I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xerava 50 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 50 mg eravaciklīna *(eravacycline)*.

Pēc sagatavošanas katrs ml satur 10 mg eravaciklīna.
Pēc turpmākas atšķaidīšanas 1 ml satur 0,3 mg eravaciklīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrāta pagatavošanai).

Blāvi līdz tumši dzeltena apaļas formas masa.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Xerava ir paredzētas komplicētu vēdera dobuma infekciju (*cIAI — complicated intra-abdominal infections*) ārstēšanai pieaugušajiem (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Ir jāievēro oficiālie norādījumi par antibakteriālu līdzekļu atbilstošu lietošanu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva ir 1 mg eravaciklīna/kg ķermeņa masas reizi 12 stundās no 4 līdz 14 dienām.

Spēcīgi CYP3A4 aktivatori
Pacientiem, kuri vienlaikus saņem spēcīgus CYP3A4 aktivatorus, ieteicamā deva ir 1,5 mg eravaciklīna/kg ķermeņa masas reizi 12 stundās no 4 līdz 14 dienām (skatīt 4.4. un 4.5 apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadi)
Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi
Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vai pacientiem, kuriem veic hemodialīzi, deva nav jāpielāgo. Eravaciklīnu var lietot, neņemot vērā hemodialīzes laiku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi
Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 4.4., 4.5., un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija
Xerava drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami. *Xerava* nedrīkst lietot bērniem vecumā līdz 8 gadiem zobu krāsas izmaiņu dēļ (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Xerava ievada tikai intravenozas infūzijas veidā aptuveni 1 stundas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
Paaugstināta jutība pret tetraciklīnu grupas antibiotikām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Anafilaktiskas reakcijas

Ir iespējamas smagas un dažkārt arī letālas paaugstinātas jutības reakcijas, un par tām ir ziņots, lietojot citas tetraciklīnu grupas antibiotikas (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja rodas paaugstinātas jutības reakcijas, nekavējoties jāpārtrauc ārstēšana ar eravaciklīnu un jāuzsāk pienācīgi neatliekamās palīdzības pasākumi.

Ar *Clostridioides difficile* saistīta caureja

Lietojot gandrīz visas antibiotikas, ir ziņots par ar antibiotikām saistītu kolītu un pseidomembranozo kolītu, un tā smaguma pakāpe var būt no vieglas līdz bīstamai dzīvībai. Ir svarīgi apsvērt šo diagnozi pacientiem, kam ārstēšanas ar eravaciklīnu laikā vai pēc tās ir caureja (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šādos gadījumos jāapsver eravaciklīna lietošanas pārtraukšana un atbalsta pasākumu izmantošana, pielietojot arī specifisku ārstēšanu attiecībā uz *Clostridioides difficile*. Nedrīkst lietot zāles, kas kavē peristaltiku.

Reakcijas infūzijas vietā

Eravaciklīnu ievada intravenozas infūzijas veidā aptuveni 1 stundas laikā, lai pēc iespējas mazinātu reakciju infūzijas vietā risku. Klīniskajos pētījumos, intravenozi ievadot eravaciklīnu, tika novērota eritēma, sāpes/jutīgums, flebīts un tromboflebīts infūzijas vietā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Smagu reakciju gadījumā eravaciklīna lietošana jāpārtrauc, līdz ir noteikta jauna intravenozas piekļuves vieta. Papildu pasākumi, lai novērstu reakcijas infūzijas vietā un mazinātu to smaguma pakāpi, ietver eravaciklīna infūzijas ātruma un/vai koncentrācijas samazināšanu.

Nejutīgi mikroorganismi

Ilgstoša lietošana var izraisīt pārlieku lielu nejutīgo mikroorganismu, tostarp sēnīšu, augšanu. Ja ārstēšanas laikā sākas superinfekcija, var būt jāpārtrauc terapija. Jāveic citi pienācīgi pasākumi un jāapsver alternatīva ārstēšana ar antibakteriāliem līdzekļiem atbilstīgi esošajām ārstēšanas vadlīnijām.

Pankreatīts

Lietojot eravaciklīnu, ir ziņots par pankreatītu — dažos gadījumos tas ir bijis smags (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja ir aizdomas par pankreatītu, eravaciklīna lietošana jāpārtrauc.

Pediatriskā populācija

Xerava nedrīkst lietot zobu attīstības laikā (grūtniecības 2. un 3. trimestrī, kā arī bērniem līdz 8 gadu vecumam), jo tas var izraisīt neatgriezeniskas zobu krāsas izmaiņas (dzelteni-pelēki-brūni) (skatīt 4.2. un 4.6. apakšpunktu).

Vienlaicīga spēcīgu CYP3A4 aktivatoru lietošana

Ir paredzams, ka zāles, kas aktivizē CYP3A4, palielinās eravaciklīna metabolisma ātrumu un apjomu. CYP3A4 aktivatori iedarbojas atkarībā no laika, un var būt nepieciešamas vismaz 2 nedēļas, lai pēc ievadīšanas to iedarbība sasniegtu maksimālo līmeni. Attiecīgi, pārtraucot CYP3A4 lietošanu, var būt vajadzīgas vismaz 2 nedēļas, lai to aktivizējošā iedarbība samazinātos. Ir paredzams, ka vienlaicīga spēcīgu CYP3A4 aktivatoru (piemēram, fenobarbitāla, rifampicīna, karbamazepīna, fenitoīna, asinszāles) lietošana samazinās eravaciklīna iedarbību (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem

Iedarbība var palielināties pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (Čailda-Pjū (*Child-Pugh*) klasifikācijas C grupa). Tāpēc šādi pacienti jāuzrauga, lai noteiktu, vai nerodas nevēlamas blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu); tas jo īpaši jādara gadījumos, ja šiem pacientiem ir aptaukošanās un/vai viņi saņem spēcīgus CYP3A inhibitorus, kad iedarbība var vēl vairāk palielināties (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu). Šādos gadījumos nav iespējams sniegt ieteikumus par devām.

