

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Xerava 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 50 mg eravaciklina.

Nakon rekonstitucije 1 ml sadrži 10 mg eravaciklina.

Nakon dodatnog razrjeđivanja 1 ml sadrži 0,3 mg eravaciklina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat).

Blijedožuti do tamnožuti kolačić.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Lijek Xerava indiciran je za liječenje kompliciranih intraabdominalnih infekcija (engl. *complicated intra-abdominal infections*, cIAI) u odraslih (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Potrebno je razmotriti službene smjernice o prikladnoj primjeni antibakterijskih lijekova.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

Preporučeni režim doziranja iznosi 1 mg/kg eravaciklina svakih 12 sati tijekom 4 do 14 dana.

#### *Jaki induktori CYP3A4*

U bolesnika koji istodobno primaju jake induktore CYP3A4 preporučeni režim doziranja iznosi 1,5 mg/kg eravaciklina svakih 12 sati tijekom 4 do 14 dana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

#### *Starije osobe (≥ 65 godina)*

U starijih bolesnika nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili u bolesnika koji su na hemodijalizi. Eravaciklin je moguće primijeniti bez obzira na vrijeme hemodijalize (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Xerava u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka. Xerava se ne smije upotrebljavati u djece mlađe od osam godina zbog promjene boje zuba (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

## Način primjene

Intravenska primjena.

Xerava se primjenjuje samo intravenskom infuzijom tijekom približno jednog sata (vidjeti dio 4.4).

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Preosjetljivost na tetraciklinsku skupinu antibiotika.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Anafilaktičke reakcije

Moguće su ozbiljne i povremeno smrtonosne reakcije preosjetljivosti te su prijavljene s drugim antibioticima tetraciklinske skupine (vidjeti dio 4.3). U slučaju reakcije preosjetljivosti, liječenje eravaciklinom mora se smjesta prekinuti i započeti s prikladnim mjerama hitne medicinske pomoći.

#### Proljev povezan s bakterijom *Clostridioides difficile*

Kolitis povezan s antibioticima i pseudomembranozni kolitis prijavljeni su prilikom primjene gotovo svih antibiotika i prema težini mogu biti blagi do opasni po život. Važno je razmotriti tu dijagnozu u bolesnika u kojih se pojavi proljev tijekom ili nakon liječenja eravaciklinom (vidjeti dio 4.8). U takvim je okolnostima potrebno razmotriti prekid liječenja eravaciklinom i primjenu suportivnih mjera uz primjenu posebnog liječenja za *Clostridioides difficile*. Pri tome se ne smiju davati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

#### Reakcije na mjestu infuzije

Eravaciklin se primjenjuje intravenskom infuzijom tijekom približno jednog sata kako bi se rizik od reakcija na mjestu infuzije sveo na najmanju moguću mjeru. Eritem na mjestu infuzije, bol/osjetljivost, flebitis i tromboflebitis opaženi su pri intravenskoj primjeni eravaciklina u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). U slučaju ozbiljnih reakcija potrebno je prekinuti liječenje eravaciklinom dok se ne odredi novo mjesto intravenskog pristupa. Dodatne mjere za smanjenje pojave i težine reakcija na mjestu infuzije uključuju smanjenje brzine protoka i/ili koncentracije infuzije eravaciklina.

#### Otporni mikroorganizmi

Produljena primjena može dovesti do pretjeranog rasta otpornih mikroorganizama, uključujući gljivice. Ako tijekom terapije dođe do superinfekcije, možda će biti potrebno prekinuti liječenje. Potrebno je poduzeti druge prikladne mjere i razmotriti zamjensko antimikrobno liječenje u skladu s postojećim terapijskim smjernicama.

#### Pankreatitis

Pankreatitis je prijavljen prilikom primjene eravaciklina te je u nekim slučajevima bio težak (vidjeti dio 4.8). Ako se sumnja na pankreatitis, potrebno je prekinuti liječenje eravaciklinom.

#### Pedijatrijska populacija

Xerava se ne smije upotrebljavati tijekom razvoja zuba (tijekom 2. i 3. tromjesečja trudnoće te u djece mlađe od osam godina) jer može prouzročiti trajnu promjenu boje zuba (u žutu, sivu, smeđu) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.6).

#### Istodobna primjena jakih induktora CYP3A4

Očekuje se da će lijekovi koji induciraju CYP3A4 povećati brzinu i opseg metabolizma eravaciklina. Učinak induktora CYP3A4 ovisi o vremenu te može biti potrebno najmanje dva tjedna da se dosegne najveći učinak nakon uvođenja. Suprotno tomu, nakon prekida može biti potrebno najmanje dva tjedna kako bi se indukcija CYP3A4 smanjila. Očekuje se da će istodobna primjena jakog induktora CYP3A4 (kao što su fenobarbital, rifampicin, karbamazepin, fenitoin, gospina trava) smanjiti učinak eravaciklina (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

#### Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre

Izloženost može biti povećana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh razred C). Stoga je takve bolesnike potrebno pratiti radi otkrivanja eventualnih nuspojava (vidjeti dio 4.8), posebice ako su ti bolesnici pretili i/ili se također liječe jakim inhibitorima CYP3A pa izloženost može biti dodatno povećana (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2). U tim slučajevima nije moguće dati preporuke o doziranju.

#### Ograničenja kliničkih podataka

U kliničkim ispitivanjima kompliciranih intraabdominalnih infekcija nije bilo imunokompromitiranih bolesnika te je većina bolesnika (80 %) imala početnu vrijednost bodova prema APACHE II sustavu <10; 5,4 % bolesnika imalo je istodobnu bakterijemiju na početku ispitivanja; 34 % bolesnika imalo je kompliciranu upalu crvuljka.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Mogućnost drugih lijekova da utječu na farmakokinetiku eravaciklina

Istodobna primjena jakog induktora CYP 3A4/3A5, rifampicina, izmijenila je farmakokinetiku eravaciklina, smanjila izloženost za približno 32 % te povećala klirens za približno 54 %. Dozu eravaciklina potrebno je povećati za približno 50 % (1,5 mg/kg, intravenski, svakih 12 sati) kad se primjenjuje istodobno s rifampicinom ili drugim jakim induktorom CYP3A kao što su fenobarbital, karbamazepin, fenitoin i gospina trava (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Istodobna primjena jakog inhibitora CYP3A, itraconazola, izmijenila je farmakokinetiku eravaciklina, povećavajući  $C_{max}$  za približno 5 % te  $AUC_{0-24}$  za približno 23 %, a smanjujući klirens. Povećana izloženost vjerojatno neće biti klinički značajna. Stoga se ne zahtijeva prilagodba doze kad se eravaciklin primjenjuje istodobno s inhibitorima CYP3A. Međutim, bolesnike koji primaju jake inhibitore CYP3A (na primjer ritonavir, itraconazol, klaritromicin) uz kombinaciju čimbenika koji mogu povećati izloženost, kao što je teško oštećenje funkcije jetre i/ili pretilost, potrebno je pratiti radi otkrivanja eventualnih nuspojava (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

*In vitro* se eravaciklin pokazao kao supstrat za prijenosnike P-glikoprotein, OATP1B1 i OATP1B3. Interakcije između lijekova *in vivo* nije moguće isključiti te istodobna primjena eravaciklina i drugih lijekova koji inhibiraju te prijenosnike (primjerice, inhibitori OATP1B1/3; atazanavir, ciklosporin, lopinavir i sakvinavir) može povećati koncentraciju eravaciklina u plazmi.

#### Mogućnost eravaciklina da utječe na farmakokinetiku drugih lijekova

Eravaciklin i njegovi metaboliti nisu *in vitro* inhibitori ni induktori CYP enzima ni proteina prijenosnika (vidjeti dio 5.2). Stoga interakcije s lijekovima koji su supstrati za te enzime ili prijenosnike nisu vjerojatne.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Podaci o primjeni eravaciklina u trudnica su ograničeni. Ispitivanja provedena na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat.

Kao i drugi antibiotici tetraciklinske skupine, eravaciklin može inducirati trajna oštećenja zuba (promjenu boje i oštećenja cakline) te odgoditi procese okoštavanja u fetusa izloženih *in utero* tijekom 2. i 3. tromjesečja trudnoće zbog nakupljanja u tkivima s visokom pregradnjom kalcija i oblikovanja kelatnog kompleksa s kalcijem (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3). Osim ako kliničko stanje žene zahtijeva liječenje eravaciklinom, lijek Xerava ne smije se primjenjivati tijekom trudnoće.

### Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi trebaju izbjegavati trudnoću dok primaju eravaciklin.

### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se eravaciklin i njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su izlučivanje eravaciklina i njegovih metabolita u majčino mlijeko (vidjeti dio 5.3).

Dugoročna primjena drugih tetraciklina tijekom dojenja može dovesti do znatne apsorpcije u dojenčeta te se ne preporučuje zbog rizika od promjene boje zuba i odgode procesa okoštavanja u dojenčadi.

Mora se donijeti odluka o nastavku ili prestanku dojenja ili nastavku ili prekidu terapije lijekom Xerava, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za ženu.

### Plodnost

Nema kliničkih podataka o učincima eravaciklina na plodnost. Eravaciklin je utjecao na parenje i plodnost u mužjaka štakora pri klinički relevantnim izloženostima (vidjeti dio 5.3).

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Eravaciklin može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene eravaciklina može doći do omaglice (vidjeti dio 4.8).

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim su ispitivanjima najčešće nuspojave u bolesnika s kompliciranom intraabdominalnom infekcijom liječenih eravaciklinom (n = 576) bile mučnina (3,0 %), povraćanje, flebitis na mjestu infuzije (svaka 1,9 %), flebitis (1,4 %), tromboza na mjestu infuzije (0,9 %), proljev (0,7 %), eritem na mjestu uboda u krvnu žilu (0,5 %), hiperhidroza, tromboflebitis, hipoestezija na mjestu infuzije i glavobolja (svaka 0,3 %), koje su općenito bile blage do umjerene težine.

### Tablični popis nuspojava

Nuspojave utvrđene kod primjene eravaciklina navedene su u Tablici 1. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA-i i prema učestalosti. Kategorije učestalosti određuju se prema sljedećoj ljestvici: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ) i vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane padajućim redoslijedom prema ozbiljnosti.

**Tablica 1 Tablični popis nuspojava eravaciklina u kliničkim ispitivanjima**

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često
Poremećaji imunosnog sustava		preosjetljivost
Poremećaji živčanog sustava		omaglica glavobolja
Krvožilni poremećaji	tromboflebitis <sup>a</sup> flebitis <sup>b</sup>	
Poremećaji probavnog sustava	mučnina povraćanje	pankreatitis proljev
Poremećaji jetre i žuči		povišena razina aspartat aminotransferaze (AST) povišena razina alanin aminotransferaze (ALT) hiperbilirubinemija
Poremećaji kože i potkožnoga tkiva		osip hiperhidroza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcija na mjestu infuzije <sup>c</sup>	

- Tromboflebitis uključuje preporučene pojmove tromboflebitis i tromboza na mjestu infuzije.
- Flebitis uključuje preporučene pojmove flebitis, flebitis na mjestu infuzije, površinski flebitis i flebitis na mjestu injekcije.
- Reakcija na mjestu infuzije uključuju preporučene pojmove eritem na mjestu injekcije, hipoestezija na mjestu infuzije, eritem na mjestu uboda u krvnu žilu te bol na mjestu uboda u krvnu žilu.

