitro* substrátom transportérov P-gp, OATP1B1 a OATP1B3. Liekovú interakciu *in vivo* nemožno vylúčiť a súbežné podávanie eravacyklínu a iných liekov, ktoré inhibujú tieto transportéry (príklady inhibítora OATP1B1/3; atazanavir, cyklosporín, lopinavir a sakvinavir), môže zvýšiť plazmatickú koncentráciu eravacyklínu.

Schopnosť eravacyklínu ovplyvniť farmakokinetiku iných liekov

Eravacyklín a jeho metabolity nie sú *in vitro* inhibítormi ani induktormi enzýmov CYP alebo transportných proteínov (pozri časť 5.2). Interakcie s liekmi, ktoré sú substrátmi týchto enzýmov alebo transportérmí, preto nie sú pravdepodobné.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii sú obmedzené údaje o použití eravacyklínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali reprodukčná toxicita (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

Tak ako v prípade iných antibiotík z triedy tetracyklínov, eravacyklín môže indukovať trvalé poruchy zubov (zmenu zafarbenia a poruchy skloviny) a oddialiť procesy osifikácie u plodov vystavených *in utero* počas 2. a 3. trimestra v dôsledku ukladania v tkanivách s intenzívnym metabolizmom vápnika a tvorbou chelátových komplexov vápnika (pozri časti 4.4 a 5.3). Xerava sa nemá používať počas gravidity, ak si klinický stav ženy nevyžaduje liečbu eravacyklínom.

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú počas užívania eravacyklínu zabrániť otehotneniu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa eravacyklín a jeho metabolity vylučujú do ľudského materského mlieka. V štúdiách na zvieratách sa preukázala exkrécia eravacyklínu a jeho metabolitov do materského mlieka (pozri časť 5.3).

Dlhodobé používanie iných tetracyklínov počas dojčenia môže viesť k významnej absorpcii u dojčeného dieťaťa a neodporúča sa vzhľadom na riziko zmeny zafarbenia zubov a oddialenie procesov osifikácie u dojčeného dieťaťa.

Rozhodnutie, či pokračovať/ukončiť dojčenie alebo pokračovať/ukončiť liečbu Xeravou sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinku eravacyklínu na fertilitu u ľudí. Eravacyklín ovplyvnil párenie a fertilitu u samcov potkanov pri klinicky významných expozíciách (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Eravacyklín môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní eravacyklínu sa môže vyskytnúť závrat (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických skúšaní boli najčastejšie nežiaduce reakcie u pacientov s cIAI liečených eravacyklínom (n = 576) nauzea (3,0 %), vracanie, flebitída v mieste podania infúzie (pre každú 1,9 %), flebitída (1,4 %), trombóza v mieste podania infúzie (0,9 %), hnačka (0,7 %), erytém v mieste prepichnutia cievy (0,5 %), hyperhidróza, tromboflebitída, hypoestézia v mieste podania infúzie a bolesť hlavy (pre každú 0,3 %), ktoré boli zvyčajne miernej alebo strednej závažnosti.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie zistené pri použití eravacyklínu sú uvedené v tabuľke 1. Nežiaduce reakcie sú klasifikované podľa triedy orgánových systémov a frekvencie na základe databázy MedDRA. Kategórie frekvencií sú odvodené podľa tejto konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1 Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií na eravacyklín v klinických skúšaníach

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté
Poruchy imunitného systému		Precitlivenosť
Poruchy nervového systému		Závrat Bolesť hlavy
Poruchy ciev	Tromboflebitída ^a Flebitída ^b	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea Vracanie	Pankreatitída Hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest		Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST) Zvýšená hladina alanínaminotransferázy (ALT) Hyperbilirubinémia
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka Hyperhidróza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcia v mieste podania infúzie ^c	

- Tromboflebitída zahŕňa preferované výrazy tromboflebitída a trombóza v mieste podania infúzie
- Flebitída zahŕňa preferované výrazy flebitída, flebitída v mieste podania infúzie, povrchová flebitída a flebitída v mieste vpichu injekcie
- Reakcia v mieste podania infúzie zahŕňajú preferované výrazy erytém v mieste vpichu injekcie, hypoestézia v mieste podania infúzie, erytém v mieste prepichnutia cievy a bolesť v mieste prepichnutia cievy.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie v mieste podania infúzie

U pacientov liečených eravacyklínom boli hlásené mierne až stredne závažné reakcie v mieste podania infúzie vrátane bolesti alebo diskomfortu, erytém a opuch alebo zápal v mieste vpichu injekcie, ako aj povrchová tromboflebitída a/alebo flebitída. Reakcie v mieste podania infúzie možno zmierniť znížením koncentrácie infúzie eravacyklínu alebo rýchlosti infúzie.

Účinky triedy tetracyklínov

Nežiaduce reakcie triedy tetracyklínov zahŕňajú fotosenzitivitu, *pseudotumor cerebri* a antianabolický účinok, ktorý viedol k zvýšenej hodnote dusíka močoviny v krvi, azotémii, acidóze a hyperfosfatémii.

Hnačka

Nežiaduce reakcie triedy antibiotík zahŕňajú pseudomembranóznu kolitídu a premnoženie necitlivých organizmov vrátane húb (pozri časť 4.4). V klinických skúšaníach sa hnačka súvisiaca s liečbou vyskytovala u 0,7 % pacientov, pričom všetky prípady boli miernej závažnosti.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V skúšaníach, v ktorých sa zdravým dobrovoľníkom podávali až 3 mg/kg eravacyklínu, sa pozorovalo, že dávky vyššie ako je odporúčaná dávka vedú k vyššej miere výskytu nauzey a vracania.

V prípade podozrenia na predávkovanie sa liečba Xeravou má ukončiť a pacient má byť sledovaný z hľadiska nežiaducich reakcií.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibiotiká na systémové použitie, tetracyklíny, ATC kód: J01AA13.

Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku eravacyklínu zahŕňa narušenie syntézy bakteriálnych proteínov naviazaním na ribozomálnu podjednotku 30S, čím sa zabráni začleneniu aminokyselinových zvyškov do predlžujúcich sa peptidových reťazcov.