Klīnisko datu ierobežojumi

cIAI klīniskajos pētījumos nepiedalījās pacienti ar novājinātu imunitāti, vairumam pacientu (80 %) *APACHE II* skalas rādītājs sākumā bija < 10; 5,4 % pacientu sākotnēji bija vienlaicīga bakterēmija, un 34 % pacientu bija komplicēts apendicīts.

Koagulopātija
Eravaciklīns var pagarināt gan protrombīna laiku (PT), gan aktivētā parciālā tromboplastīna laiku (APTT). Turklāt, lietojot eravaciklīnu, ir ziņots par hipofibrinogenēmiju. Tādēļ pirms ārstēšanas ar eravaciklīnu uzsākšanas un ārstēšanas laikā regulāri jāuzrauga asins koagulācijas parametri, piemēram, PT vai jāveic cits piemērots antikoagulācijas tests, tostarp fibrinogēna līmeņa noteikšana asinīs.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Iespēja, ka citas zāles ietekmēs eravaciklīna farmakokinētiku

Spēcīga CYP3A4/3A5 aktivatora rifampicīna vienlaicīga ievadīšana mainīja eravaciklīna farmakokinētiku, samazinot iedarbību par aptuveni 32 % un palielinot klīrensu par aptuveni 54 %. Eravaciklīna deva ir jāpalielina par aptuveni 50 % (1,5 mg/kg intravenozi ik12h), kad tas tiek ievadīts kopā ar rifampicīnu vai citiem spēcīgiem CYP3A aktivatoriem, piemēram, fenobarbitālu, karbamazepīnu, fenitoīnu un asinszāli (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Spēcīga CYP3A inhibitora itrakonazola vienlaicīga ievadīšana mainīja eravaciklīna farmakokinētiku, palielinot C_{max} par aptuveni 5 % un AUC_{0-24} par aptuveni 23 %, kā arī samazinot klīrensu. Lielāka iedarbība, visticamāk, nebūs klīniski nozīmīga, un tāpēc deva nav jāpielāgo, ievadot eravaciklīnu vienlaikus ar CYP3A inhibitoriem. Tomēr pacienti, kuri saņem spēcīgus CYP3A inhibitorus (piemēram, ritonavīru, itrakonazolu, klaritromicīnu) un kuriem ir tādu faktoru kombinācija, kas var palielināt iedarbību, piemēram, smagi aknu darbības traucējumi un/vai aptaukošanās, ir jāuzrauga, lai noteiktu, vai nerodas nevēlamas blakusparādības (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

In vitro izpēte liecina, ka eravaciklīns ir transportvielu P-gp, OATP1B1 un OATP1B3 substrāts. Nevar izslēgt iespēju, ka notiks zāļu mijiedarbība *in vivo*, un vienlaicīga eravaciklīna un citu zāļu, kas inhibē šīs transportvielas (piemēram, OATP1B1/3 inhibitori, atazanavīrs, ciklosporīns, lopinavīrs un sakvinavīrs), lietošana var palielināt eravaciklīna koncentrāciju plazmā.

Iespēja, ka eravaciklīns ietekmēs citu zāļu farmakokinētiku

In vitro eravaciklīns un tā metabolīti nav *CYP* enzīmu vai transportproteīnu inhibitori vai aktivatori (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tāpēc mijiedarbība ar zālēm, kas ir šo enzīmu vai transportvielu substrāti, ir maz ticama.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par eravaciklīna lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par reproduktīvu toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms.

Līdzīgi kā citas tetraciklīnu grupas antibiotikas, eravaciklīns var izraisīt neatgriezeniskus zobu bojājumus (krāsas maiņu un emaljas bojājumus) un kavēt osifikācijas procesus auglim, kas pakļauts eravaciklīna iedarbībai *in utero* 2. un 3. trimestra laikā, jo tas uzkrājas audos ar lielu kalcija apriti un veidojas kalcija helāta kompleksi (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu). *Xerava* nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ ārstēšana ar eravaciklīnu nav nepieciešama.

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāizsargājas no grūtniecības iestāšanās, kamēr viņas lieto eravaciklīnu.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai eravaciklīns un tā metabolīti izdalās mātes pienā. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka eravaciklīns un tā metabolīti izdalās mātītes pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Citu tetraciklīnu ilgstošas lietošanas rezultātā krūts barošanas laikā zīdainis var absorbēt lielu daudzumu zāļu; šāda lietošana netiek ieteikta zobu krāsas izmaiņu un ar krūti barotu zīdaiņu osifikācijas procesu kavējuma riska dēļ.