### Opis odabranih nuspojava

#### *Reakcije na mjestu infuzije*

U bolesnika liječenih eravaciklinom prijavljene su blage do umjerene reakcije na mjestu infuzije, uključujući bol ili nelagodu, eritem i oticanje ili upalu na mjestu injekcije te površinski tromboflebitis i/ili flebitis. Reakcije na mjestu infuzije moguće je ublažiti smanjenjem koncentracije infuzije ili brzine infuzije eravaciklina.

#### *Nuspojave tetraciklinske skupine*

Nuspojave tetraciklinske skupine uključuju fotoosjetljivost, *pseudotumor cerebri* i antianaboličko djelovanje koji dovode do povišene razine ureje u krvi, azotemije, acidoze i hiperfosfatemije.

#### *Proljev*

Nuspojave skupine antibiotika uključuju pseudomembranozni kolitis i pretjeran rast otpornih organizama, uključujući gljivice (vidjeti dio 4.4). U kliničkim ispitivanjima proljev povezan s liječenjem pojavio se u 0,7 % bolesnika. Svi su slučajevi bili blagi.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

U ispitivanjima u kojima je primijenjeno do 3 mg/kg eravaciklina u zdravih dobrovoljaca opaženo je da doze više od preporučene doze dovode do više stope mučnine i povraćanja.

U slučaju sumnje na predoziranje potrebno je prekinuti liječenje lijekom Xerava i pratiti bolesnika radi otkrivanja eventualnih nuspojava.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antibakterijski lijekovi za sustavnu primjenu, tetraciklini, ATK oznaka: J01AA13.

#### Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja eravaciklina uključuje ometanje sinteze bakterijskih proteina vezanjem na 30S ribosomsku podjedinicu, sprječavajući tako ugradnju aminokiselina u peptidne lance koji se produljuju.

Supstitucije C-7 i C-9 u eravaciklinu nisu prisutne ni u jednom prirodnom ili polusintetičkom tetraciklinu, a obrazac supstitucije uzrokuje mikrobiološku aktivnost uključujući zadržavanje *in vitro* sposobnosti djelovanja protiv gram-pozitivnih i gram-negativnih sojeva s mehanizmima rezistencije specifičnima za tetracikline (tj. efluks posredovan tet(A), tet(B) i tet(K); ribosomski zaštitni proteini kodirani putem tet(M) i tet(Q)). Eravaciklin nije supstrat za MepA pumpu u zlatnom stafilocoku (*Staphylococcus aureus*), koja je opisana kao mehanizam rezistencije za tigeciklin. Na eravaciklin također ne utječu enzimi koji inaktiviraju ili modificiraju aminoglikozide.

#### Mehanizam rezistencije

Rezistencija na eravaciklin opažena je u vrstama roda *Enterococcus* koje nakupljaju mutacije u genu rpsJ. Ne postoji ciljno utemeljena križna rezistencija između eravaciklina i antibiotika drugih skupina kao što su kinoloni, penicilini, cefalosporini i karbapenemi.

Drugi bakterijski mehanizmi rezistencije koji bi potencijalno mogli utjecati na eravaciklin povezani su s povećanom razinom ekspresije za nespecifični, intrizični efluks multiple rezistencije na antibiotike.

#### Granične vrijednosti pri ispitivanju osjetljivosti

Granične vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) koje je utvrdio Europski odbor za testiranje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (EUCAST) za eravaciklin jesu:

**Tablica 2 Minimalne granične vrijednosti inhibicije koncentracije eravaciklina za različite patogene**

Patogen	Granične vrijednosti MIK-a (µg/ml)	
	Osjetljivost (S ≤)	Rezistencija (R >)
<i>Escherichia coli</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25
<i>Enterococcus spp.</i>	0,125	0,125
Viridans <i>Streptococcus spp.</i>	0,125	0,125

#### Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Površina ispod krivulje koja označava koncentraciju u plazmi u vremenu (AUC) podijeljenu s minimalnom inhibitornom koncentracijom (MIK) eravaciklina pokazala se kao najbolji prediktor djelotvornosti *in vitro*, s pomoću izloženosti ljudi u stanju dinamičke ravnoteže u kemostatu, što je potvrđeno *in vivo* na životinjskim modelima infekcije.

## Klinička djelotvornost protiv određenih patogena

Djelotvornost je dokazana u kliničkim ispitivanjima protiv patogena navedenih za komplicirane intraabdominalne infekcije osjetljivih na eravaciklin *in vitro*:

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

## Antibakterijska aktivnost protiv drugih relevantnih patogena

Podaci *in vitro* pokazuju da patogen naveden u nastavku nije osjetljiv na eravaciklin:

- *Pseudomonas aeruginosa*

## Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Xerava u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju kompliciranih intraabdominalnih infekcija (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Eravaciklin se primjenjuje intravenski pa tako ima 100 %-tnu bioraspoloživost.

Srednje vrijednosti farmakokinetičkih parametara eravaciklina nakon jednokratne intravenske infuzije i nakon višestrukih intravenskih infuzija (60 minuta) od 1 mg/kg danih zdravim odraslim osobama svakih 12 sati navedene su u Tablici 3.

**Tablica 3 Srednje vrijednosti (%CV) farmakokinetičkih parametara eravaciklina u plazmi nakon jednokratne i nakon višestrukih intravenskih infuzija u zdravih odraslih osoba**

Doza eravaciklina		Farmakokinetički parametri aritmetička srednja vrijednost (%CV)			
		C <sub>max</sub> (ng/ml)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-12</sub> <sup>b</sup> (ng*h/ml)	t <sub>1/2</sub> (h)
1,0 mg/kg intravenski svakih 12 sati (n = 6)	1. dan	2125 (15)	1,0 (1,0-1,0)	4305 (14)	9 (21)
	10. dan	1825 (16)	1,0 (1,0-1,0)	6309 (15)	39 (32)

<sup>a</sup> Predstavljena srednja vrijednost (raspon)

<sup>b</sup> AUC 1. dana = AUC<sub>0-12</sub> nakon prve doze i AUC za 10. = AUC<sub>0-12</sub> u stanju dinamičke ravnoteže

### Distribucija

*In vitro* vezanje eravaciklina za proteine u ljudskoj plazmi povećava se s višim koncentracijama, pri čemu vezanje iznosi 79 %, 86 % odnosno 90 % pri 0,1 µg/ml, 1 µg/ml odnosno 10 µg/ml. Srednja vrijednost (%CV) volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže u zdravih, normalnih dobrovoljaca nakon 1 mg/kg svakih 12 sati približno iznosi 321 l (6,35), što je više od ukupne količine vode u organizmu.



## Biotransformacija

Nepromijenjeni eravaciklin glavna je komponenta povezana s lijekom u plazmi i mokraći ljudi. Eravaciklin se metabolizira prvenstveno putem oksidacije pirolidinskog prstena posredovane CYP3A4 i FMO do TP-6208 te kemijskom epimerizacijom na C-4 do TP-498. Dodatni manji metaboliti oblikuju se glukuronidacijom, oksidacijom i hidrolizom. TP-6208 i TP-498 ne smatraju se farmakološki djelatnima.

Eravaciklin je supstrat za prijenosnike P-glikoprotein, OATP1B1 i OATP1B3, ali ne za BCRP.

## Eliminacija

Eravaciklin se izlučuje mokraćom i stolicom. Bubrežni klirens i izlučivanje putem žuči i izravno putem crijeva čine približno 35 % odnosno 48 % ukupnog tjelesnog klirensa nakon primjene jedne intravenske doze od 60 mg <sup>14</sup>C-eravaciklina.

## Linearnost/nelinearnost

C<sub>max</sub> i AUC eravaciklina u zdravih odraslih osoba povećavaju se približno proporcionalno povećanju doze. Nakon intravenske primjene 1 mg/kg svakih 12 sati dolazi do akumulacije od približno 45 %.

Unutar raspona klinički ispitanih višestrukih intravenskih doza eravaciklina, farmakokinetički parametri AUC i C<sub>max</sub> pokazuju linearnost, no pri povećanim su dozama povećanja vrijednosti AUC i C<sub>max</sub> nešto manje nego proporcionalna dozi.

## Potencijal za interakcije između lijekova

Eravaciklin i njegovi metaboliti nisu inhibitori CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ili CYP3A4 *in vitro*. Eravaciklin, TP-498 i TP-6208 nisu induktori CYP1A2, CYP2B6 ili CYP3A4.

Eravaciklin, TP-498 i TP-6208 nisu inhibitori BCRP-a, BSEP-a, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 ili MATE2-K prijenosnika. Metaboliti TP-498 i TP-6208 nisu inhibitori P-glikoproteina *in vitro*.

## Posebne populacije

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Geometrijska srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata C<sub>max</sub> za eravaciklin povećala se za 8,8 % za ispitanike sa završnim stadijem bubrežne bolesti (engl. *end stage renal disease*, ESRD) u usporedbi sa zdravim ispitanicima s 90 % CI -19,4; 45,2. Geometrijska srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata AUC<sub>0-inf</sub> za eravaciklin smanjila se za 4,0 % za ispitanike s ESRD-om u usporedbi sa zdravim ispitanicima s 90 % CI -14,0; 12,3.

### *Oštećenje funkcije jetre*

Geometrijska srednja vrijednost C<sub>max</sub> za eravaciklin povećala se za 13,9 %, 16,3 % odnosno 19,7 % za ispitanike s blagim (Child-Pugh razred A), umjerenim (Child-Pugh razred B) odnosno teškim (Child-Pugh razred C) oštećenjem funkcije jetre u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Geometrijska srednja vrijednost AUC<sub>0-inf</sub> za eravaciklin povećala se za 22,9 %, 37,9 % odnosno 110,3 % za ispitanike s blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije jetre u usporedbi sa zdravim ispitanicima.

### *Spol*

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi eravaciklina nisu opažene klinički značajne razlike između spolova s obzirom na AUC za eravaciklin .

### *Starije osobe (≥ 65 godina)*

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi eravaciklina nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici eravaciklina s obzirom na dob.

### *Tjelesna težina*

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi pokazalo se da dispozicija eravaciklina (klirens i volumen) ovisi o tjelesnoj težini. Međutim, rezultirajuća razlika u izloženosti eravaciklinu izražena u AUC ne opravdava prilagodbe doze u ispitanom rasponu tjelesne težine. Nisu dostupni podaci za bolesnike teže od 137 kg. Potencijalni utjecaj teške pretilosti na izloženost eravaciklinu nije ispitan.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza eravaciklina u štakora, pasa i majmuna opaženi su: limfoidna deplecija/atrofija limfnih čvorova, slezene i timusa, snižen broj eritrocita, retikulocita, leukocita i trombocita (u pasa i majmuna) uz hipocelularnost koštane srži te gastrointestinalne nuspojave (u pasa i majmuna). Ti rezultati bili su reverzibilni ili djelomično reverzibilni tijekom razdoblja oporavka od tri do sedam tjedana.