Substitúcie C-7 a C-9 v eravacyklíne nie sú prítomné v prirodzene sa vyskytujúcich alebo polosyntetických tetracyklínoch a vzorec substitúcie zodpovedá za mikrobiologické účinky vrátane zachovania účinku *in vitro* proti grampozitívnym a gramnegatívnym kmeňom vykazujúcim mechanizmus (mechanizmy) rezistencie špecifický pre tetracyklíny (t. j. eflux sprostredkovaný pomocou tet(A), tet(B) a tet(K); ribozomálna ochrana kódovaná prostredníctvom tet(M) a tet(Q)). Eravacyklín nie je substrátom pre pumpu MepA u mikroorganizmu *Staphylococcus aureus*, ktorý bol opísaný ako mechanizmus rezistencie pre tigecyklín. Eravacyklín nie je ovplyvnený ani účinkom enzýmov inaktivujúcich alebo modifikujúcich aminoglykozidy.

Mechanizmus rezistencie

Rezistencia voči eravacyklínu sa pozorovala u druhu *Enterococcus* s mutáciami v rpsJ. Medzi eravacyklínom a inými triedami antibiotík, ako sú chinolóny, penicilíny, cefalosporíny a karbapenémy, nie je skrižená rezistencia týkajúca sa cieľového miesta.

Ďalšie mechanizmy bakteriálnej rezistencie, ktoré by mohli potenciálne ovplyvniť eravacyklín, súvisia s nešpecifickým prirodzeným efluxom spôsobujúcim rezistenciu na viaceré lieky (MDR) vyskytujúcom sa vo zvýšenom množstve.

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Hraničné hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) stanovené Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (EUCAST) pre eravacyklín sú:

Tabuľka 2 Minimálna inhibičná koncentrácia eravacyklínu pre rôzne patogény

Patogén	Hraničné hodnoty MIC (µg/ml)	
	Citlivé (S ≤)	Rezistentné (R >)
<i>Escherichia coli</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25
Druh <i>Enterococcus</i>	0,125	0,125
Viridujúci druh <i>Streptococcus</i>	0,125	0,125

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Preukázalo sa, že podiel plochy pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času (AUC) a minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) eravacyklínu je najlepším prediktorom účinnosti *in vitro*, s využitím expozície v rovnovážnom stave u ľudí v chemostate a s potvrdením *in vivo* na zvieracích modeloch infekcie.

Klinická účinnosť proti konkrétnym patogénom

V klinických skúšaníach sa preukázala účinnosť proti patogénom uvádzaným pre cIAI, ktoré boli citlivé na eravacyklín *in vitro*:

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

Antibakteriálny účinok proti iným významným patogénom

Z údajov *in vitro* vyplýva, že nasledujúci patogén nie je citlivý eravacyklín:

- *Pseudomonas aeruginosa*

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky skúšaní s liekom Xerava v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pre cIAI (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Eravacyklín sa podáva intravenózne, a preto má 100 % biologickú dostupnosť.

Priemerné farmakokinetické parametre eravacyklínu po jednej intravenózne infúzii a po viacerých intravenózných infúziách (60 minút) 1 mg/kg podávaným zdravým dospelým každých 12 hodín sú uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 3 Priemerné (% CV – variačný koeficient) plazmatické farmakokinetické parametre eravacyklínu po jednorazovej intravenózne infúzii a po viacnásobných intravenózných infúziách zdravým dospelým

Dávkovanie eravacyklínu		Farmakokinetické parametre aritmetický priemer (% CV)			
		C _{max} (ng/ml)	t _{max} ^a (h)	AUC ₀₋₁₂ ^b (ng*h/ml)	t _{1/2} (h)
1,0 mg/kg intravenózne každých 12 hodín (n = 6)	1. deň	2 125 (15)	1,0 (1,0-1,0)	4 305 (14)	9 (21)
	10. deň	1 825 (16)	1,0 (1,0-1,0)	6 309 (15)	39 (32)

^a Priemer (rozsah)

^b AUC v 1. deň = AUC₀₋₁₂ po prvej dávke a AUC v 10. deň = AUC₀₋₁₂ v rovnovážnom stave

Distribúcia

In vitro väzba eravacyklínu na ľudské plazmatické proteíny sa zvyšuje so stúpajúcimi koncentraciami a dosahuje 79 % pri koncentrácii 0,1 µg/ml, 86 % pri koncentrácii 1 µg/ml a 90 % (naviazaný) pri koncentrácii 10 µg/ml. Priemerný (% CV) distribučný objem v rovnovážnom stave u zdravých normálnych dobrovoľníkov po dávke 1 mg/kg každých 12 hodín je približne 321 l (6,35), ktorý je vyšší než celková voda v tele.

Biotransformácia

Hlavnou zložkou súvisiacou s liekom v ľudskej plazme a ľudskej moči je nezmenený eravacyklín. Eravacyklín sa metabolizuje najmä oxidáciou pyrolidínového kruhu sprostredkovanou CYP3A4 a FMO na TP-6208 a chemickou epimerizáciou na C-4 na TP-498. Ďalšie menej významné metabolity

sa vytvárajú glukuronidáciou, oxidáciou a hydrolyzou. TP-6208 a TP-498 sa nepovažujú za farmakologicky aktívne.

Eravacyklín je substrátom pre transportéry P-gp, OATP1B1 a OATP1B3, ale nie pre BCRP.

Eliminácia

Eravacyklín sa vylučuje v moči aj v stolici. Renálny klírens a biliárna a priama črevná exkrécia tvoria približne 35 % a 48 % celkového telesného klírnsu po podaní jednej intravenózne dávky 60 mg ¹⁴C-eravacyklínu.

Linearita/nelinearita

C_{max} a AUC eravacyklínu u zdravých dospelých sa zvyšujú približne úmerne k zvýšeniu dávky. Po intravenózne dávke 1 mg/kg každých 12 hodín sa akumuluje približne 45 %.

V rozsahu viacerých intravenózných dávok eravacyklínu skúmaných v klinických podmienkach vykazovali farmakokinetické parametre AUC a C_{max} linearitu, ale pri zvyšujúcich sa dávkach je zvýšenie AUC aj C_{max} trochu menšie než úmerné dávke.