Lēmums pārtraukt/turpināt barošanu ar krūti vai pārtraukt/turpināt *Xerava* terapiju jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Dati par eravaciklīna ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Eravaciklīns neietekmēja žurku tēviņu pārošanos un fertilitāti, kad zāļu iedarbība bija klīniski nozīmīga (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Eravaciklīns maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc eravaciklīna ievadīšanas var būt reibonis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības pacientiem ar *cIAI,* kuri saņēma eravaciklīnu (n = 576), bija slikta dūša (3,0 %), vemšana, flebīts infūzijas vietā (katra 1,9 % gadījumu), flebīts (1,4 %), tromboze infūzijas vietā (0,9 %), caureja (0,7 %), eritēma asinsvada punkcijas vietā (0,5 %), hiperhidroze, tromboflebīts, hipoestēzija infūzijas vietā un galvassāpes (katra 0,3 % gadījumu), un parasti šīs blakusparādības bija vieglas līdz vidēji smagas.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulā ir norādītas nevēlamās blakusparādības, kas tika noteiktas, lietojot eravaciklīnu. Nevēlamās blakusparādības ir klasificētas atbilstoši *MedDRA* orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Sastopamības biežums ir noteikts šādi: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (no ≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (no ≥ 1/1000 līdz < 1/100), reti (no ≥ 1/10 000 līdz < 1/1000), ļoti reti (< 1/10 000). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to smaguma pakāpes samazinājuma secībā.

1. tabula. Eravaciklīna nevēlamo blakusparādību saraksts klīniskajos pētījumos tabulas veidā

Orgānu sistēmu klasifikācija	Bieži	Retāk
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Hipofibrinogenēmija Paaugstināta starptautiskā normalizētā attiecība (INR) Pagarināts aktivētā parciālā tromboplastīna laiks (APTT) Pagarināts protrombīna laiks (PT)	
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība
Nervu sistēmas traucējumi		Reibonis Galvassāpes
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Tromboflebīts[a] Flebīts[b]	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša Vemšana	Pankreatīts Caureja
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Paaugstināts aspartātaminotransferāzes (ASAT) līmenis Paaugstināts alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmenis Hiperbilirubinēmija
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi Hiperhidroze
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Reakcija infūzijas vietā[c]	

a. Tromboflebīts ietver ieteiktos terminus tromboflebīts un tromboze infūzijas vietā.
b. Flebīts ietver ieteiktos terminus flebīts, flebīts infūzijas vietā, virspusējs flebīts un flebīts injekcijas vietā.
c. Reakcija infūzijas vietā ietver ieteiktos terminus eritēma infūzijas vietā, hipoestēzija infūzijas vietā, eritēma asinsvada punkcijas vietā un sāpes asinsvada punkcijas vietā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Reakcijas infūzijas vietā
Ir ziņots, ka pacientiem, kurus ārstēja ar eravaciklīnu, bija vieglas līdz vidēji smagas reakcijas infūzijas vietā, tostarp sāpes vai diskomforts, eritēma un pietūkums vai iekaisums injekcijas vietā, kā arī virspusējs tromboflebīts un/vai flebīts. Reakcijas infūzijas vietā var novērst, samazinot eravaciklīna infūzijas koncentrāciju vai ātrumu.

Tetraciklīnu grupas zāļu ietekme
Tetraciklīnu grupas zāļu nevēlamās blakusparādības ietver fotosensitivitāti, *pseudotumor cerebri* un antianabolisku iedarbību, kas ir palielinājusi urīnvielas slāpekļa līmeni asinīs un izraisījusi azotēmiju, acidozi un hiperfosfatēmiju.

Caureja
Antibiotiku grupas nevēlamās blakusparādības ietver pseidomembranozo kolītu un nejutīgu organismu, tostarp sēnīšu, pastiprinātu augšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos ar ārstēšanu saistīta caureja radās 0,7 % pacientu; visi caurejas gadījumi bija viegli.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju .

4.9. Pārdozēšana

Pētījumos, kur veseliem brīvprātīgajiem ievadīja līdz 3 mg/kg eravaciklīna, tika novērots, ka par ieteicamo devu lielākas devas biežāk izraisa sliktu dūšu un vemšanu.

Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, *Xerava* lietošana ir jāpārtrauc un pacients ir jānovēro, lai konstatētu, vai nerodas nevēlamas blakusparādības.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie antibakteriālie līdzekļi, tetraciklīni, ATĶ kods: J01AA13.

Darbības mehānisms

Eravaciklīna darbības mehānisms ietver baktēriju proteīnu sintēzes pārtraukšanu, sasaistoties ar 30S ribosomu apakšvienībām, novēršot aminoskābju atlikumu iekļūšanu garajās peptīdu ķēdēs.

C-7 un C-9 aizstājēji eravaciklīnā nav sastopami nevienā dabīgā vai pussintētiskā tetraciklīnā, un aizstāšanas modelis nodrošina mikrobioloģiskās īpašības, tostarp *in vitro* iedarbīgumu pret grampozitīviem un gramnegatīviem celmiem, kam ir rezistences pret tetraciklīniem mehānisms(-i) (piemēram, tet(A), tet(B) un tet(K) mediēta novade; ribosomālā aizsardzība, kā iekodēts ar tet(M) un tet(Q)). Eravaciklīns nav substrāts *Staphylococcus aureus* MepA sūknim, kas ir aprakstīts kā tigeciklīna rezistences mehānisms. Eravaciklīnu neietekmē arī aminoglikozīdus inaktivējošie vai modificējošie enzīmi.