Diskoloracija kostiju (u odsutnosti histoloških nalaza), koja nije bila potpuno reverzibilna tijekom razdoblja oporavka u trajanju do sedam tjedana, opažena je u štakora i majmuna nakon 13 tjedana doziranja.

U ispitivanjima na štakorima i psima intravenska primjena visokih doza eravaciklina bila je povezana s kožnim reakcijama (uključujući koprivnjaču, svrbež, oticanje i /ili eritem na koži).

U ispitivanjima plodnosti u mužjaka štakora eravaciklin primijenjen u dozi približno pet puta većoj od kliničke izloženosti (na temelju AUC-a) rezultirao je značajno smanjenim brojem trudnoća. Ti su nalazi bili reverzibilni nakon razdoblja oporavka od 70 dana (10 tjedana), što je jednako ciklusu spermatogeneze u štakora. Nalazi na reproduktivnim organima mužjaka također su opaženi u štakora u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza tijekom 14 dana ili 13 tjedana pri izloženosti 10 ili 5 puta većoj od kliničke izloženosti na temelju AUC-a. Opažanja su uključivala degeneraciju sjemenih kanalića, oligospermiju i stanične ostatke u epididimisu, zadržavanje spermatida u sjemenim kanalićima, povećan broj zadržavanja glava spermatida u Sertolijevim stanicama te vakuolizaciju Sertolijevih stanica i smanjen broj spermatozoida. Nisu opažene nuspojave povezane s parenjem ili plodnošću u ženki štakora.

U embrio-fetalnim ispitivanjima nisu opažene nuspojave u štakora pri izloženostima usporedivima s kliničkim izloženostima ni u kunića pri izloženostima 1,9 puta većima od kliničke izloženosti (na temelju AUC-a). Dvostruko ili četverostruko veće doze od kliničke izloženosti (na temelju AUC-a) bile su povezane s toksičnosti majke (klinička opažanja i smanjeno dobivanje na tjelesnoj težini te konzumacija hrane), smanjenom tjelesnom težinom fetusa i odgodama u okoštavanju u obje vrste te s pobačajima u kunića.

Ispitivanja na životinjama pokazuju da eravaciklin prolazi kroz posteljicu te ga je moguće pronaći u plazmi fetusa. Eravaciklin (i njegovi metaboliti) izlučuju se u mlijeko ženki štakora.

Eravaciklin nije genotoksičan. Nisu provedena ispitivanja karcinogenosti s eravaciklinom.

Xerava može imati potencijal za vrlo perzistentnu prisutnost u sedimentu slatkovodnih voda.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

manitol (E421)

natrijev hidroksid (za prilagodbu pH vrijednosti)

kloridna kiselina (za prilagodbu pH vrijednosti)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

## **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni nakon rekonstitucije u bočicama dokazana je tijekom jednog sata na temperaturi od 25 °C.

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni nakon razrjeđivanja dokazana je tijekom 72 sata na temperaturi 2 °C – 8 °C i 12 sati na 25 °C.

S mikrobiološkog stajališta lijek se mora primijeniti odmah. Ako se proizvod ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni prije njegove primjene odgovornost su korisnika i ne bi trebalo biti dulje od 72 sata na temperaturi 2 °C–8 °C, osim ako je način rekonstitucije/otapanja proveden u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Bočicu čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Staklena bočica od 10 ml, staklo tipa I, s čepom od klorobutilne gume i aluminijskim poklopcem.

Veličina pakiranja: 1 bočica i višestruko pakiranje s 12 (12 pakiranja po 1) bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

### Općenite mjere opreza

Bočica je namijenjena samo za jednu uporabu.

Potrebno je pridržavati se aseptične tehnike pri pripremi otopine za infuziju.

### *Upute za rekonstituciju*

Sadržaj potrebnog broja bočica treba svaki rekonstituirati s 5 ml vode za injekcije te pažljivo miješati dok se prašak potpuno ne otopi. Treba izbjegavati mućkanje i brze pokrete jer može doći do pjenjenja.

Rekonstituirani lijek Xerava treba biti proziran, blijedožuta do narančasta otopina. Otopina se ne smije upotrebljavati ako su u njoj vidljive bilo kakve čestice ili ako je zamućena.

### *Priprema otopine za infuziju*

Prije primjene rekonstituirana otopina mora se dodatno razrijediti s pomoću otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %). Izračunati volumen rekonstituirane otopine potrebno je dodati u vrećicu za infuziju s ciljanom koncentracijom od 0,3 mg/ml, unutar raspona od 0,2 do 0,6 mg/ml. Vidjeti primjer izračuna u Tablici 4.

Pažljivo preokrenite vrećicu kako biste promiješali otopinu.

**Tablica 4 Primjer izračuna za tjelesne težine od 40 kg do 200 kg<sup>1</sup>**

Tjelesna težina bolesnika (kg)	Ukupna doza (mg)	Broj bočica za rekonstituciju	Ukupni volumen koji je potrebno razrijediti (ml)	Preporučena veličina vrećice za infuziju
40	40	1	4	100 ml
60	60	2	6	250 ml
80	80	2	8	250 ml
100	100	2	10	250 ml
150	150	3	15	500 ml
200	200	4	20	500 ml

<sup>1</sup> Točnu dozu potrebno je izračunati na temelju tjelesne težine pojedinog bolesnika.

Za bolesnike tjelesne težine od  $\geq 40$  kg do 49 kg:

izračunajte potreban volumen rekonstituirane otopine na temelju tjelesne težine bolesnika i ubrizgajte u vrećicu za infuziju od 100 ml.

Za bolesnike tjelesne težine od 50 kg do 100 kg:

izračunajte potreban volumen rekonstituirane otopine na temelju tjelesne težine bolesnika i ubrizgajte u vrećicu za infuziju od 250 ml.

Za bolesnike tjelesne težine  $> 100$  kg:

izračunajte potreban volumen rekonstituirane otopine na temelju tjelesne težine bolesnika i ubrizgajte u vrećicu za infuziju od 500 ml.

### ***Infuzija***

Prije primjene otopinu spremnu za uporabu treba vizualno pregledati da vidite sadrži li neke čestice. Rekonstituirane i razrijeđene otopine koje sadržavaju vidljive čestice ili koje izgledaju zamućeno treba baciti.

Nakon razrjeđivanja Xerava se primjenjuje intravenski tijekom približno jednog sata.

Rekonstituirana i razrijeđena otopina mora se primijeniti samo kao intravenska infuzija. Ne smije se primijeniti kao intravenski bolus.

Ako se ista intravenska linija upotrebljava za sekvencijsku infuziju nekoliko različitih lijekova, liniju je potrebno isprati prije i nakon infuzije otopinom natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9 %).

### **Zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Njemačka

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/18/1312/001

EU/1/18/1312/002

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 20. rujna 2018.

Datum posljednje obnove odobrenja:

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZIV LIJEKA

Xerava 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 100 mg eravaciklina.

Nakon rekonstitucije 1 ml sadrži 20 mg eravaciklina.

Nakon dodatnog razrjeđivanja 1 ml sadrži 0,6 mg eravaciklina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat).

Blijedožuti do tamnožuti kolačić.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Lijek Xerava indiciran je za liječenje kompliciranih intraabdominalnih infekcija (engl. *complicated intra-abdominal infections*, cIAI) u odraslih (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Potrebno je razmotriti službene smjernice o prikladnoj primjeni antibakterijskih lijekova.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

Preporučeni režim doziranja iznosi 1 mg/kg eravaciklina svakih 12 sati tijekom 4 do 14 dana.

#### *Jaki induktori CYP3A4*

U bolesnika koji istodobno primaju jake induktore CYP3A4 preporučeni režim doziranja iznosi 1,5 mg/kg eravaciklina svakih 12 sati tijekom 4 do 14 dana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

#### *Starije osobe (≥ 65 godina)*

U starijih bolesnika nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili u bolesnika koji su na hemodijalizi. Eravaciklin je moguće primijeniti bez obzira na vrijeme hemodijalize (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Xerava u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka. Xerava se ne smije upotrebljavati u djece mlađe od osam godina zbog promjene boje zuba (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

## Način primjene

Intravenska primjena.

Xerava se primjenjuje samo intravenskom infuzijom tijekom približno jednog sata (vidjeti dio 4.4).

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Preosjetljivost na tetraciklinsku skupinu antibiotika.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Anafilaktičke reakcije

Moguće su ozbiljne i povremeno smrtonosne reakcije preosjetljivosti te su prijavljene s drugim antibioticima tetraciklinske skupine (vidjeti dio 4.3). U slučaju reakcije preosjetljivosti, liječenje eravaciklinom mora se smjesta prekinuti i započeti s prikladnim mjerama hitne medicinske pomoći.

#### Proljev povezan s bakterijom *Clostridioides difficile*

Kolitis povezan s antibioticima i pseudomembranozni kolitis prijavljeni su prilikom primjene gotovo svih antibiotika i prema težini mogu biti blagi do opasni po život. Važno je razmotriti tu dijagnozu u bolesnika u kojih se pojavi proljev tijekom ili nakon liječenja eravaciklinom (vidjeti dio 4.8). U takvim je okolnostima potrebno razmotriti prekid liječenja eravaciklinom i primjenu suportivnih mjera uz primjenu posebnog liječenja za *Clostridioides difficile*. Pri tome se ne smiju davati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

#### Reakcije na mjestu infuzije

Eravaciklin se primjenjuje intravenskom infuzijom tijekom približno jednog sata kako bi se rizik od reakcija na mjestu infuzije sveo na najmanju moguću mjeru. Eritem na mjestu infuzije, bol/osjetljivost, flebitis i tromboflebitis opaženi su pri intravenskoj primjeni eravaciklina u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). U slučaju ozbiljnih reakcija potrebno je prekinuti liječenje eravaciklinom dok se ne odredi novo mjesto intravenskog pristupa. Dodatne mjere za smanjenje pojave i težine reakcija na mjestu infuzije uključuju smanjenje brzine protoka i/ili koncentracije infuzije eravaciklina.

#### Otporni mikroorganizmi

Produljena primjena može dovesti do pretjeranog rasta otpornih mikroorganizama, uključujući gljivice. Ako tijekom terapije dođe do superinfekcije, možda će biti potrebno prekinuti liječenje. Potrebno je poduzeti druge prikladne mjere i razmotriti zamjensko antimikrobno liječenje u skladu s postojećim terapijskim smjernicama.

#### Pankreatitis

Pankreatitis je prijavljen prilikom primjene eravaciklina te je u nekim slučajevima bio težak (vidjeti dio 4.8). Ako se sumnja na pankreatitis, potrebno je prekinuti liječenje eravaciklinom.