Možné liekové interakcie

Eravacyklín a jeho metabolity nie sú inhibítormi CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 alebo CYP3A4 *in vitro*. Eravacyklín, TP-498 a TP-6208 nie sú induktormi CYP1A2, CYP2B6 alebo CYP3A4.

Eravacyklín, TP-498 a TP-6208 nie sú inhibítormi BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 alebo MATE2-K transportérov. Metabolity TP-498 a TP-6208 nie sú inhibítormi P-gp *in vitro*.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

Geometrický priemer C_{max} pre eravacyklín s použitím metódy najmenších štvorcov sa zvýšil o 8,8 % u jedincov s renálnym ochorením v konečnom štádiu (ESRD) v porovnaní so zdravými jedincami s 90 % IS -19,4, 45,2. Geometrický priemer AUC_{0-inf} pre eravacyklín s použitím metódy najmenších štvorcov sa znížil o 4,0 % u jedincov s ESRD v porovnaní so zdravými jedincami s 90 % IS -14,0, 12,3.

Porucha funkcie pečene

Geometrický priemer C_{max} pre eravacyklín sa zvýšil o 13,9 % u jedincov s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha), o 16,3 % u jedincov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) a o 19,7 % u jedincov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) v porovnaní so zdravými jedincami. Geometrický priemer AUC_{0-inf} pre eravacyklín sa zvýšil o 22,9 % u jedincov s miernou poruchou funkcie pečene, o 37,9 % u jedincov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene a o 110,3 % u jedincov so závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými jedincami.

Pohlavie

V populačnej farmakokinetickú analýze eravacyklínu sa nepozorovali klinicky významné rozdiely v AUC eravacyklínu podľa pohlavia.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

V populačnej farmakokinetickú analýze eravacyklínu sa nepozorovali klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike eravacyklínu v závislosti od veku.

Telesná hmotnosť

V populačnej farmakokinetickej analýze sa preukázalo, že vylučovanie eravacyklínu (klírens a objem) bolo závislé od telesnej hmotnosti. Výsledný rozdiel v expozícii eravacyklínu, pokiaľ ide o AUC, však nevyžaduje úpravy dávkovania v skúmanom hmotnostnom rozsahu. U pacientov s hmotnosťou vyššou ako 137 kg nie sú k dispozícii žiadne údaje. Možný vplyv závažnej obezity na expozíciu eravacyklínu sa neskúmal.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní u potkanov, psov a opíc sa pri použití eravacyklínu pozorovala lymfoidná deplécia/atrófia lymfatických uzlín, sleziny a týmusu, znížený počet erytrocytov, retikulocytov, leukocytov a krvných doštičiek (u psov a opíc) súvisiace s hypocelularitou kostnej drene a nežiaduce gastrointestinálne účinky (u psov a opíc). Tieto zistenia boli reverzibilné alebo čiastočne reverzibilné počas obdobia zotavovania trvajúceho 3 až 7 týždňov.

U potkanov a opíc sa po 13 týždňoch podávania pozorovala zmena zafarbenia kostí (v neprítomnosti histologických zistení), ktorá nebola úplne reverzibilná počas obdobia zotavovania trvajúceho až 7 týždňov.

Intravenózne podávanie vysokých dávok eravacyklínu v štúdiách na potkanoch a psoch bolo spojené s kožnými odpoveďami (vrátane žihľavky, škrabania, opuchu a/alebo kožného erytému).

V štúdiách fertility u samcov potkanov viedlo podávanie eravacyklínu v dávke zodpovedajúcej približne 5-násobku klinickej expozície (na základe AUC) k významne zníženému počtu gravidít. Tieto zistenia boli reverzibilné po období zotavovania trvajúceho 70 dní (10 týždňov), čo zodpovedá spermatogénnemu cyklu u potkana. Zistenia týkajúce sa reprodukčných orgánov samcov sa pozorovali u potkanov takisto v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní počas 14 dní alebo 13 týždňov pri expozíciách, ktoré boli vyššie ako 10-násobok alebo 5-násobok klinickej expozície na základe AUC. Pozorovania zahŕňali degeneráciu semenníkových tubulov, oligospermiu a bunkové zvyšky v nadsemenníkoch, zadržiavanie spermatíd v semenníkových tubuloch, zvýšené zadržiavanie hlavičky spermatíd v Sertoliho bunkách, vakuolizáciu Sertoliho buniek a znížený počet spermíí. U samíc potkanov sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na párenie alebo fertilitu.

V embryofetálnych štúdiách sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky u potkanov pri expozíciách porovnateľných s klinickou expozíciou alebo u králikov pri expozíciách 1,9-násobne vyšších ako je klinická expozícia (na základe AUC) u potkanov, respektíve u králikov. Dávky viac než 2-násobne alebo 4-násobne vyššie ako je klinická expozícia (na základe AUC) súviseli s toxicitou u matiek (klinické pozorovania a znížený prírastok telesnej hmotnosti a spotreba potravy), so zníženou telesnou hmotnosťou plodov a oneskorenou skeletálnou osifikáciou u obidvoch druhov a s abortom u králikov.

Zo štúdií na zvieratách vyplýva, že eravacyklín prechádza cez placentu a zistil sa vo fetálnej plazme. Eravacyklín (a metabolity) sa vylučuje do mlieka laktujúcich potkanov.

Eravacyklín nie je genotoxický. Neuskutočnili sa štúdie karcinogenity s eravacyklínom.

Xerava môže mať potenciál veľmi dlho pretrvávať v sladkovodnom sedimente.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol (E421),
hydroxid sodný (na úpravu pH),
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH).

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Preukázalo sa, že chemická a fyzikálna stabilita pri používaní po rekonštitúcii v injekčnej liekovke je 1 hodina pri teplote 25 °C.