Rezistences mehānisms

Rezistence pret eravaciklīnu ir novērota *Enterococcus* baktērijām ar mutācijām rpsJ. Nepastāv mērķa specifiska krusteniskā rezistence starp eravaciklīnu un citām antibiotiku grupām, piemēram, hinoloniem, penicilīniem, cefalosporīniem un karbapenēmiem.

Citi bakteriālās rezistences mehānismi, kas varētu ietekmēt eravaciklīnu, ir saistīti ar palielinātu, raksturīgu, nespecifisku daudzzāļu rezistences (DZR) novadi.

Jutības pārbaudes robežkoncentrācijas

Minimālās inhibīcijas koncentrācijas (MIK) robežvērtības, kuras Eiropas Antimikrobiālās uzņēmības testēšanas komiteja (*EUCAST*) ir noteikusi eravaciklīnam, ir šādas:

2. tabula. Eravaciklīna minimālās inhibīcijas koncentrācijas robežvērtības dažādiem patogēniem

Patogēns	MIK robežkoncentrācijas (µg/ml)	
	Jutīgs (S ≤)	Rezistents (R >)
Escherichia coli	0,5	0,5
Staphylococcus aureus	0,25	0,25
Enterococcus spp.	0,125	0,125
Viridans *Streptococcus spp.*	0,125	0,125

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Ir pierādīts, ka laukums zem plazmas koncentrācijas-laika līknes (*AUC*), ko dala ar eravaciklīna minimālo inhibīcijas koncentrāciju (MIK), ir labākais *in vitro* efektivitātes rādītājs, izmantojot līdzsvara koncentrācijas iedarbību uz cilvēkiem hemostatā, ko apstiprina *in vivo* ar dzīvnieku infekcijas modeļiem.

Klīniskā efektivitāte pret noteiktiem patogēniem

Klīniskajos pētījumos ir pierādīta efektivitāte pret *cIAI* norādītajiem patogēniem, kas bija jutīgi pret eravaciklīnu *in vitro:*

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

Antibakteriāla iedarbība pret citiem būtiskiem patogēniem

In vitro dati liecina, ka turpmāk norādītais patogēns ir nejutīgs pret eravaciklīnu:
- *Pseudomonas aeruginosa*

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par *Xerava* vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās, kam ir *cIAI* (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Eravaciklīns tiek ievadīts intravenozi, un tāpēc tā biopieejamība ir 100 %.

Vidējie eravaciklīna farmakokinētiskie parametri pēc vienas un vairākām 1 mg/kg intravenozām infūzijām (60 minūtes) veseliem pieaugušajiem reizi 12 stundās ir norādīti 3. tabulā.

3. tabula. Vidējie (%CV) eravaciklīna farmakokinētiskie parametri plazmā pēc vienas un daudzkārtēju devu intravenozām infūzijām veseliem pieaugušajiem

Eravaciklīna deva		FK parametri Vidējā aritmētiskā vērtība (%CV)			
		C_{max} (ng/ml)	t_{max}[a] (h)	AUC_{0-12}[b] (ng*h/ml)	$t_{1/2}$ (h)
1,0 mg/kg intravenozi reizi 12 stundās (n = 6)	1. diena	2125 (15)	1,0 (1,0-1,0)	4305 (14)	9 (21)
	10. diena	1825 (16)	1,0 (1,0-1,0)	6309 (15)	39 (32)

[a] Atbilst vidējam (diapazonam)

[b] AUC 1. dienā = AUC $_{0-12}$ pēc pirmās devas un AUC 10. dienā = līdzsvara koncentrācijā AUC_{0-12}

Izkliede

Eravaciklīna *in vitro* saistīšanās ar cilvēka plazmas proteīniem pieaug, palielinoties koncentrācijai — saistīšanās proporcija pie 0,1, 1 un 10 µg/ml devas attiecīgi ir 79 %, 86 % un 90 % (saistīti). Vidējais (%CV) izkliedes tilpums līdzsvara koncentrācijā veseliem normāliem brīvprātīgajiem pēc 1 mg/kg devas ievadīšanas reizi 12 stundās ir aptuveni 321 l (6,35), kas ir vairāk nekā kopējais šķidruma daudzums organismā.

Biotransformācija

Neizmainīts eravaciklīns ir galvenā ar zālēm saistītā viela cilvēka plazmā un urīnā. Eravaciklīnu galvenokārt metabolizē CYP3A4 un FMO mediētas pirolidīna gredzena oksidācijas ceļā, iegūstot TP-6208, kā arī ķīmiskās epimerizācijas ceļā pie C-4, iegūstot TP-498. Papildu mazākas nozīmes metabolīti veidojas glikuronidācijas, oksidācijas un hidrolīzes ceļā. TP-6208 un TP-498 netiek uzskatīti par farmakoloģiski aktīviem.

Eravaciklīns ir transportvielu P-gp, OATP1B1 un OATP1B3, bet ne BCRP substrāts.

Eliminācija

Eravaciklīns tiek izvadīts ar urīnu un fēcēm. Pēc vienas 60 mg^{14} C-eravciklīna devas intravenozas ievadīšanas nieru klīrensa, kā arī žults un tiešā zarnu ekskrēcijas ceļā tiek izvadīti attiecīgi aptuveni 35 % un 48 % no visa ķermeņa klīrensa.

Linearitāte/nelinearitāte

Eravaciklīna C_{max} un *AUC* veseliem pieaugušajiem palielinās aptuveni proporcionāli devas pieaugumam. Pēc intravenozas 1 mg/kg devas ievadīšanas reizi 12 stundās novērojama aptuveni 45 % uzkrāšanās.