#### Pedijatrijska populacija

Xerava se ne smije upotrebljavati tijekom razvoja zuba (tijekom 2. i 3. tromjesečja trudnoće te u djece mlađe od osam godina) jer može prouzročiti trajnu promjenu boje zuba (u žutu, sivu, smeđu) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.6).

#### Istodobna primjena jakih induktora CYP3A4

Očekuje se da će lijekovi koji induciraju CYP3A4 povećati brzinu i opseg metabolizma eravaciklina. Učinak induktora CYP3A4 ovisi o vremenu te može biti potrebno najmanje dva tjedna da se dosegne najveći učinak nakon uvođenja. Suprotno tomu, nakon prekida može biti potrebno najmanje dva tjedna kako bi se indukcija CYP3A4 smanjila. Očekuje se da će istodobna primjena jakog induktora CYP3A4 (kao što su fenobarbital, rifampicin, karbamazepin, fenitoin, gospina trava) smanjiti učinak eravaciklina (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

#### Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre

Izloženost može biti povećana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh razred C). Stoga je takve bolesnike potrebno pratiti radi otkrivanja eventualnih nuspojava (vidjeti dio 4.8), posebice ako su ti bolesnici pretili i/ili se također liječe jakim inhibitorima CYP3A pa izloženost može biti dodatno povećana (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2). U tim slučajevima nije moguće dati preporuke o doziranju.

#### Ograničenja kliničkih podataka

U kliničkim ispitivanjima kompliciranih intraabdominalnih infekcija nije bilo imunokompromitiranih bolesnika te je većina bolesnika (80 %) imala početnu vrijednost bodova prema APACHE II sustavu < 10; 5,4 % bolesnika imalo je istodobnu bakterijemiju na početku ispitivanja; 34 % bolesnika imalo je kompliciranu upalu crvuljka.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Mogućnost drugih lijekova da utječu na farmakokinetiku eravaciklina

Istodobna primjena jakog induktora CYP 3A4/3A5, rifampicina, izmijenila je farmakokinetiku eravaciklina, smanjila izloženost za približno 32 % te povećala klirens za približno 54 %. Dozu eravaciklina potrebno je povećati za približno 50 % (1,5 mg/kg, intravenski, svakih 12 sati) kad se primjenjuje istodobno s rifampicinom ili drugim jakim induktorom CYP3A kao što su fenobarbital, karbamazepin, fenitoin i gospina trava (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Istodobna primjena jakog inhibitora CYP3A, itraconazola, izmijenila je farmakokinetiku eravaciklina, povećavajući  $C_{max}$  za približno 5 % te  $AUC_{0-24}$  za približno 23 %, a smanjujući klirens. Povećana izloženost vjerojatno neće biti klinički značajna. Stoga se ne zahtijeva prilagodba doze kad se eravaciklin primjenjuje istodobno s inhibitorima CYP3A. Međutim, bolesnike koji primaju jake inhibitore CYP3A (na primjer ritonavir, itraconazol, klaritromicin) uz kombinaciju čimbenika koji mogu povećati izloženost, kao što je teško oštećenje funkcije jetre i/ili pretilost, potrebno je pratiti radi otkrivanja eventualnih nuspojava (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

*In vitro* se eravaciklin pokazao kao supstrat za prijenosnike P-glikoprotein, OATP1B1 i OATP1B3. Interakcije između lijekova *in vivo* nije moguće isključiti te istodobna primjena eravaciklina i drugih lijekova koji inhibiraju te prijenosnike (primjerice, inhibitori OATP1B1/3; atazanavir, ciklosporin, lopinavir i sakvinavir) može povećati koncentraciju eravaciklina u plazmi.

#### Mogućnost eravaciklina da utječe na farmakokinetiku drugih lijekova

Eravaciklin i njegovi metaboliti nisu *in vitro* inhibitori ni induktori CYP enzima ni proteina prijenosnika (vidjeti dio 5.2). Stoga interakcije s lijekovima koji su supstrati za te enzime ili prijenosnike nisu vjerojatne.



## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Podaci o primjeni eravaciklina u trudnica su ograničeni. Ispitivanja provedena na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat.

Kao i drugi antibiotici tetraciklinske skupine, eravaciklin može inducirati trajna oštećenja zuba (promjenu boje i oštećenja cakline) te odgoditi procese okoštavanja u fetusa izloženih *in utero* tijekom 2. i 3. tromjesečja trudnoće zbog nakupljanja u tkivima s visokom pregradnjom kalcija i oblikovanja kelatnog kompleksa s kalcijem (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3). Osim ako kliničko stanje žene zahtijeva liječenje eravaciklinom, lijek Xerava ne smije se primjenjivati tijekom trudnoće.

### Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi trebaju izbjegavati trudnoću dok primaju eravaciklin.

### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se eravaciklin i njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su izlučivanje eravaciklina i njegovih metabolita u majčino mlijeko (vidjeti dio 5.3).

Dugoročna primjena drugih tetraciklina tijekom dojenja može dovesti do znatne apsorpcije u dojenčeta te se ne preporučuje zbog rizika od promjene boje zuba i odgode procesa okoštavanja u dojenčadi.

Mora se donijeti odluka o nastavku ili prestanku dojenja ili nastavku ili prekidu terapije lijekom Xerava, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za ženu.

### Plodnost

Nema kliničkih podataka o učincima eravaciklina na plodnost. Eravaciklin je utjecao na parenje i plodnost u mužjaka štakora pri klinički relevantnim izloženostima (vidjeti dio 5.3).

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Eravaciklin može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene eravaciklina može doći do omaglice (vidjeti dio 4.8).

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim su ispitivanjima najčešće nuspojave u bolesnika s kompliciranom intraabdominalnom infekcijom liječenih eravaciklinom (n = 576) bile mučnina (3,0 %), povraćanje, flebitis na mjestu infuzije (svaka 1,9 %), flebitis (1,4 %), tromboza na mjestu infuzije (0,9 %), proljev (0,7 %), eritem na mjestu uboda u krvnu žilu (0,5 %), hiperhidroza, tromboflebitis, hipoestezija na mjestu infuzije i glavobolja (svaka 0,3 %), koje su općenito bile blage do umjerene težine.

### Tablični popis nuspojava

Nuspojave utvrđene kod primjene eravaciklina navedene su u Tablici 1. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA-i i prema učestalosti. Kategorije učestalosti određuju se prema sljedećoj ljestvici: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ) i vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane padajućim redoslijedom prema ozbiljnosti.

**Tablica 1 Tablični popis nuspojava eravaciklina u kliničkim ispitivanjima**

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često
Poremećaji imunosnog sustava		preosjetljivost
Poremećaji živčanog sustava		omaglica glavobolja
Krvožilni poremećaji	tromboflebitis <sup>a</sup> flebitis <sup>b</sup>	
Poremećaji probavnog sustava	mučnina povraćanje	pankreatitis proljev
Poremećaji jetre i žuči		povišena razina aspartat aminotransferaze (AST) povišena razina alanin aminotransferaze (ALT) hiperbilirubinemija
Poremećaji kože i potkožnoga tkiva		osip hiperhidroza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcija na mjestu infuzije <sup>c</sup>	

- Tromboflebitis uključuje preporučene pojmove tromboflebitis i tromboza na mjestu infuzije.
- Flebitis uključuje preporučene pojmove flebitis, flebitis na mjestu infuzije, površinski flebitis i flebitis na mjestu injekcije.
- Reakcija na mjestu infuzije uključuju preporučene pojmove eritem na mjestu injekcije, hipoestezija na mjestu infuzije, eritem na mjestu uboda u krvnu žilu te bol na mjestu uboda u krvnu žilu.

### Opis odabranih nuspojava

#### *Reakcije na mjestu infuzije*

U bolesnika liječenih eravaciklinom prijavljene su blage do umjerene reakcije na mjestu infuzije, uključujući bol ili nelagodu, eritem i oticanje ili upalu na mjestu injekcije te površinski tromboflebitis i/ili flebitis. Reakcije na mjestu infuzije moguće je ublažiti smanjenjem koncentracije infuzije ili brzine infuzije eravaciklina.

#### *Nuspojave tetraciklinske skupine*

Nuspojave tetraciklinske skupine uključuju fotoosjetljivost, *pseudotumor cerebri* i antianaboličko djelovanje koji dovode do povišene razine ureje u krvi, azotemije, acidoze i hiperfosfatemije.

#### *Proljev*

Nuspojave skupine antibiotika uključuju pseudomembranozni kolitis i pretjeran rast otpornih organizama, uključujući gljivice (vidjeti dio 4.4). U kliničkim ispitivanjima proljev povezan s liječenjem pojavio se u 0,7 % bolesnika. Svi su slučajevi bili blagi.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

U ispitivanjima u kojima je primijenjeno do 3 mg/kg eravaciklina u zdravih dobrovoljaca opaženo je da doze više od preporučene doze dovode do više stope mučnine i povraćanja.

U slučaju sumnje na predoziranje potrebno je prekinuti liječenje lijekom Xerava i pratiti bolesnika radi otkrivanja eventualnih nuspojava.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antibakterijski lijekovi za sustavnu primjenu, tetraciklini, ATK oznaka: J01AA13.

#### Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja eravaciklina uključuje ometanje sinteze bakterijskih proteina vezanjem na 30S ribosomsku podjedinicu, sprječavajući tako ugradnju aminokiselina u peptidne lance koji se produljuju.

Supstitucije C-7 i C-9 u eravaciklinu nisu prisutne ni u jednom prirodnom ili polusintetičkom tetraciklinu, a obrazac supstitucije uzrokuje mikrobiološku aktivnost uključujući zadržavanje *in vitro* sposobnosti djelovanja protiv gram-pozitivnih i gram-negativnih sojeva s mehanizmima rezistencije specifičnima za tetracikline (tj. efluks posredovan tet(A), tet(B) i tet(K); ribosomski zaštitni proteini kodirani putem tet(M) i tet(Q)). Eravaciklin nije supstrat za MepA pumpu u zlatnom stafilocoku (*Staphylococcus aureus*), koja je opisana kao mehanizam rezistencije za tigeciklin. Na eravaciklin također ne utječu enzimi koji inaktiviraju ili modificiraju aminoglikozide.

#### Mehanizam rezistencije

Rezistencija na eravaciklin opažena je u vrstama roda *Enterococcus* koje nakupljaju mutacije u genu rpsJ. Ne postoji ciljno utemeljena križna rezistencija između eravaciklina i antibiotika drugih skupina kao što su kinoloni, penicilini, cefalosporini i karbapenemi.

Drugi bakterijski mehanizmi rezistencije koji bi potencijalno mogli utjecati na eravaciklin povezani su s povećanom razinom ekspresije za nespecifični, intrizični efluks multiple rezistencije na antibiotike.