Preukázalo sa, že chemická a fyzikálna stabilita pri používaní po zriedení je 72 hodín pri teplote 2 °C-8 °C a 12 hodín pri teplote 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania lieku pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností by to nemalo byť dlhšie ako 72 hodín pri teplote 2 °C-8 °C, ak sa metóda rekonštitúcie/riedenia nevykonala v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C-8 °C). Injekčnú liekovku uchovávajúte v škatuli na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml injekčná liekovka zo skla typu I s butylovou gumenou zátkou a hliníkovým viečkom.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka, 10 injekčných liekoviek a multibalenie obsahujúce 12 (12 balení po 1) injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všeobecné opatrenia

Každá injekčná liekovka je určená len na jedno použitie.

Pri príprave infúzneho roztoku sa musí dodržiavať aseptická technika.

Pokyny na rekonštitúciu

Obsah požadovaného počtu injekčných liekoviek sa má rekonštituovať pomocou 5 ml vody na injekcie alebo 5 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a jemne víriť, kým sa prášok úplne nerozpustí. Je potrebné vyhnúť sa traseniu alebo rýchlemu pohybu, pretože to môže spôsobiť penenie.

Rekonštituovaná Xerava má byť číry, svetložltý až oranžový roztok. Roztok sa nemá použiť, ak zbadáte nejaké častice alebo ak je roztok zakalený.

Príprava infúzneho roztoku

Na podanie sa rekonštituovaný roztok musí ďalej zriediť injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Vypočítaný objem rekonštituovaného roztoku sa má pridať do infúzneho vaku na dosiahnutie cieľovej koncentrácie 0,3 mg/ml v rozsahu 0,2 až 0,6 mg/ml. Príklady výpočtov sú uvedené v tabuľke 4.

Vak jemne prevráťte, aby sa roztok premiešal.

Tabuľka 4 Príklad výpočtov pre hmotnosti v rozsahu od 40 kg do 200 kg¹

Hmotnosť pacienta (kg)	Celková dávka (mg)	Počet požadovaných injekčných liekoviek na rekonštitúciu	Celkový objem, ktorý sa má zriediť (ml)	Odporúčaná veľkosť infúzneho 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 Presná dávka sa musí vypočítať na základe hmotnosti konkrétneho pacienta.

Pre pacientov s hmotnosťou ≥ 40 kg-49 kg:

Vypočítajte požadovaný objem rekonštituovaného roztoku na základe hmotnosti pacienta a vstreknite do 100 ml infúzneho vaku.

Pre pacientov s hmotnosťou 50 kg-100 kg:

Vypočítajte požadovaný objem rekonštituovaného roztoku na základe hmotnosti pacienta a vstreknite do 250 ml infúzneho vaku.

Pre pacientov s hmotnosťou > 100 kg:

Vypočítajte požadovaný objem rekonštituovaného roztoku na základe hmotnosti pacienta a vstreknite do 500 ml infúzneho vaku.

Infúzia

Roztok pripravený na použitie sa má pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahuje pevné častice.

Rekonštituované a zriedené roztoky obsahujúce viditeľné častice alebo zakalené roztoky sa majú zlikvidovať.

Xerava sa po zriedení podáva intravenózne po dobu približne 1 hodiny.

Rekonštituovaný a zriedený roztok sa musí podávať len ako intravenózna infúzia. Nesmie sa podávať ako intravenózny bolus.

Ak sa na sekvenčnú infúziu niekoľkých rôznych liekov použije rovnaká intravenózna linka, pred infúziou a po infúzii sa má linka prepláchnuť injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/18/1312/003

EU/1/18/1312/004

EU/1/18/1312/005

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. septembra 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA)
ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Xerava 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok:

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

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Nemecko
Tel.: +800 4453 4453
e-mail: info@paion.com
Xerava 50 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok:

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA: 1 INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU

Xerava 50 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
eravacyklín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 50 mg eravacyklínu,
Po rekonštitúcii 1 ml obsahuje 10 mg eravacyklínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

manitol (E421), hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúzny roztok
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke. Injekčnú liekovku uchovávajúte v škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1312/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA: MULTIBALENIE, S BLUE BOXOM

1. NÁZOV LIEKU

Xerava 50 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
eravacyklín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 50 mg eravacyklínu,
Po rekonštitúcii 1 ml obsahuje 10 mg eravacyklínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

manitol (E421), hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúzny roztok
Multibalenie: 12 (12x1) injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Injekčnú liekovku uchovávajte vo vnútornej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1312/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOMOBALĚ

VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA: MULTIBALENIE, BEZ BLUE BOXU

1. NÁZOV LIEKU

Xerava 50 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
eravacyklín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 50 mg eravacyklínu,
Po rekonštitúcii 1 ml obsahuje 10 mg eravacyklínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

manitol (E421), hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúzny roztok

1 injekčná liekovka. Súčasť multibalenia, nesmie sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Injekčnú liekovku uchovávajte v škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1312/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Xerava 50 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
eravacyklín
i.v. po rekonštitúcii a zriedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA: 1 INJEKČNÁ LIEKOVKA, 10 INJEKČNÝCH LIEKOVIEK

1. NÁZOV LIEKU

Xerava 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
eravacyklín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg eravacyklínu,
Po rekonštitúcii 1 ml obsahuje 20 mg eravacyklínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

manitol (E421), hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúzny roztok

1 injekčná liekovka

10 injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Injekčnú liekovku uchovávajte v škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1312/003 1 injekčná liekovka
EU/1/18/1312/005 10 injekčných liekoviek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEKA: MULTIBALENIE, S BLUE BOXOM

1. NÁZOV LIEKU

Xerava 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
eravacyklín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg eravacyklínu,
Po rekonštitúcii 1 ml obsahuje 20 mg eravacyklínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

manitol (E421), hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúzny roztok
Multibalenie: 12 (12 x 1) injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Injekčnú liekovku uchovávajte vo vnútornej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1312/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOBOALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA: MULTIBALENIE, BEZ BLUE BOXU

1. NÁZOV LIEKU

Xerava 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
eravacyklín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg eravacyklínu,
Po rekonštitúcii 1 ml obsahuje 20 mg eravacyklínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

manitol (E421), hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúzny roztok

1 injekčná liekovka. Súčasť multibalenia, nesmie sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Injekčnú liekovku uchovávajte v škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1312/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Xerava 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
eravacyklín
i.v. po rekonštitúcii a zriedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Xerava 50 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok eravacyklín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Xerava a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaná Xerava
3. Ako vám bude podaná Xerava
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Xeravu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Xerava a na čo sa používa

Čo je Xerava

Xerava je antibiotický liek, ktorý obsahuje liečivo eravacyklín. Patrí do skupiny antibiotík nazývaných tetracyklíny, ktoré účinkujú tak, že zastavujú rast určitých infekčných baktérií.