Dažādām klīniski pētītām daudzkārtējām intravenozām eravaciklīna devām farmakokinētiskie parametri *AUC* un C_{max} mainās lineāri, lai gan, palielinoties devām, *AUC* un C_{max} pieaugums ir nedaudz mazāks nekā proporcionāli devai.

Iespējamā mijiedarbība ar citām zālēm

Eravaciklīns un tā metabolīti nav *in vitro* CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vai CYP3A4 inhibitori. Eravaciklīns, TP-498 un TP-6208 nav CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4 aktivatori.

Eravaciklīns, TP-498 un TP-6208 nav BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, transportvielu MATE1 vai MATE2-K inhibitori. Metabolīti TP-498 un TP-6208 nav *in vitro* P-gp inhibitori.

Īpašas populācijas

Nieru darbības traucējumi
Pacientiem ar nieru slimību pēdējā stadijā (*ESRD — end stage renal disease*) eravaciklīna pēc mazāko kvadrātu metodes aprēķinātā vidējā ģeometriskā C_{max} vērtība palielinājās par 8,8 % salīdzinājumā ar veseliem pacientiem, ja TI bija 90 % — 19,4, 45,2. Pacientiem ar *ESRD* eravaciklīna pēc mazāko kvadrātu metodes aprēķinātā vidējā ģeometriskā $AUC_{0\text{-}inf}$ vērtība samazinājās par 4,0 % salīdzinājuma ar veseliem pacientiem, ja TI bija 90 % — 14,0, 12,3.

Aknu darbības traucējumi
Pacientiem ar viegliem (Čailda-Pjū klasifikācijas A grupa), vidēji smagiem (Čailda-Pjū klasifikācijas B grupa) un smagiem (Čailda-Pjū klasifikācijas C grupa) aknu darbības traucējumiem eravaciklīna vidējā ģeometriskā C_{max} vērtība palielinājās par attiecīgi 13,9 %, 16,3 % un 19,7 % salīdzinājumā ar veselām personām. Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem eravaciklīna vidējā ģeometriskā $AUC_{0\text{-}inf}$ vērtība palielinājās par attiecīgi 22,9 %, 37,9 % un 110,3 % salīdzinājumā ar veselām personām.

Dzimums
Populācijas farmakokinētiskajā analīzē netika novērotas klīniski nozīmīgas *AUC* atšķirības dažādiem dzimumiem attiecībā uz eravaciklīnu.

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadi)
Eravaciklīna populācijas farmakokinētiskajā analīzē netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības eravaciklīna farmakokinētikā atkarībā no vecuma.

Ķermeņa masa
Populācijas farmakokinētiskajā analīzē tika pierādīts, ka eravaciklīna izvietojums (klīrenss un apjoms) bija atkarīgs no ķermeņa masas. Tomēr, ņemot vērā *AUC*, eravaciklīna iedarbības atšķirība nav pietiekama, lai pētītajā masas diapazonā pielāgotu devu. Nav pieejami dati par pacientiem, kuri sver vairāk par 137 kg. Nav pētīta smagas aptaukošanās iespējamā ietekme uz eravaciklīna iedarbību.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotas devas toksicitātes pētījumos ar žurkām, suņiem un pērtiķiem, lietojot eravaciklīnu, novēroja limfmezglu, liesas un aizkrūts dziedzera limfoīdo audu izsīkumu/atrofiju, samazinātu eritrocītu, retikulocītu, leikocītu un trombocītu skaitu (suņiem un pērtiķiem) kopā ar kaulu smadzeņu hipocelularitāti, kā arī nevēlamu iedarbību uz kuņģa-zarnu traktu (suņiem un pērtiķiem). Izmaiņas bija atgriezeniskas vai daļēji atgriezeniskas atgūšanās periodos, kas ilga no 3 līdz 7 nedēļām.

Pēc 13 nedēļām zāļu lietošanas žurkām un pērtiķiem novēroja kaulu krāsas maiņu (bez histoloģiskiem rezultātiem), kas nebija pilnībā atgriezeniska līdz 7 nedēļas garos atgūšanās periodos.

Pētījumos ar žurkām un suņiem lielu eravaciklīna devu intravenoza ievadīšana bija saistīta ar ādas reakcijām (tostarp nātreni, kasīšanos, pietūkumu un/vai ādas eritēmu).

Fertilitātes pētījumos ar žurku tēviņiem, ievadot eravaciklīnu aptuveni 5 reizes lielākā devā nekā klīniskā iedarbība (pamatojoties uz *AUC*), būtiski samazinājās grūtniecību skaits. Šie konstatējumi bija atgriezeniski pēc 70 dienu (10 nedēļu) atgūšanās perioda, kas atbilst žurku spermatoģenēzes ciklam. Atkārtotas devas toksicitātes pētījumos 14 dienu vai 13 nedēļu periodam, ievadot eravaciklīnu 10 vai 5 reizes lielākā devā nekā klīniskā iedarbība, pamatojoties uz *AUC*, tika arī konstatētas izmaiņas tēviņu reproduktīvajos orgānos žurkām. Tika novērota sēklas vadu deģenerācija, oligospermija un šūnu atliekas sēklinieku piedēkļos, spermatīdu aizture sēklas vados, palielināta spermatīdu galviņu aizture Sertoli šūnās, Sertoli šūnu vakuolizācija un samazināts spermatozoīdu skaits. Netika novērota nevēlama ietekme uz žurku mātīšu pārošanos vai fertilitāti.