#### Granične vrijednosti pri ispitivanju osjetljivosti

Granične vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) koje je utvrdio Europski odbor za testiranje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (EUCAST) za eravaciklin jesu:

**Tablica 2 Minimalne granične vrijednosti inhibicije koncentracije eravaciklina za različite patogene**

Patogen	Granične vrijednosti MIK-a (µg/ml)	
	Osjetljivost (S ≤)	Rezistencija (R >)
<i>Escherichia coli</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25
<i>Enterococcus spp.</i>	0,125	0,125
Viridans <i>Streptococcus spp.</i>	0,125	0,125

#### Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Površina ispod krivulje koja označava koncentraciju u plazmi u vremenu (AUC) podijeljenu s minimalnom inhibitornom koncentracijom (MIK) eravaciklina pokazala se kao najbolji prediktor djelotvornosti *in vitro*, s pomoću izloženosti ljudi u stanju dinamičke ravnoteže u kemostatu, što je potvrđeno *in vivo* na životinjskim modelima infekcije.

## Klinička djelotvornost protiv određenih patogena

Djelotvornost je dokazana u kliničkim ispitivanjima protiv patogena navedenih za komplicirane intraabdominalne infekcije osjetljivih na eravaciklin *in vitro*:

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

## Antibakterijska aktivnost protiv drugih relevantnih patogena

Podaci *in vitro* pokazuju da patogen naveden u nastavku nije osjetljiv na eravaciklin:

- *Pseudomonas aeruginosa*

## Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Xerava u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju kompliciranih intraabdominalnih infekcija (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Eravaciklin se primjenjuje intravenski pa tako ima 100 %-tnu bioraspoloživost.

Srednje vrijednosti farmakokinetičkih parametara eravaciklina nakon jednokratne intravenske infuzije i nakon višestrukih intravenskih infuzija (60 minuta) od 1 mg/kg danih zdravim odraslim osobama svakih 12 sati navedene su u Tablici 3.

**Tablica 3 Srednje vrijednosti (%CV) farmakokinetičkih parametara eravaciklina u plazmi nakon jednokratne i nakon višestrukih intravenskih infuzija u zdravih odraslih osoba**

Doza eravaciklina		Farmakokinetički parametri aritmetička srednja vrijednost (%CV)			
		C <sub>max</sub> (ng/ml)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-12</sub> <sup>b</sup> (ng*h/ml)	t <sub>1/2</sub> (h)
1,0 mg/kg intravenski svakih 12 sati (n = 6)	1. dan	2125 (15)	1,0 (1,0-1,0)	4305 (14)	9 (21)
	10. dan	1825 (16)	1,0 (1,0-1,0)	6309 (15)	39 (32)

<sup>a</sup> Predstavljena srednja vrijednost (raspon)

<sup>b</sup> AUC 1. dana = AUC<sub>0-12</sub> nakon prve doze i AUC za 10. = AUC<sub>0-12</sub> u stanju dinamičke ravnoteže

### Distribucija

*In vitro* vezanje eravaciklina za proteine u ljudskoj plazmi povećava se s višim koncentracijama, pri čemu vezanje iznosi 79 %, 86 % odnosno 90 % pri 0,1 µg/ml, 1 µg/ml odnosno 10 µg/ml. Srednja vrijednost (%CV) volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže u zdravih, normalnih dobrovoljaca nakon 1 mg/kg svakih 12 sati približno iznosi 321 l (6,35), što je više od ukupne količine vode u organizmu.

## Biotransformacija

Nepromijenjeni eravaciklin glavna je komponenta povezana s lijekom u plazmi i mokraći ljudi. Eravaciklin se metabolizira prvenstveno putem oksidacije pirolidinskog prstena posredovane CYP3A4 i FMO do TP-6208 te kemijskom epimerizacijom na C-4 do TP-498. Dodatni manji metaboliti oblikuju se glukuronidacijom, oksidacijom i hidrolizom. TP-6208 i TP-498 ne smatraju se farmakološki djelatnima.

Eravaciklin je supstrat za prijenosnike P-glikoprotein, OATP1B1 i OATP1B3, ali ne za BCRP.

## Eliminacija

Eravaciklin se izlučuje mokraćom i stolicom. Bubrežni klirens i izlučivanje putem žuči i izravno putem crijeva čine približno 35 % odnosno 48 % ukupnog tjelesnog klirensa nakon primjene jedne intravenske doze od 60 mg <sup>14</sup>C-eravaciklina.

## Linearnost/nelinearnost

C<sub>max</sub> i AUC eravaciklina u zdravih odraslih osoba povećavaju se približno proporcionalno povećanju doze. Nakon intravenske primjene 1 mg/kg svakih 12 sati dolazi do akumulacije od približno 45 %.

Unutar raspona klinički ispitanih višestrukih intravenskih doza eravaciklina, farmakokinetički parametri AUC i C<sub>max</sub> pokazuju linearnost, no pri povećanim su dozama povećanja vrijednosti AUC i C<sub>max</sub> nešto manje nego proporcionalna dozi.

## Potencijal za interakcije između lijekova

Eravaciklin i njegovi metaboliti nisu inhibitori CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ili CYP3A4 *in vitro*. Eravaciklin, TP-498 i TP-6208 nisu induktori CYP1A2, CYP2B6 ili CYP3A4.

Eravaciklin, TP-498 i TP-6208 nisu inhibitori BCRP-a, BSEP-a, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 ili MATE2-K prijenosnika. Metaboliti TP-498 i TP-6208 nisu inhibitori P-glikoproteina *in vitro*.

## Posebne populacije

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Geometrijska srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata C<sub>max</sub> za eravaciklin povećala se za 8,8 % za ispitanike sa završnim stadijem bubrežne bolesti (engl. *end stage renal disease*, ESRD) u usporedbi sa zdravim ispitanicima s 90 % CI -19,4; 45,2. Geometrijska srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata AUC<sub>0-inf</sub> za eravaciklin smanjila se za 4,0 % za ispitanike s ESRD-om u usporedbi sa zdravim ispitanicima s 90 % CI -14,0; 12,3.

### *Oštećenje funkcije jetre*

Geometrijska srednja vrijednost C<sub>max</sub> za eravaciklin povećala se za 13,9 %, 16,3 % odnosno 19,7 % za ispitanike s blagim (Child-Pugh razred A), umjerenim (Child-Pugh razred B) odnosno teškim (Child-Pugh razred C) oštećenjem funkcije jetre u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Geometrijska srednja vrijednost AUC<sub>0-inf</sub> za eravaciklin povećala se za 22,9 %, 37,9 % odnosno 110,3 % za ispitanike s blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije jetre u usporedbi sa zdravim ispitanicima.

### *Spol*

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi eravaciklina nisu opažene klinički značajne razlike između spolova s obzirom na AUC za eravaciklin .

### *Starije osobe (≥ 65 godina)*

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi eravaciklina nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici eravaciklina s obzirom na dob.

### *Tjelesna težina*

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi pokazalo se da dispozicija eravaciklina (klirens i volumen) ovisi o tjelesnoj težini. Međutim, rezultirajuća razlika u izloženosti eravaciklinu izražena u AUC ne opravdava prilagodbe doze u ispitanom rasponu tjelesne težine. Nisu dostupni podaci za bolesnike teže od 137 kg. Potencijalni utjecaj teške pretilosti na izloženost eravaciklinu nije ispitan.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza eravaciklina u štakora, pasa i majmuna opaženi su: limfoidna deplecija/atrofija limfnih čvorova, slezene i timusa, snižen broj eritrocita, retikulocita, leukocita i trombocita (u pasa i majmuna) uz hipocelularnost koštane srži te gastrointestinalne nuspojave (u pasa i majmuna). Ti rezultati bili su reverzibilni ili djelomično reverzibilni tijekom razdoblja oporavka od tri do sedam tjedana.

Diskoloracija kostiju (u odsutnosti histoloških nalaza), koja nije bila potpuno reverzibilna tijekom razdoblja oporavka u trajanju do sedam tjedana, opažena je u štakora i majmuna nakon 13 tjedana doziranja.

U ispitivanjima na štakorima i psima intravenska primjena visokih doza eravaciklina bila je povezana s kožnim reakcijama (uključujući koprivnjaču, svrbež, oticanje i /ili eritem na koži).

U ispitivanjima plodnosti u mužjaka štakora eravaciklin primijenjen u dozi približno pet puta većoj od kliničke izloženosti (na temelju AUC-a) rezultirao je značajno smanjenim brojem trudnoća. Ti su nalazi bili reverzibilni nakon razdoblja oporavka od 70 dana (10 tjedana), što je jednako ciklusu spermatogeneze u štakora. Nalazi na reproduktivnim organima mužjaka također su opaženi u štakora u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza tijekom 14 dana ili 13 tjedana pri izloženosti 10 ili 5 puta većoj od kliničke izloženosti na temelju AUC-a. Opažanja su uključivala degeneraciju sjemenih kanalića, oligospermiju i stanične ostatke u epididimisu, zadržavanje spermatida u sjemenim kanalićima, povećan broj zadržavanja glava spermatida u Sertolijevim stanicama te vakuolizaciju Sertolijevih stanica i smanjen broj spermatozoida. Nisu opažene nuspojave povezane s parenjem ili plodnošću u ženki štakora.

U embrio-fetalnim ispitivanjima nisu opažene nuspojave u štakora pri izloženostima usporedivima s kliničkim izloženostima ni u kunića pri izloženostima 1,9 puta većima od kliničke izloženosti (na temelju AUC-a). Dvostruko ili četverostruko veće doze od kliničke izloženosti (na temelju AUC-a) bile su povezane s toksičnosti majke (klinička opažanja i smanjeno dobivanje na tjelesnoj težini te konzumacija hrane), smanjenom tjelesnom težinom fetusa i odgodama u okoštavanju u obje vrste te s pobačajima u kunića.

Ispitivanja na životinjama pokazuju da eravaciklin prolazi kroz posteljicu te ga je moguće pronaći u plazmi fetusa. Eravaciklin (i njegovi metaboliti) izlučuju se u mlijeko ženki štakora.

Eravaciklin nije genotoksičan. Nisu provedena ispitivanja karcinogenosti s eravaciklinom.

Xerava može imati potencijal za vrlo perzistentnu prisutnost u sedimentu slatkovodnih voda.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

manitol (E421)

natrijev hidroksid (za prilagodbu pH vrijednosti)

kloridna kiselina (za prilagodbu pH vrijednosti)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

## **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni nakon rekonstitucije u bočicama dokazana je tijekom jednog sata na temperaturi od 25 °C. Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni nakon razrjeđivanja dokazana je tijekom 72 sata na temperaturi 2 °C – 8 °C i 12 sati na 25 °C.

S mikrobiološkog stajališta lijek se mora primijeniti odmah. Ako se proizvod ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni prije njegove primjene odgovornost su korisnika i ne bi trebalo biti dulje od 72 sata na temperaturi 2 °C–8 °C, osim ako je način rekonstitucije/otapanja proveden u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Bočicu čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Staklena bočica od 10 ml, staklo tipa I, s čepom od butilne gume i aluminijskim poklopcem.

Veličina pakiranja: 1 bočica, 10 bočica i višestruko pakiranje s 12 (12 pakiranja po 1) bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

### Općenite mjere opreza

Bočica je namijenjena samo za jednu uporabu.

Potrebno je pridržavati se aseptične tehnike pri pripremi otopine za infuziju.