Na čo sa Xerava používa

Xerava sa používa na liečbu dospelých s komplikovanou infekciou v bruchu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaná Xerava

Xerava vám nesmie byť podaná

- ak ste alergický na eravacyklín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste alergický na niektoré tetracyklínové antibiotiká (napr. minocyklín a doxycyklín), pretože môžete byť alergický aj na eravacyklín.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám bude podaná Xerava, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak máte obavy z niečoho ďalej uvedeného:

Anafylaktické reakcie

Pri použití iných tetracyklínových antibiotík boli hlásené anafylaktické (alergické) reakcie. Tieto reakcie sa môžu vyvinúť náhle a potenciálne môžu byť život ohrozujúce. Ak máte podozrenie, že sa u vás počas podávania Xeravy vyvinula anafylaktická reakcia, **okamžite vyhľadajte lekársku pomoc**. Všímajte si tieto príznaky: vyrážka, opuch tváre, pocit točenia alebo mdloby, zvieranie v hrudníku, ťažkosti pri dýchaní, rýchly srdcový pulz alebo strata vedomia (pozri tiež časť 4).

Hnačka

Ak máte pred podaním Xeravy hnačku, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Ak sa u vás počas liečby alebo po liečbe vyvinie hnačka, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi**. Neužívajte žiadny liek na liečbu hnačky bez porady so svojím lekárom (pozri tiež časť 4).

Reakcie v mieste podania infúzie

Xerava sa podáva formou infúzie (kvapkania) priamo do žily. Ak počas liečby alebo po liečbe zbadáte v mieste podania infúzie začervenanie kože, vyrážku, zápal, bolesť alebo citlivosť, **povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre**.

Nová infekcia

Hoci Xerava bojuje proti určitým baktériám, iné baktérie a huby môžu ďalej rásť. Nazýva sa to nadmerný rast alebo superinfekcia. Váš lekár vás bude pozorne sledovať z hľadiska akýchkoľvek nových infekcií alebo v prípade potreby zastaví liečbu Xeravou a poskytne vám inú liečbu.

Pankreatitída

Závažná bolesť v bruchu a chrbte s horúčkou môžu byť prejavy zápalu pankreasu. Ak počas liečby Xeravou zbadáte ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Problémy s pečeňou

Povedzte svojmu lekárovi, ak máte problémy s pečeňou alebo ak máte nadmernú hmotnosť, najmä ak užívate aj itraconazol (liek na liečbu hubových infekcií), ritonavir (liek používaný na liečbu vírusových infekcií) alebo klaritromycín (antibiotikum), pretože váš lekár vás bude sledovať z hľadiska vedľajších účinkov.

Deti a dospievajúci

Tento liek sa nemá používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov, keďže v týchto populáciách sa dostatočne neskúmal. Xerava sa nesmie používať u detí mladších ako 8 rokov, pretože môže spôsobiť trvalé účinky na ich zuby, ako je zmena zafarbenia.

Iné lieky a Xerava

Povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať akékoľvek ďalšie lieky vrátane rifampicínu a klaritromycínu (antibiotiká), fenobarbitalu, karbamazepínu a fenytoínu (používajú sa na liečbu epilepsie), ľubovníka bodkovaného (rastlinný liek používaný na liečbu depresie a úzkosti), itraconazolu (liek na liečbu hubových infekcií), ritonaviru, atazanaviru, lopinaviru a sakvinaviru (lieky používané na liečbu vírusových infekcií) a cyklosporínu (liek používaný na potlačenie imunitného systému).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Xerava sa neodporúča používať počas tehotenstva, pretože môže:

- natrvalo zafarbiť zuby vášho nenarodeného dieťaťa,
- oddialiť prirodzenú tvorbu kostí vášho nenarodeného dieťaťa.

Nie je známe, či Xerava prechádza do materského mlieka. Dlhodobé používanie iných podobných antibiotík u dojčiacich matiek môže natrvalo zafarbiť zuby dieťaťa. Poradte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete dojčiť svoje dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Xerava môže ovplyvniť vašu schopnosť bezpečne viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak máte po podaní tohto lieku závrat, pocit točenia alebo nestability, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

3. Ako vám bude podaná Xerava

Xeravu vám podá lekár alebo zdravotná sestra.

Odporúčaná dávka pre dospelých je založená na telesnej hmotnosti a je 1 mg/kg každých 12 hodín. Ak užívate ďalšie lieky vrátane rifampicínu, fenobarbitalu, karbamazepínu, fenytoínu alebo ľubovníka bodkovaného, lekár môže vašu dávku zvýšiť (1,5 mg/kg každých 12 hodín).

Liek vám bude podávaný kvapkaním priamo do žily (intravenózne) približne po dobu 1 hodiny.

Liečebný cyklus trvá zvyčajne 4 až 14 dní. Váš lekár rozhodne, ako dlho má u vás liečba trvať.

Ak dostanete viac Xeravy, ako máte

Xeravu vám podá v nemocnici lekár alebo zdravotná sestra. Preto je nepravdepodobné, že dostanete príliš veľa lieku. Ak máte obavy, že ste možno dostali príliš veľa Xeravy, ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Ak nedostanete dávku Xeravy

Xeravu vám podá v nemocnici lekár alebo zdravotná sestra. Preto je nepravdepodobné, že nedostanete dávku. Ak máte obavy, že ste možno nedostali dávku, ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak máte podozrenie, že sa u vás počas podávania Xeravy vyvinula anafylaktická reakcia alebo ktorýkoľvek z týchto príznakov:

- Vyrážka
- Opuch tváre
- Pocit točenia alebo mdloby
- Zvierať v hrudníku
- Problémy s dýchaním
- Rýchly srdcový pulz
- Strata vedomia

Ak sa u vás počas liečby alebo po liečbe vyvinie hnačka, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre**. Neužívajte žiadny liek na liečbu hnačky bez porady so svojím lekárom.