Embriofetālos pētījumos žurkām, lietojot devas, kas salīdzināmas ar klīnisko iedarbību, vai trušiem, lietojot devas, kas par 1,9 reizēm pārsniedz klīnisko iedarbību (pamatojoties uz *AUC*) žurkām un

trušiem, netika novērotas nevēlamas blakusparādības. Devas, kas vairāk nekā 2 vai 4 reizes pārsniedz klīnisko iedarbību (pamatojoties uz *AUC*), bija saistītas ar toksiskumu mātei (klīniski novērojumi un mazāks ķermeņa masas pieaugums un barības patēriņš), mazāku augļa svaru, kavētu skeleta osifikāciju abām sugām un abortu trušiem.

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka eravaciklīns šķērso placentas barjeru un ir atrodams augļa plazmā. Eravaciklīns (un metabolīti) tiek izdalīti žurku pienā laktācijas laikā.

Eravaciklīns nav genotoksisks. Nav veikti eravaciklīna kancerogenitātes pētījumi.

Xerava var ļoti ilgstoši saglabāties saldūdens nosēdumos.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts (E421)
Nātrija hidroksīds (lai koriģētu pH)
Sālsskābe (lai koriģētu pH)

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pēc sagatavošanas flakonā ir pierādīta 1 stundu 25 °C temperatūrā.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pēc atšķaidīšanas ir pierādīta 72 stundas 2 °C-8 °C temperatūrā un 12 stundas 25 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa šīs zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja tās nelieto nekavējoties, uzglabāšanas laiks lietošanas laikā un uzglabāšanas apstākļi pirms lietošanas ir lietotāja atbildība un parasti nedrīkst pārsniegt 72 stundas 2 °C-8 °C temperatūrā, ja vien sagatavošana/atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C -8 °C temperatūrā). Uzglabāt flakonu kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

10 ml I klases stikla flakons ar hlorobutilgumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu.

Iepakojuma lielumi: 1 flakons un daudzdevu iepakojums, kas satur 12 (12 iepakojumi pa 1) flakonus.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Vispārēji piesardzības pasākumi

Katrs flakons ir tikai vienreizējai lietošanai.

Sagatavojot infūziju šķīdumu, ir jāievēro aseptiska metode.

Norādījumi par sagatavošanu

Nepieciešamā flakonu skaita saturs ir jāsagatavo ar 5 ml ūdens injekcijām katram flakonam un viegli ar apļveida kustību jāskalina, līdz pulveris ir pilnībā izšķīdis. Jāizvairās no kratīšanas vai ātrām kustībām, jo var veidoties putas.

Sagatavotām zālēm *Xerava* jābūt caurspīdīgam, blāvi dzeltenam līdz oranžam šķīdumam. Šķīdumu nedrīkst lietot, ja tajā ir daļiņas vai šķīdums nav dzidrs.

Infūziju šķīduma pagatavošana

Lai veiktu zāļu ievadīšanu, sagatavotais šķīdums ir jāatšķaida, izmantojot 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām. Sagatavotā šķīduma aprēķinātais tilpums ir jāievada infūziju maisā, lai sasniegtu mērķa koncentrāciju 0,3 mg/ml (diapazonā no 0,2 līdz 0,6 mg/ml). Skatiet aprēķina piemērus 4. tabulā.

Viegli apvērsiet maisu, lai sajauktu šķīdumu.

4. tabula. Aprēķina piemēri ķermeņa masai no 40 līdz 200 kg[1]

Pacienta ķermeņa masa (kg)	Kopējā deva (mg)	Sagatavošanai vajadzīgais flakonu skaits	Kopējais atšķaidāmais tilpums (ml)	Ieteicamais infūziju maisa izmērs
40	40	1	4	100 ml
60	60	2	6	250 ml
80	80	2	8	250 ml
100	100	2	10	250 ml
150	150	3	15	500 ml
200	200	4	20	500 ml

[1] Precīza deva ir jāaprēķina, pamatojoties uz konkrētā pacienta ķermeņa masu.

Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir **≥ 40 kg – 49 kg**:
aprēķiniet vajadzīgo sagatavotā šķīduma tilpumu, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu, un injicējiet 100 ml infūziju maisā.

Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir **50 kg – 100 kg**:
aprēķiniet vajadzīgo sagatavotā šķīduma tilpumu, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu, un injicējiet 250 ml infūziju maisā.

Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir **> 100 kg**:
aprēķiniet vajadzīgo sagatavotā šķīduma tilpumu, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu, un injicējiet 500 ml infūziju maisā.

Infūzija

Pirms ievadīšanas lietošanai gatavais šķīdums ir vizuāli jāpārbauda, lai pārliecinātos, ka tajā nav daļiņu.
Sagatavotie un atšķaidītie šķīdumi, kas satur redzamas daļiņas vai kas nav dzidri, ir jāizmet.

Pēc atšķaidīšanas *Xerava* ievada intravenozi aptuveni 1 stundas laikā.

Sagatavotais un atšķaidītais šķīdums ir jāievada tikai intravenozas infūzijas veidā. To nedrīkst ievadīt intravenozi bolus veidā.