### ***Upute za rekonstituciju***

Sadržaj potrebnog broja bočica treba svaki rekonstituirati s 5 ml vode za injekcije ili s 5 ml otopine natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekcije, te pažljivo miješati dok se prašak potpuno ne otopi. Treba izbjegavati mućkanje i brze pokrete jer može doći do pjenjenja.

Rekonstituirani lijek Xerava treba biti prozirna, blijedožuta do narančasta otopina. Otopina se ne smije upotrebljavati ako su u njoj vidljive bilo kakve čestice ili ako je zamućena.

### ***Priprema otopine za infuziju***

Prije primjene rekonstituirana otopina mora se dodatno razrijediti s pomoću otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %). Izračunati volumen rekonstituirane otopine potrebno je dodati u vrećicu za infuziju s ciljanom koncentracijom od 0,3 mg/ml, unutar raspona od 0,2 do 0,6 mg/ml. Vidjeti primjer izračuna u Tablici 4.

Pažljivo preokrenite vrećicu kako biste promiješali otopinu.

**Tablica 4 Primjer izračuna za tjelesne težine od 40 kg do 200 kg<sup>1</sup>**

Tjelesna težina bolesnika (kg)	Ukupna doza (mg)	Broj bočica za rekonstituciju	Ukupni volumen koji je potrebno razrijediti (ml)	Preporučena veličina vrećice za infuziju
40	40	1	2	100 ml
60	60	1	3	250 ml
80	80	1	4	250 ml
100	100	1	5	250 ml
150	150	2	7.5	500 ml
200	200	2	10	500 ml

<sup>1</sup> Točnu dozu potrebno je izračunati na temelju tjelesne težine pojedinog bolesnika.

Za bolesnike tjelesne težine od  $\geq 40$  kg do 49 kg:

izračunajte potreban volumen rekonstituirane otopine na temelju tjelesne težine bolesnika i ubrizgajte u vrećicu za infuziju od 100 ml.

Za bolesnike tjelesne težine od 50 kg do 100 kg:

izračunajte potreban volumen rekonstituirane otopine na temelju tjelesne težine bolesnika i ubrizgajte u vrećicu za infuziju od 250 ml.

Za bolesnike tjelesne težine  $> 100$  kg:

izračunajte potreban volumen rekonstituirane otopine na temelju tjelesne težine bolesnika i ubrizgajte u vrećicu za infuziju od 500 ml.

### **Infuzija**

Prije primjene otopinu spremnu za uporabu treba vizualno pregledati da vidite sadrži li neke čestice. Rekonstituirane i razrijeđene otopine koje sadržavaju vidljive čestice ili koje izgledaju zamućeno treba baciti.

Nakon razrjeđivanja Xerava se primjenjuje intravenski tijekom približno jednog sata.

Rekonstituirana i razrijeđena otopina mora se primijeniti samo kao intravenska infuzija. Ne smije se primijeniti kao intravenski bolus.

Ako se ista intravenska linija upotrebljava za sekvencijsku infuziju nekoliko različitih lijekova, liniju je potrebno isprati prije i nakon infuzije otopinom natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9 %).

### Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Njemačka



**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/18/1312/003

EU/1/18/1312/004

EU/1/18/1312/005

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 20. rujna 2018.

Datum posljednje obnove odobrenja:

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Xerava 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

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

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Njemačka

Xerava 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat

primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA: 1 BOČICA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Xerava 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
eravaciklin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 50 mg eravaciklina,  
Nakon rekonstitucije 1 ml sadrži 10 mg eravaciklina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

manitol (E421), natrijev hidroksid, kloridna kiselina.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
1 bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
intravenska primjena nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Bočicu čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/18/1312/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA: VIŠESTRUKO PAKIRANJE, SADRŽI PLAVI OKVIR**

**1. NAZIV LIJEKA**

Xerava 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
eravaciklin

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 50 mg eravaciklina,  
Nakon rekonstitucije 1 ml sadrži 10 mg eravaciklina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

manitol (E421), natrijev hidroksid, kloridna kiselina.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
Višestruko pakiranje: 12 (12 x 1) bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
intravenska primjena nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Bočicu čuvati u unutarnjoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/18/1312/002

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**UNUTARNJA KUTIJA: VIŠESTRUKO PAKIRANJE, NE SADRŽI PLAVI OKVIR**

**1. NAZIV LIJEKA**

Xerava 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
eravaciklin

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 50 mg eravaciklina,  
Nakon rekonstitucije 1 ml sadrži 10 mg eravaciklina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

manitol (E421), natrijev hidroksid, kloridna kiselina.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

**Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju**

1 bočica. Dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
intravenska primjena nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Bočicu čuvati u kartonskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/18/1312/002

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NA BOČICI**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Xerava 50 mg prašak za koncentrat  
eravaciklin  
i.v. nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA: 1 BOČICA, 10 BOČICA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Xerava 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
eravaciklin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 100 mg eravaciklina,  
Nakon rekonstitucije 1 ml sadrži 20 mg eravaciklina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

manitol (E421), natrijev hidroksid, kloridna kiselina.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
1 bočica  
10 bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
intravenska primjena nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Bočicu čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/18/1312/003 1 bočica  
EU/1/18/1312/005 10 bočica

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA: VIŠESTRUKO PAKIRANJE, SADRŽI PLAVI OKVIR**

**1. NAZIV LIJEKA**

Xerava 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
eravaciklin

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 100 mg eravaciklina,  
Nakon rekonstitucije 1 ml sadrži 20 mg eravaciklina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

manitol (E421), natrijev hidroksid, kloridna kiselina.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
Višestruko pakiranje: 12 (12 x 1) bočica

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
intravenska primjena nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Bočicu čuvati u unutarnjoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.



**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/18/1312/004

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**UNUTARNJA KUTIJA: VIŠESTRUKO PAKIRANJE, NE SADRŽI PLAVI OKVIR**

**1. NAZIV LIJEKA**

Xerava 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju  
eravaciklin

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 100 mg eravaciklina,  
Nakon rekonstitucije 1 ml sadrži 20 mg eravaciklina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

manitol (E421), natrijev hidroksid, kloridna kiselina.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

**Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju**

1 bočica. Dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
intravenska primjena nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**Čuvati u hladnjaku.** Bočicu čuvati u kartonskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/18/1312/004

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NA BOČICI**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Xerava 100 mg prašak za koncentrat  
eravaciklin  
i.v. nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Xerava 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju eravaciklin

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Xerava i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Xerava
3. Kako ćete primati lijek Xerava
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Xerava
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Xerava i za što se koristi

##### Što je Xerava

Xerava je antibiotski lijek koji sadrži djelatnu tvar eravaciklin. Pripada skupini antibiotika koji se nazivaju „tetraciklini” koji djeluju blokiranjem rasta određenih zaraznih bakterija.

##### Za što se Xerava koristi

Xerava se upotrebljava za liječenje odraslih s kompliciranim infekcijama u trbušnoj šupljini.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Xerava

##### Ne smijete primati lijek Xerava:

- ako ste alergični na eravaciklin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste alergični na bilo koji tetraciklinski antibiotik (npr. minociklin i doksiciklin) jer možete biti alergični i na eravaciklin

##### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svojem liječniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite lijek Xerava ako ste zabrinuti zbog bilo čega navedenog u nastavku:

##### Anafilaktičke reakcije

Anafilaktičke (alergijske) reakcije prijavljene su s drugim tetraciklinskim antibioticima. One se mogu iznenada pojaviti i biti potencijalno opasne po život. **Hitno potražite liječničku pomoć** ako posumnjate da imate anafilaktičku reakciju dok primete lijek Xerava. Simptomi na koje trebate obratiti pažnju uključuju osip, oticanje lica, osjećaj ošamućenosti ili slabosti, stezanje u prsima, poteškoće s disanjem, ubrzane srčane otkucaje ili gubitak svijesti (pogledajte također dio 4.).

### Proljev

Obratite se svojem liječniku ili medicinskoj sestri ako patite od proljeva prije primanja lijeka Xerava. Ako proljev nastupi tijekom ili nakon liječenja, **odmah obavijestite svojeg liječnika**. Nemojte uzimati nikakve lijekove protiv proljeva bez savjetovanja s liječnikom (pogledajte također dio 4.).

### Reakcije na mjestu infuzije

Xerava se daje infuzijom (dripom) izravno u venu. **Obavijestite svojeg liječnika ili medicinsku sestru** ako tijekom ili nakon liječenja na mjestu infuzije primijetite bilo što od sljedećeg: crvenilo kože, osip, upalu, bol ili osjetljivost.

### Nove infekcije

Iako se lijek Xerava bori protiv određenih bakterija, druge bakterije i gljivice mogu nastaviti rasti. To se naziva „pretjeranim rastom” ili „superinfekcijom”. Vaš će Vas liječnik pratiti kako ne bi došlo do bilo kakvih novih infekcija ili će prekinuti liječenje lijekom Xerava i odrediti Vam drugo liječenje, ako bude potrebno.

### Pankreatitis

Snažna bol u trbuhu i leđima s vrućicom može biti znak upale gušterače. Obavijestite svojeg liječnika ili medicinsku sestru ako opazite bilo koju od tih nuspojava tijekom liječenja lijekom Xerava.

### Problemi s jetrom

Obavijestite svojeg liječnika ako imate problema s jetrom ili prekomjernu tjelesnu težinu, posebice ako već uzimate itraconazol (za liječenje gljivičnih infekcija), ritonavir ( za liječenje virusnih infekcija) ili klaritromicin (antibiotik) jer će Vas u tom slučaju liječnik pratiti kako bi otkrio eventualne nuspojave.

### **Djeca i adolescenti**

Ovaj se lijek ne smije upotrebljavati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer u tih populacija nije dostatno ispitan. Xerava se ne smije upotrebljavati u djece mlađe od osam godina jer može prouzročiti trajne učinke na njihove zube kao što je promjena boje.

### **Drugi lijekovi i Xerava**

Obavijestite svojeg liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, ako ste nedavno uzimali ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući rifampicin i klaritromicin (antibiotike), fenobarbital, karbamazepin i fenitoin (za liječenje epilepsije), gospinu travu (biljni pripravak za liječenje depresije i tjeskobe), itraconazol (za liječenje gljivičnih infekcija), ritonavir, atazanavir, lopinavir i sakvinavir (za liječenje virusnih infekcija) te ciklosporin (za supresiju imunskog sustava).

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate zatrudnjeti, obratite se svojem liječniku za savjet prije primjene ovog lijeka. Xerava se ne preporučuje za primjenu tijekom trudnoće jer može:

- prouzročiti trajne mrlje na zubima Vašeg nerođenog djeteta
- odgoditi prirodno stvaranje kostiju Vašeg nerođenog djeteta.

Nije poznato izlučuje li se Xerava u mlijeko. Dugoročna primjena drugih sličnih antibiotika u dojilja može prouzročiti trajne mrlje na zubima djeteta. Savjetujte se s liječnikom prije dojenja djeteta.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Xerava može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Nemojte voziti ni upravljati strojevima ako osjećate vrtoglavicu, omaglicu ili nesigurnost nakon primanja ovog lijeka.