Ďalšie vedľajšie účinky môžu zahŕňať:

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- Nevoľnosť
- Vracanie
- Zápal a bolesť spôsobené krvnými zrazeninami v mieste vpichu injekcie (tromboflebitída)
- Zápal žily spôsobujúci bolesť a opuch (flebitída)
- Začervenanie alebo opuch v mieste vpichu injekcie

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- Hnačka
- Alergická reakcia

- Zápal pankreasu (podžalúdkovej žľazy), ktorý spôsobuje závažnú bolesť v bruchu alebo chrbte (pankreatitída)
- Vyrážka
- Závrat
- Bolesť hlavy
- Zvýšené potenie
- Neobvyklé výsledky krvných testov na funkciu pečene

Ak máte ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestere.

Iné tetracyklínové antibiotiká

Pri použití iných tetracyklínových antibiotík vrátane minocyklínu a doxycyklínu boli hlásené ďalšie vedľajšie účinky. Tieto vedľajšie účinky zahŕňajú citlivosť na svetlo, bolesť hlavy, problémy s videním alebo neobvyklé výsledky krvných testov. Ak počas liečby Xeravou zbadáte ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestere.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Xeravu

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení injekčnej liekovky a na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C-8 °C). Injekčnú liekovku uchovávajte v škatuli na ochranu pred svetlom.

Ak sa z prášku pripravil roztok, ten sa zriedil a je tak pripravený na použitie, má vám byť podaný okamžite. V opačnom prípade sa môže uchovávať pri izbovej teplote a použiť do 12 hodín.

Rekonštituovaná (rozriedená) Xerava má byť číry, svetložltý až oranžový roztok. Roztok sa nemá použiť, ak sa zdá, že obsahuje nejaké častice alebo je zakalený.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Xerava obsahuje

- Liečivo je eravacyklín. Každá injekčná liekovka obsahuje 50 mg eravacyklínu.
- Ďalšie zložky sú manitol (E421), kyselina chlorovodíková (na úpravu pH) a hydroxid sodný (na úpravu pH).

Ako vyzerá Xerava a obsah balenia

Xerava je svetložltý až tmavožltý koláč v 10 ml sklenenej injekčnej liekovke. Prášok na koncentrát na infúzný roztok (prášok na koncentrát) bude rekonštituovaný v injekčnej liekovke pomocou 5 ml vody na injekcie. V nemocnici sa rekonštituovaný roztok natiahne z injekčnej liekovky a pridá do infúzneho vaku s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Xerava je dostupná v baleniach obsahujúcich 1 injekčnú liekovku alebo v multibaleniach obsahujúcich 12 škatúl, z ktorej každá obsahuje 1 injekčnú liekovku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Nemecko

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Dôležité: Pred predpísaním lieku si, prosím, pozrite súhrn charakteristických vlastností lieku.

Xerava sa musí rekonštituovať vodou na injekcie a následne zriediť injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Xerava sa nesmie miešať s inými liekmi. Ak sa na sekvenčnú infúziu rôznych liekov použije rovnaká intravenózna linka, pred infúziou a po infúzii sa má linka prepláchnuť injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Dávka sa má vypočítať na základe hmotnosti pacienta; 1 mg/kg telesnej hmotnosti.

Pokyny na rekonštitúciu

Pri príprave infúzneho roztoku sa musí dodržiavať aseptická technika. Každá injekčná liekovka sa má rekonštituovať pomocou 5 ml vody na injekcie a jemne víriť, kým sa prášok úplne nerozpustí. Je potrebné vyhnúť sa traseniu alebo rýchlemu pohybu, pretože to môže spôsobiť penenie.

Rekonštituovaná Xerava má byť číry, svetložltý až oranžový roztok. Roztok sa nemá použiť, ak sú prítomné častice alebo ak je roztok zakalený.

Príprava infúzneho roztoku

Na podanie sa rekonštituovaný roztok musí ďalej zriediť injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Vypočítaný objem rekonštituovaného roztoku sa má pridať do infúzneho vaku na

dosiahnutie cieľovej koncentrácie 0,3 mg/ml v rozsahu 0,2 až 0,6 mg/ml. Príklady výpočtov sú uvedené v tabuľke 1.

Vak jemne prevráťte, aby sa roztok premiešal.

Tabuľka 1 Príklad výpočtov pre hmotnosti v rozsahu od 40 kg do 200 kg¹

Hmotnosť pacienta (kg)	Celková dávka (mg)	Počet injekčných liekoviek na rekonštitúciu	Celkový objem, ktorý sa má zriediť (ml)	Odporúčaná veľkosť infúzneho 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 Presná dávka sa musí vypočítať na základe hmotnosti konkrétneho pacienta.

Pre pacientov s hmotnosťou ≥ 40 kg-49 kg:

Vypočítajte požadovaný objem rekonštituovaného roztoku na základe hmotnosti pacienta a vstreknite do 100 ml infúzneho vaku.

Pre pacientov s hmotnosťou 50 kg-100 kg:

Vypočítajte požadovaný objem rekonštituovaného roztoku na základe hmotnosti pacienta a vstreknite do 250 ml infúzneho vaku.

Pre pacientov s hmotnosťou > 100 kg:

Vypočítajte požadovaný objem rekonštituovaného roztoku na základe hmotnosti pacienta a vstreknite do 500 ml infúzneho vaku.

Infúzia

Infúzny roztok treba pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahuje pevné častice.

Rekonštituované a zriedené roztoky obsahujúce viditeľné častice alebo zakalené roztoky sa majú zlikvidovať.

Xerava sa po zriedení podáva intravenózne po dobu približne 1 hodiny. Odporúčany dávkový režim Xeravy je 1 mg/kg každých 12 hodín počas 4 až 14 dní.

Rekonštituovaný a zriedený roztok sa musí podávať len ako intravenózna infúzia. Nesmie sa podávať ako intravenózny bolus.

Len na jednorazové použitie, nepoužitý roztok sa má zlikvidovať.