Ja turpmākām vairāku citu zāļu infūzijām izmanto to pašu intravenozo caurulīti, pirms un pēc infūzijas caurulīte ir jāizskalo ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām.

Atkritumu likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. gada 20. septembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 12. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
http://www.ema.europa.eu

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xerava 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 100 mg eravaciklīna *(eravacycline)*.

Pēc sagatavošanas katrs ml satur 20 mg eravaciklīna.
Pēc turpmākas atšķaidīšanas 1 ml satur 0,6 mg eravaciklīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrāta pagatavošanai).

Blāvi līdz tumši dzeltena apaļas formas masa.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Xerava ir paredzētas komplicētu vēdera dobuma infekciju (*cIAI — complicated intra-abdominal infections*) ārstēšanai pieaugušajiem (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Ir jāievēro oficiālie norādījumi par antibakteriālu līdzekļu atbilstošu lietošanu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva ir 1 mg eravaciklīna/kg ķermeņa masas reizi 12 stundās no 4 līdz 14 dienām.

Spēcīgi CYP3A4 aktivatori
Pacientiem, kuri vienlaikus saņem spēcīgus CYP3A4 aktivatorus, ieteicamā deva ir 1,5 mg eravaciklīna/kg ķermeņa masas reizi 12 stundās no 4 līdz 14 dienām (skatīt 4.4. un 4.5 apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadi)
Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi
Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vai pacientiem, kuriem veic hemodialīzi, deva nav jāpielāgo. Eravaciklīnu var lietot, neņemot vērā hemodialīzes laiku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi
Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 4.4., 4.5., un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija
Xerava drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami. *Xerava* nedrīkst lietot bērniem vecumā līdz 8 gadiem zobu krāsas izmaiņu dēļ (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Xerava ievada tikai intravenozas infūzijas veidā aptuveni 1 stundas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
Paaugstināta jutība pret tetraciklīnu grupas antibiotikām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Anafilaktiskas reakcijas

Ir iespējamas smagas un dažkārt arī letālas paaugstinātas jutības reakcijas, un par tām ir ziņots, lietojot citas tetraciklīnu grupas antibiotikas (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja rodas paaugstinātas jutības reakcijas, nekavējoties jāpārtrauc ārstēšana ar eravaciklīnu un jāuzsāk pienācīgi neatliekamās palīdzības pasākumi.

Ar *Clostridioides difficile* saistīta caureja

Lietojot gandrīz visas antibiotikas, ir ziņots par ar antibiotikām saistītu kolītu un pseidomembranozo kolītu, un tā smaguma pakāpe var būt no vieglas līdz bīstamai dzīvībai. Ir svarīgi apsvērt šo diagnozi pacientiem, kam ārstēšanas ar eravaciklīnu laikā vai pēc tās ir caureja (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šādos gadījumos jāapsver eravaciklīna lietošanas pārtraukšana un atbalsta pasākumu izmantošana, pielietojot arī specifisku ārstēšanu attiecībā uz *Clostridioides difficile*. Nedrīkst lietot zāles, kas kavē peristaltiku.

Reakcijas infūzijas vietā

Eravaciklīnu ievada intravenozas infūzijas veidā aptuveni 1 stundas laikā, lai pēc iespējas mazinātu reakciju infūzijas vietā risku. Klīniskajos pētījumos, intravenozi ievadot eravaciklīnu, tika novērota eritēma, sāpes/jutīgums, flebīts un tromboflebīts infūzijas vietā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Smagu reakciju gadījumā eravaciklīna lietošana jāpārtrauc, līdz ir noteikta jauna intravenozas piekļuves vieta. Papildu pasākumi, lai novērstu reakcijas infūzijas vietā un mazinātu to smaguma pakāpi, ietver eravaciklīna infūzijas ātruma un/vai koncentrācijas samazināšanu.

Nejutīgi mikroorganismi

Ilgstoša lietošana var izraisīt pārlieku lielu nejutīgo mikroorganismu, tostarp sēnīšu, augšanu. Ja ārstēšanas laikā sākas superinfekcija, var būt jāpārtrauc terapija. Jāveic citi pienācīgi pasākumi un jāapsver alternatīva ārstēšana ar antibakteriāliem līdzekļiem atbilstīgi esošajām ārstēšanas vadlīnijām.

Pankreatīts

Lietojot eravaciklīnu, ir ziņots par pankreatītu — dažos gadījumos tas ir bijis smags (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja ir aizdomas par pankreatītu, eravaciklīna lietošana jāpārtrauc.

Pediatriskā populācija

Xerava nedrīkst lietot zobu attīstības laikā (grūtniecības 2. un 3. trimestrī, kā arī bērniem līdz 8 gadu vecumam), jo tas var izraisīt neatgriezeniskas zobu krāsas izmaiņas (dzelteni-pelēki-brūni) (skatīt 4.2. un 4.6. apakšpunktu).