### 3. Kako ćete primati lijek Xerava

Lijek Xerava dat će Vam liječnik ili medicinska sestra.

Preporučena doza za odrasle temelji se na tjelesnoj težini te iznosi 1 mg/kg svakih 12 sati. Vaš liječnik može povećati dozu (1,5 mg/kg svakih 12 sati) ako uzimate druge lijekove, uključujući rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenitoin ili gospinu travu.

Lijek će se primijeniti kapanjem izravno u venu (intravenski) tijekom približno jednog sata.

Ciklus liječenja obično traje 4 do 14 dana. Vaš će liječnik odlučiti koliko ćete dugo primati lijek.

#### Ako ste primili više lijeka Xerava nego što ste trebali

Lijek Xerava dat će Vam liječnik ili medicinska sestra u bolnici. Stoga nije vjerojatno da ćete primiti previše lijeka. Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako mislite da ste primili previše lijeka Xerava.

#### Ako propustite dozu lijeka Xerava

Lijek Xerava dat će Vam liječnik ili medicinska sestra u bolnici. Stoga nije vjerojatno da ćete propustiti dozu lijeka. Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako mislite da ste propustili dozu lijeka Xerava.

### 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Hitno potražite liječničku pomoć** ako sumnjate da imate anafilaktičku reakciju ili ako nastupi bilo koji simptom naveden u nastavku dok primete lijek Xerava:

- osip
- oticanje lica
- osjećaj ošamućenosti ili slabosti
- stezanje u prsima
- poteškoće s disanjem
- ubrzani otkucaji srca
- gubitak svijesti

Ako dobijete proljev tijekom ili nakon liječenja, **odmah obavijestite svojeg liječnika ili medicinsku sestru**. Nemojte uzimati nikakve lijekove protiv proljeva bez savjetovanja s liječnikom.

#### Ostale nuspojave uključuju:

**Česte** (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba):

- mučnina
- povraćanje
- upala i bol prouzročeni krvnim ugrušcima ne mjestu injekcije (tromboflebitis)
- upala vene koja uzrokuje bol i oticanje (flebitis)
- crvenilo ili oticanje na mjestu injekcije

**Manje česte** (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)

- proljev
- alergijske reakcije
- upala gušterače koja uzrokuje snažnu bol u trbuhu ili leđima (pankreatitis)



- osip
- omaglica
- glavobolja
- pojačano znojenje
- odstupanja u rezultatima testova jetrene funkcije.

Obavijestite svojeg liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od tih nuspojava.

#### Drugi tetraciklinski antibiotici

Druge nuspojave prijavljene su s drugim tetraciklinskim antibioticima, uključujući minociklin i doksiciklin. One uključuju osjetljivost na svjetlost, glavobolje, probleme s vidom ili odstupanja u rezultatima krvnih pretraga. Obavijestite svojeg liječnika ili medicinsku sestru ako opazite bilo koju od tih nuspojava tijekom primanja lijeka Xerava.

#### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

### **5. Kako čuvati lijek Xerava**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici na bočici i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Bočicu čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Nakon što se od praška napravi otopina i ona se razrijedi te je spremna za uporabu, treba se odmah primijeniti. U protivnom, može se čuvati na sobnoj temperaturi i upotrijebiti u roku od 12 sati.

Rekonstituirani lijek Xerava treba biti proziran, blijedožuta do narančasta otopina. Otopina se ne smije upotrebljavati ako se čini da sadrži bilo kakve čestice ili ako je zamućena.

### **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

#### **Što Xerava sadrži**

- Djelatna tvar je eravaciklin. Jedna bočica sadrži 50 mg eravaciklina.
- Ostali sastojci su manitol (E421), kloridna kiselina (za prilagodbu pH vrijednosti) i natrijev hidroksid (za prilagodbu pH vrijednosti).

#### **Kako Xerava izgleda i sadržaj pakiranja**

Lijek Xerava blijedožuti je do tamnožuti kolačić u staklenoj bočici od 10 ml. Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat) rekonstituira se u bočici s 5 ml vode za injekcije.

Rekonstituirana otopina se povuče iz bočice i doda u vrećicu za infuziju koja sadržava otopinu natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9 %).

Lijek Xerava dostupan je u pakiranjima od 1 bočice ili višestrukim pakiranjima koja sadrže 12 kutija, a svaka sadrži 1 bočicu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Njemačka

### Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

<b>Ireland</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>Slovenija</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Ísland</b> PAION Deutschland GmbH Sími: + 49 800 4453 4453	<b>Slovenská republika</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Italia</b> Mylan Italia S.r.l. Tel: + 39 02 612 46921	<b>Suomi/Finland</b> PAION Deutschland GmbH Puh/Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Κύπρος</b> PAION Deutschland GmbH Τηλ: + 49 800 4453 4453	<b>Sverige</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Latvija</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>United Kingdom (Northern Ireland)</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453

### **Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

---

### **Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:**

Važno: Prije propisivanja pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka.

Xerava se mora rekonstituirati vodom za injekcije i kasnije razrijediti otopinom natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9 %).

Xerava se ne smije miješati s drugim lijekovima. Ako se ista intravenska linija upotrebljava za sekvencijsku infuziju različitih lijekova, liniju je potrebno isprati prije i nakon infuzije otopinom natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9 %).

Dozu je potrebno izračunati na temelju tjelesne težine bolesnika; 1 mg/kg tjelesne težine.

#### ***Upute za rekonstituciju***

Potrebno je pridržavati se aseptične tehnike pri pripremi otopine za infuziju. Bočicu treba rekonstituirati s 5 ml vode za injekcije te pažljivo miješati dok se prašak potpuno ne otopi. Treba izbjegavati mučkanje i brze pokrete jer može doći do pjenjenja.

Rekonstituirani lijek Xerava treba biti prozirna, blijedožuta do narančasta otopina. Otopina se ne smije upotrebljavati ako su u njoj prisutne bilo kakve čestice ili ako je zamućena.

#### ***Priprema otopine za infuziju***

Prije primjene rekonstituirana otopina mora se dodatno razrijediti s pomoću otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %). Izračunati volumen rekonstituirane otopine potrebno je dodati u vrećicu za infuziju s ciljanom koncentracijom od 0,3 mg/ml, unutar raspona od 0,2 do 0,6 mg/ml. Vidjeti primjer izračuna u Tablici 1.

Pažljivo preokrenite vrećicu kako biste promiješali otopinu.

**Tablica 1 Primjer izračuna za tjelesne težine od 40 kg do 200 kg<sup>1</sup>**

Tjelesna težina bolesnika (kg)	Ukupna doza (mg)	Broj bočica za rekonstituciju	Ukupni volumen koji je potrebno razrijediti (ml)	Preporučena veličina vrećice za infuziju
40	40	1	4	100 ml
60	60	2	6	250 ml
80	80	2	8	250 ml
100	100	2	10	250 ml
150	150	3	15	500 ml
200	200	4	20	500 ml

<sup>1</sup> Točnu dozu potrebno je izračunati na temelju tjelesne težine pojedinog bolesnika.

Za bolesnike tjelesne težine od **≥ 40 kg do 49 kg**:

izračunajte potreban volumen rekonstituirane otopine na temelju tjelesne težine bolesnika i ubrizgajte u vrećicu za infuziju od 100 ml.

Za bolesnike tjelesne težine **od 50 kg do 100 kg**:

izračunajte potreban volumen rekonstituirane otopine na temelju tjelesne težine bolesnika i ubrizgajte u vrećicu za infuziju od 250 ml.

Za bolesnike tjelesne težine **> 100 kg**:

izračunajte potreban volumen rekonstituirane otopine na temelju tjelesne težine bolesnika i ubrizgajte u vrećicu za infuziju od 500 ml.

### **Infuzija**

Prije primjene otopinu za infuziju vizualno pregledajte da vidite sadrži li neke čestice.

Rekonstituirane i razrijeđene otopine koje sadržavaju vidljive čestice ili koje izgledaju zamućeno treba baciti.

Nakon razrijeđivanja Xerava se primjenjuje intravenski tijekom približno jednog sata. Preporučeni režim doziranja lijeka Xerava iznosi 1 mg/kg svakih 12 sati tijekom 4 do 14 dana.

Rekonstituirana i razrijeđena otopina mora se primijeniti samo kao intravenska infuzija. Ne smije se primijeniti kao intravenski bolus.

Samo za jednu uporabu. Svu neupotrijebljenu otopinu treba baciti.

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Xerava 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju eravaciklin

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Xerava i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Xerava
3. Kako ćete primati lijek Xerava
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Xerava
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Xerava i za što se koristi

##### Što je Xerava

Xerava je antibiotski lijek koji sadrži djelatnu tvar eravaciklin. Pripada skupini antibiotika koji se nazivaju „tetraciklini” koji djeluju blokiranjem rasta određenih zaraznih bakterija.

##### Za što se Xerava koristi

Xerava se upotrebljava za liječenje odraslih s kompliciranim infekcijama u trbušnoj šupljini.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Xerava

##### Ne smijete primati lijek Xerava:

- ako ste alergični na eravaciklin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste alergični na bilo koji tetraciklinski antibiotik (npr. minociklin i doksiciklin) jer možete biti alergični i na eravaciklin

##### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svojem liječniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite lijek Xerava ako ste zabrinuti zbog bilo čega navedenog u nastavku:

##### Anafilaktičke reakcije

Anafilaktičke (alergijske) reakcije prijavljene su s drugim tetraciklinskim antibioticima. One se mogu iznenada pojaviti i biti potencijalno opasne po život. **Hitno potražite liječničku pomoć** ako posumnjate da imate anafilaktičku reakciju dok primete lijek Xerava. Simptomi na koje trebate obratiti pažnju uključuju osip, oticanje lica, osjećaj ošamućenosti ili slabosti, stezanje u prsima, poteškoće s disanjem, ubrzane srčane otkucaje ili gubitak svijesti (pogledajte također dio 4.).

### Proljev

Obratite se svojem liječniku ili medicinskoj sestri ako patite od proljeva prije primanja lijeka Xerava. Ako proljev nastupi tijekom ili nakon liječenja, **odmah obavijestite svojeg liječnika**. Nemojte uzimati nikakve lijekove protiv proljeva bez savjetovanja s liječnikom (pogledajte također dio 4.).

### Reakcije na mjestu infuzije

Xerava se daje infuzijom (dripom) izravno u venu. **Obavijestite svojeg liječnika ili medicinsku sestru** ako tijekom ili nakon liječenja na mjestu infuzije primijetite bilo što od sljedećeg: crvenilo kože, osip, upalu, bol ili osjetljivost.

### Nove infekcije

Iako se lijek Xerava bori protiv određenih bakterija, druge bakterije i gljivice mogu nastaviti rasti. To se naziva „pretjeranim rastom” ili „superinfekcijom”. Vaš će Vas liječnik pratiti kako ne bi došlo do bilo kakvih novih infekcija ili će prekinuti liječenje lijekom Xerava i odrediti Vam drugo liječenje, ako bude potrebno.