Písomná informácia pre používateľa

Xerava 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok eravacyklín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Xerava a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaná Xerava
3. Ako vám bude podaná Xerava
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Xeravu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Xerava a na čo sa používa

Čo je Xerava

Xerava je antibiotický liek, ktorý obsahuje liečivo eravacyklín. Patrí do skupiny antibiotík nazývaných tetracyklíny, ktoré účinkujú tak, že zastavujú rast určitých infekčných baktérií.

Na čo sa Xerava používa

Xerava sa používa na liečbu dospelých s komplikovanou infekciou v bruchu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaná Xerava

Xerava vám nesmie byť podaná

- ak ste alergický na eravacyklín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste alergický na niektoré tetracyklínové antibiotiká (napr. minocyklín a doxycyklín), pretože môžete byť alergický aj na eravacyklín.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám bude podaná Xerava, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak máte obavy z niečoho ďalej uvedeného:

Anafylaktické reakcie

Pri použití iných tetracyklínových antibiotík boli hlásené anafylaktické (alergické) reakcie. Tieto reakcie sa môžu vyvinúť náhle a potenciálne môžu byť život ohrozujúce. Ak máte podozrenie, že sa u vás počas podávania Xeravy vyvinula anafylaktická reakcia, **okamžite vyhľadajte lekársku pomoc**. Všímajte si tieto príznaky: vyrážka, opuch tváre, pocit točenia alebo mdloby, zvieranie v hrudníku, ťažkosti pri dýchaní, rýchly srdcový pulz alebo strata vedomia (pozri tiež časť 4).

Hnačka

Ak máte pred podaním Xeravy hnačku, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Ak sa u vás počas liečby alebo po liečbe vyvinie hnačka, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi**. Neužívajte žiadny liek na liečbu hnačky bez porady so svojim lekárom (pozri tiež časť 4).

Reakcie v mieste podania infúzie

Xerava sa podáva formou infúzie (kvapkania) priamo do žily. Ak počas liečby alebo po liečbe zbadáte v mieste podania infúzie začervenanie kože, vyrážku, zápal, bolesť alebo citlivosť, **povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre**.

Nová infekcia

Hoci Xerava bojuje proti určitým baktériám, iné baktérie a huby môžu ďalej rásť. Nazýva sa to nadmerný rast alebo superinfekcia. Váš lekár vás bude pozorne sledovať z hľadiska akýchkoľvek nových infekcií alebo v prípade potreby zastaví liečbu Xeravou a poskytne vám inú liečbu.

Pankreatitída

Závažná bolesť v bruchu a chrbte s horúčkou môžu byť prejavy zápalu pankreasu. Ak počas liečby Xeravou zbadáte ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Problémy s pečeňou

Povedzte svojmu lekárovi, ak máte problémy s pečeňou alebo ak máte nadmernú hmotnosť, najmä ak užívate aj itrakonazol (liek na liečbu hubových infekcií), ritonavir (liek používaný na liečbu vírusových infekcií) alebo klaritromycín (antibiotikum), pretože váš lekár vás bude sledovať z hľadiska vedľajších účinkov.

Deti a dospievajúci

Tento liek sa nemá používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov, keďže v týchto populáciách sa dostatočne neskúmal. Xerava sa nesmie používať u detí mladších ako 8 rokov, pretože môže spôsobiť trvalé účinky na ich zuby, ako je zmena zafarbenia.

Iné lieky a Xerava

Povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať akékoľvek ďalšie lieky vrátane rifampicínu a klaritromycínu (antibiotiká), fenobarbitalu, karbamazepínu a fenytoínu (používajú sa na liečbu epilepsie), ľubovníka bodkovaného (rastlinný liek používaný na liečbu depresie a úzkosti), itrakonazolu (liek na liečbu hubových infekcií), ritonaviru, atazanaviru, lopinaviru a sakvinaviru (lieky používané na liečbu vírusových infekcií) a cyklosporínu (liek používaný na potlačenie imunitného systému).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Xerava sa neodporúča používať počas tehotenstva, pretože môže:

- natrvalo zafarbiť zuby vášho nenarodeného dieťaťa,
- oddialiť prirodzenú tvorbu kostí vášho nenarodeného dieťaťa.

Nie je známe, či Xerava prechádza do materského mlieka. Dlhodobé používanie iných podobných antibiotík u dojčiacich matiek môže natrvalo zafarbiť zuby dieťaťa. Poradte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete dojčiť svoje dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Xerava môže ovplyvniť vašu schopnosť bezpečne viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak máte po podaní tohto lieku závrat, pocit točenia alebo nestability, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

3. Ako vám bude podaná Xerava

Xeravu vám podá lekár alebo zdravotná sestra.

Odporúčaná dávka pre dospelých je založená na telesnej hmotnosti a je 1 mg/kg každých 12 hodín. Ak užívate ďalšie lieky vrátane rifampicínu, fenobarbitalu, karbamazepínu, fenytoínu alebo ľubovníka bodkovaného, lekár môže vašu dávku zvýšiť (1,5 mg/kg každých 12 hodín).

Liek vám bude podávaný kvapkaním priamo do žily (intravenózne) približne po dobu 1 hodiny.

Liečebný cyklus trvá zvyčajne 4 až 14 dní. Váš lekár rozhodne, ako dlho má u vás liečba trvať.

Ak dostanete viac Xeravy, ako máte

Xeravu vám podá v nemocnici lekár alebo zdravotná sestra. Preto je nepravdepodobné, že dostanete príliš veľa lieku. Ak máte obavy, že ste možno dostali príliš veľa Xeravy, ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Ak nedostanete dávku Xeravy

Xeravu vám podá v nemocnici lekár alebo zdravotná sestra. Preto je nepravdepodobné, že nedostanete dávku. Ak máte obavy, že ste možno nedostali dávku, ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak máte podozrenie, že sa u vás počas podávania Xeravy vyvinula anafylaktická reakcia alebo ktorýkoľvek z týchto príznakov:

- Vyrážka
- Opuch tváre
- Pocit točenia alebo mdloby
- Zvierať v hrudníku
- Problémy s dýchaním
- Rýchly srdcový pulz
- Strata vedomia

Ak sa u vás počas liečby alebo po liečbe vyvinie hnačka, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre**. Neužívajte žiadny liek na liečbu hnačky bez porady so svojím lekárom.

Ďalšie vedľajšie účinky môžu zahŕňať:

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- Nevoľnosť
- Vracanie
- Zápal a bolesť spôsobené krvnými zrazeninami v mieste vpichu injekcie (tromboflebitída)
- Zápal žily spôsobujúci bolesť a opuch (flebitída)
- Začervenanie alebo opuch v mieste vpichu injekcie

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- Hnačka
- Alergická reakcia

- Zápal pankreasu (podžalúdkovej žľazy), ktorý spôsobuje závažnú bolesť v bruchu alebo chrbte (pankreatitída)
- Vyrážka
- Závrat
- Bolesť hlavy
- Zvýšené potenie
- Neobvyklé výsledky krvných testov na funkciu pečene

Ak máte ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestere.

Iné tetracyklínové antibiotiká

Pri použití iných tetracyklínových antibiotík vrátane minocyklínu a doxycyklínu boli hlásené ďalšie vedľajšie účinky. Tieto vedľajšie účinky zahŕňajú citlivosť na svetlo, bolesť hlavy, problémy s videním alebo neobvyklé výsledky krvných testov. Ak počas liečby Xeravou zbadáte ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestere.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Xeravu

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení injekčnej liekovky a na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C-8 °C). Injekčnú liekovku uchovávajte v škatuli na ochranu pred svetlom.

Ak sa z prášku pripravil roztok, ten sa zriedil a je tak pripravený na použitie, má vám byť podaný okamžite. V opačnom prípade sa môže uchovávať pri izbovej teplote a použiť do 12 hodín.

Rekonštituovaná (rozriedená) Xerava má byť číry, svetložltý až oranžový roztok. Roztok sa nemá použiť, ak sa zdá, že obsahuje nejaké častice alebo je zakalený.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Xerava obsahuje

- Liečivo je eravacyklín. Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg eravacyklínu.
- Ďalšie zložky sú manitol (E421), kyselina chlorovodíková (na úpravu pH) a hydroxid sodný (na úpravu pH).

Ako vyzerá Xerava a obsah balenia

Xerava je svetložltý až tmavožltý koláč v 10 ml sklenenej injekčnej liekovke. Prášok na koncentrát na infúzy roztok (prášok na koncentrát) bude rekonštituovaný v injekčnej liekovke pomocou 5 ml vody na injekcie alebo 5 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). V nemocnici sa rekonštituovaný roztok natiahne z injekčnej liekovky a pridá do infúzneho vaku s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Xerava je dostupná v baleniach obsahujúcich 1 injekčnú liekovku, 10 injekčných liekoviek alebo v multibaleniach obsahujúcich 12 škatúl, z ktorej každá obsahuje 1 injekčnú liekovku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Nemecko

Výrobca

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

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Dôležité: Pred predpísaním lieku si, prosím, pozrite súhrn charakteristických vlastností lieku.

Xerava sa musí rekonštituovať vodou na injekcie alebo injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a následne zriediť injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Xerava sa nesmie miešať s inými liekmi. Ak sa na sekvenčnú infúziu rôznych liekov použije rovnaká intravenózna linka, pred infúziou a po infúzii sa má linka prepláchnuť injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Dávka sa má vypočítať na základe hmotnosti pacienta; 1 mg/kg telesnej hmotnosti.

Pokyny na rekonštitúciu

Pri príprave infúzneho roztoku sa musí dodržiavať aseptická technika. Každá injekčná liekovka sa má rekonštituovať pomocou 5 ml vody na injekcie alebo 5 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a jemne víriť, kým sa prášok úplne nerozpustí. Je potrebné vyhnúť sa traseniu alebo rýchlemu pohybu, pretože to môže spôsobiť penenie.

Rekonštituovaná Xerava má byť číry, svetložltý až oranžový roztok. Roztok sa nemá použiť, ak sú prítomné častice alebo ak je roztok zakalený.

Príprava infúzneho roztoku

Na podanie sa rekonštituovaný roztok musí ďalej zriediť injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Vypočítaný objem rekonštituovaného roztoku sa má pridať do infúzneho vaku na dosiahnutie cieľovej koncentrácie 0,3 mg/ml v rozsahu 0,2 až 0,6 mg/ml. Príklady výpočtov sú uvedené v tabuľke 1.

Vak jemne prevráťte, aby sa roztok premiešal.

Tabuľka 1 Príklad výpočtov pre hmotnosti v rozsahu od 40 kg do 200 kg¹

Hmotnosť pacienta (kg)	Celková dávka (mg)	Počet injekčných liekoviek na rekonštitúciu	Celkový objem, ktorý sa má zriediť (ml)	Odporúčaná veľkosť infúzneho 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 Presná dávka sa musí vypočítať na základe hmotnosti konkrétneho pacienta.

Pre pacientov s hmotnosťou **≥ 40 kg-49 kg**:

Vypočítajte požadovaný objem rekonštituovaného roztoku na základe hmotnosti pacienta a vstreknite do 100 ml infúzneho vaku.

Pre pacientov s hmotnosťou **50 kg-100 kg**:

Vypočítajte požadovaný objem rekonštituovaného roztoku na základe hmotnosti pacienta a vstreknite do 250 ml infúzneho vaku.

Pre pacientov s hmotnosťou **> 100 kg**:

Vypočítajte požadovaný objem rekonštituovaného roztoku na základe hmotnosti pacienta a vstreknite do 500 ml infúzneho vaku.

Infúzia

Infúzny roztok treba pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahuje pevné častice.

Rekonštituované a zriedené roztoky obsahujúce viditeľné častice alebo zakalené roztoky sa majú zlikvidovať.

Xerava sa po zriedení podáva intravenózne po dobu približne 1 hodiny. Odporúčaná dávkový režim Xeravy je 1 mg/kg každých 12 hodín počas 4 až 14 dní.

Rekonštituovaný a zriedený roztok sa musí podávať len ako intravenózna infúzia. Nesmie sa podávať ako intravenózny bolus.

Len na jednorazové použitie, nepoužitý roztok sa má zlikvidovať.