### Pankreatitis

Snažna bol u trbuhu i leđima s vrućicom može biti znak upale gušterače. Obavijestite svojeg liječnika ili medicinsku sestru ako opazite bilo koju od tih nuspojava tijekom liječenja lijekom Xerava.

### Problemi s jetrom

Obavijestite svojeg liječnika ako imate problema s jetrom ili prekomjernu tjelesnu težinu, posebice ako već uzimate itraconazol (za liječenje gljivičnih infekcija), ritonavir (za liječenje virusnih infekcija) ili klaritromicin (antibiotik) jer će Vas u tom slučaju liječnik pratiti kako bi otkrio eventualne nuspojave.

### **Djeca i adolescenti**

Ovaj se lijek ne smije upotrebljavati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer u tih populacija nije dostatno ispitan. Xerava se ne smije upotrebljavati u djece mlađe od osam godina jer može prouzročiti trajne učinke na njihove zube kao što je promjena boje.

### **Drugi lijekovi i Xerava**

Obavijestite svojeg liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, ako ste nedavno uzimali ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući rifampicin i klaritromicin (antibiotike), fenobarbital, karbamazepin i fenitoin (za liječenje epilepsije), gospinu travu (biljni pripravak za liječenje depresije i tjeskobe), itraconazol (za liječenje gljivičnih infekcija), ritonavir, atazanavir, lopinavir i sakvinavir (za liječenje virusnih infekcija) te ciklosporin (za supresiju imunskog sustava).

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate zatrudnjeti, obratite se svojem liječniku za savjet prije primjene ovog lijeka. Xerava se ne preporučuje za primjenu tijekom trudnoće jer može:

- prouzročiti trajne mrlje na zubima Vašeg nerođenog djeteta
- odgoditi prirodno stvaranje kostiju Vašeg nerođenog djeteta.

Nije poznato izlučuje li se Xerava u mlijeko. Dugoročna primjena drugih sličnih antibiotika u dojilja može prouzročiti trajne mrlje na zubima djeteta. Savjetujte se s liječnikom prije dojenja djeteta.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Xerava može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Nemojte voziti ni upravljati strojevima ako osjećate vrtoglavicu, omaglicu ili nesigurnost nakon primanja ovog lijeka.

### 3. Kako ćete primati lijek Xerava

Lijek Xerava dat će Vam liječnik ili medicinska sestra.

Preporučena doza za odrasle temelji se na tjelesnoj težini te iznosi 1 mg/kg svakih 12 sati. Vaš liječnik može povećati dozu (1,5 mg/kg svakih 12 sati) ako uzimate druge lijekove, uključujući rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenitoin ili gospinu travu.

Lijek će se primijeniti kapanjem izravno u venu (intravenski) tijekom približno jednog sata.

Ciklus liječenja obično traje 4 do 14 dana. Vaš će liječnik odlučiti koliko ćete dugo primati lijek.

#### Ako ste primili više lijeka Xerava nego što ste trebali

Lijek Xerava dat će Vam liječnik ili medicinska sestra u bolnici. Stoga nije vjerojatno da ćete primiti previše lijeka. Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako mislite da ste primili previše lijeka Xerava.

#### Ako propustite dozu lijeka Xerava

Lijek Xerava dat će Vam liječnik ili medicinska sestra u bolnici. Stoga nije vjerojatno da ćete propustiti dozu lijeka. Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako mislite da ste propustili dozu lijeka Xerava.

### 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Hitno potražite liječničku pomoć** ako sumnjate da imate anafilaktičku reakciju ili ako nastupi bilo koji simptom naveden u nastavku dok primete lijek Xerava:

- osip
- oticanje lica
- osjećaj ošamućenosti ili slabosti
- stezanje u prsima
- poteškoće s disanjem
- ubrzani otkucaji srca
- gubitak svijesti

Ako dobijete proljev tijekom ili nakon liječenja, **odmah obavijestite svojeg liječnika ili medicinsku sestru**. Nemojte uzimati nikakve lijekove protiv proljeva bez savjetovanja s liječnikom.

#### Ostale nuspojave uključuju:

**Česte** (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba):

- mučnina
- povraćanje
- upala i bol prouzročeni krvnim ugrušcima ne mjestu injekcije (tromboflebitis)
- upala vene koja uzrokuje bol i oticanje (flebitis)
- crvenilo ili oticanje na mjestu injekcije

**Manje česte** (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)

- proljev
- alergijske reakcije
- upala gušterače koja uzrokuje snažnu bol u trbuhu ili leđima (pankreatitis)

- osip
- omaglica
- glavobolja
- pojačano znojenje
- odstupanja u rezultatima testova jetrene funkcije.

Obavijestite svojeg liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od tih nuspojava.

#### Drugi tetraciklinski antibiotici

Druge nuspojave prijavljene su s drugim tetraciklinskim antibioticima, uključujući minociklin i doksiciklin. One uključuju osjetljivost na svjetlost, glavobolje, probleme s vidom ili odstupanja u rezultatima krvnih pretraga. Obavijestite svojeg liječnika ili medicinsku sestru ako opazite bilo koju od tih nuspojava tijekom primanja lijeka Xerava.

#### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

### **5. Kako čuvati lijek Xerava**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici na bočici i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Bočicu čuvati u kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Nakon što se od praška napravi otopina i ona se razrijedi te je spremna za uporabu, treba se odmah primijeniti. U protivnom, može se čuvati na sobnoj temperaturi i upotrijebiti u roku od 12 sati.

Rekonstituirani lijek Xerava treba biti proziran, blijedožuta do narančasta otopina. Otopina se ne smije upotrebljavati ako se čini da sadrži bilo kakve čestice ili ako je zamućena.

### **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

#### **Što Xerava sadrži**

- Djelatna tvar je eravaciklin. Jedna bočica sadrži 100 mg eravaciklina.
- Ostali sastojci su manitol (E421), kloridna kiselina (za prilagodbu pH vrijednosti) i natrijev hidroksid (za prilagodbu pH vrijednosti).

#### **Kako Xerava izgleda i sadržaj pakiranja**

Lijek Xerava blijedožuti je do tamnožuti kolačić u staklenoj bočici od 10 ml. Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat) rekonstituira se u bočici s 5 ml vode za injekcije ili s 5 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekcije. Rekonstituirana otopina se povuče iz bočice i doda u vrećicu za infuziju koja sadržava otopinu natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9 %).

Lijek Xerava dostupan je u pakiranjima od 1 bočice, 10 bočica ili višestrukim pakiranjima koja sadrže 12 kutija, a svaka sadrži 1 bočicu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.



## Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Njemačka

### Proizvođač

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

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

<b>France</b> Viatrix Santé Tél: +33 4 37 25 75 00	<b>Portugal</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Hrvatska</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>România</b> BGP Products SRL Tel: +40 372 579 000
<b>Ireland</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>Slovenija</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Ísland</b> PAION Deutschland GmbH Sími: + 49 800 4453 4453	<b>Slovenská republika</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Italia</b> Mylan Italia S.r.l. Tel: + 39 02 612 46921	<b>Suomi/Finland</b> PAION Deutschland GmbH Puh/Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Κύπρος</b> PAION Deutschland GmbH Τηλ: + 49 800 4453 4453	<b>Sverige</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
<b>Latvija</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	<b>United Kingdom (Northern Ireland)</b> PAION Deutschland GmbH Tel: + 49 800 4453 4453

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

**Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:**

Važno: Prije propisivanja pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka.

Xerava se mora rekonstituirati vodom za injekcije ili s otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekcije i kasnije razrijediti otopinom natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9 %).

Xerava se ne smije miješati s drugim lijekovima. Ako se ista intravenska linija upotrebljava za sekvencijsku infuziju različitih lijekova, liniju je potrebno isprati prije i nakon infuzije otopinom natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9 %).

Dozu je potrebno izračunati na temelju tjelesne težine bolesnika; 1 mg/kg tjelesne težine.

**Upute za rekonstituciju**

Potrebno je pridržavati se aseptične tehnike pri pripremi otopine za infuziju. Bočicu treba rekonstituirati s 5 ml vode za injekcije ili s 5 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekcije te pažljivo miješati dok se prašak potpuno ne otopi. Treba izbjegavati mućkanje i brze pokrete jer može doći do pjenjenja.

Rekonstituirani lijek Xerava treba biti prozirna, blijedožuta do narančasta otopina. Otopina se ne smije upotrebljavati ako su u njoj prisutne bilo kakve čestice ili ako je zamućena.

### ***Priprema otopine za infuziju***

Prije primjene rekonstituirana otopina mora se dodatno razrijediti s pomoću otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %). Izračunati volumen rekonstituirane otopine potrebno je dodati u vrećicu za infuziju s ciljanom koncentracijom od 0,3 mg/ml, unutar raspona od 0,2 do 0,6 mg/ml. Vidjeti primjer izračuna u Tablici 1.

Pažljivo preokrenite vrećicu kako biste promiješali otopinu.

**Tablica 1**      **Primjer izračuna za tjelesne težine od 40 kg do 200 kg<sup>1</sup>**

<b>Tjelesna težina bolesnika (kg)</b>	<b>Ukupna doza (mg)</b>	<b>Broj bočica za rekonstituciju</b>	<b>Ukupni volumen koji je potrebno razrijediti (ml)</b>	<b>Preporučena veličina vrećice za infuziju</b>
40	40	1	2	100 ml
60	60	1	3	250 ml
80	80	1	4	250 ml
100	100	1	5	250 ml
150	150	2	7.5	500 ml
200	200	2	10	500 ml

<sup>1</sup> Točnu dozu potrebno je izračunati na temelju tjelesne težine pojedinog bolesnika.

Za bolesnike tjelesne težine od **≥ 40 kg do 49 kg**:

izračunajte potreban volumen rekonstituirane otopine na temelju tjelesne težine bolesnika i ubrizgajte u vrećicu za infuziju od 100 ml.

Za bolesnike tjelesne težine **od 50 kg do 100 kg**:

izračunajte potreban volumen rekonstituirane otopine na temelju tjelesne težine bolesnika i ubrizgajte u vrećicu za infuziju od 250 ml.

Za bolesnike tjelesne težine **> 100 kg**:

izračunajte potreban volumen rekonstituirane otopine na temelju tjelesne težine bolesnika i ubrizgajte u vrećicu za infuziju od 500 ml.

### ***Infuzija***

Prije primjene otopinu za infuziju vizualno pregledajte da vidite sadrži li neke čestice.

Rekonstituirane i razrijeđene otopine koje sadržavaju vidljive čestice ili koje izgledaju zamućeno treba baciti.

Nakon razrjeđivanja Xerava se primjenjuje intravenski tijekom približno jednog sata. Preporučeni režim doziranja lijeka Xerava iznosi 1 mg/kg svakih 12 sati tijekom 4 do 14 dana.

Rekonstituirana i razrijeđena otopina mora se primijeniti samo kao intravenska infuzija. Ne smije se primijeniti kao intravenski bolus.

Samo za jednu uporabu. Svu neupotrijebljenu otopinu treba baciti.