Vienlaicīga spēcīgu CYP3A4 aktivatoru lietošana

Ir paredzams, ka zāles, kas aktivizē CYP3A4, palielinās eravaciklīna metabolisma ātrumu un apjomu. CYP3A4 aktivatori iedarbojas atkarībā no laika, un var būt nepieciešamas vismaz 2 nedēļas, lai pēc ievadīšanas to iedarbība sasniegtu maksimālo līmeni. Attiecīgi, pārtraucot CYP3A4 lietošanu, var būt vajadzīgas vismaz 2 nedēļas, lai to aktivizējošā iedarbība samazinātos. Ir paredzams, ka vienlaicīga spēcīgu CYP3A4 aktivatoru (piemēram, fenobarbitāla, rifampicīna, karbamazepīna, fenitoīna, asinszāles) lietošana samazinās eravaciklīna iedarbību (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem

Iedarbība var palielināties pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (Čailda-Pjū (*Child-Pugh*) klasifikācijas C grupa). Tāpēc šādi pacienti jāuzrauga, lai noteiktu, vai nerodas nevēlamas blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu); tas jo īpaši jādara gadījumos, ja šiem pacientiem ir aptaukošanās un/vai viņi saņem spēcīgus CYP3A inhibitorus, kad iedarbība var vēl vairāk palielināties (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu). Šādos gadījumos nav iespējams sniegt ieteikumus par devām.

Klīnisko datu ierobežojumi

cIAI klīniskajos pētījumos nepiedalījās pacienti ar novājinātu imunitāti, vairumam pacientu (80 %) *APACHE II* skalas rādītājs sākumā bija < 10; 5,4 % pacientu sākotnēji bija vienlaicīga bakterēmija, un 34 % pacientu bija komplicēts apendicīts.

Koagulopātija
Eravaciklīns var pagarināt gan protrombīna laiku (PT), gan aktivētā parciālā tromboplastīna laiku (APTT). Turklāt, lietojot eravaciklīnu, ir ziņots par hipofibrinogenēmiju. Tādēļ pirms ārstēšanas ar eravaciklīnu uzsākšanas un ārstēšanas laikā regulāri jāuzrauga asins koagulācijas parametri, piemēram, PT, vai jāveic cits piemērots antikoagulācijas tests, tostarp fibrinogēna līmeņa noteikšana asinīs.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Iespēja, ka citas zāles ietekmēs eravaciklīna farmakokinētiku

Spēcīga CYP3A4/3A5 aktivatora rifampicīna vienlaicīga ievadīšana mainīja eravaciklīna farmakokinētiku, samazinot iedarbību par aptuveni 32 % un palielinot klīrensu par aptuveni 54 %. Eravaciklīna deva ir jāpalielina par aptuveni 50 % (1,5 mg/kg intravenozi ik12h), kad tas tiek ievadīts kopā ar rifampicīnu vai citiem spēcīgiem CYP3A aktivatoriem, piemēram, fenobarbitālu, karbamazepīnu, fenitoīnu un asinszāli (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Spēcīga CYP3A inhibitora itrakonazola vienlaicīga ievadīšana mainīja eravaciklīna farmakokinētiku, palielinot C_{max} par aptuveni 5 % un AUC_{0-24} par aptuveni 23 %, kā arī samazinot klīrensu. Lielāka iedarbība, visticamāk, nebūs klīniski nozīmīga, un tāpēc deva nav jāpielāgo, ievadot eravaciklīnu vienlaikus ar CYP3A inhibitoriem. Tomēr pacienti, kuri saņem spēcīgus CYP3A inhibitorus (piemēram, ritonavīru, itrakonazolu, klaritromicīnu) un kuriem ir tādu faktoru kombinācija, kas var palielināt iedarbību, piemēram, smagi aknu darbības traucējumi un/vai aptaukošanās, ir jāuzrauga, lai noteiktu, vai nerodas nevēlamas blakusparādības (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

In vitro izpēte liecina, ka eravaciklīns ir transportvielu P-gp, OATP1B1 un OATP1B3 substrāts. Nevar izslēgt iespēju, ka notiks zāļu mijiedarbība *in vivo*, un vienlaicīga eravaciklīna un citu zāļu, kas inhibē šīs transportvielas (piemēram, OATP1B1/3 inhibitori, atazanavīrs, ciklosporīns, lopinavīrs un sakvinavīrs), lietošana var palielināt eravaciklīna koncentrāciju plazmā.

Iespēja, ka eravaciklīns ietekmēs citu zāļu farmakokinētiku

In vitro eravaciklīns un tā metabolīti nav *CYP* enzīmu vai transportproteīnu inhibitori vai aktivatori (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tāpēc mijiedarbība ar zālēm, kas ir šo enzīmu vai transportvielu substrāti, ir maz ticama.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par eravaciklīna lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par reproduktīvu toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms.

Līdzīgi kā citas tetraciklīnu grupas antibiotikas, eravaciklīns var izraisīt neatgriezeniskus zobu bojājumus (krāsas maiņu un emaljas bojājumus) un kavēt osifikācijas procesus auglim, kas pakļauts eravaciklīna iedarbībai *in utero* 2. un 3. trimestra laikā, jo tas uzkrājas audos ar lielu kalcija apriti un veidojas kalcija helāta kompleksi (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu). *Xerava* nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ ārstēšana ar eravaciklīnu nav nepieciešama.

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāizsargājas no grūtniecības iestāšanās, kamēr viņas lieto eravaciklīnu.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai eravaciklīns un tā metabolīti izdalās mātes pienā. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka eravaciklīns un tā metabolīti izdalās mātītes pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Citu tetraciklīnu ilgstošas lietošanas rezultātā krūts barošanas laikā zīdainis var absorbēt lielu daudzumu zāļu; šāda lietošana netiek ieteikta zobu krāsas izmaiņu un ar krūti barotu zīdaiņu osifikācijas procesu kavējuma riska dēļ.

Lēmums pārtraukt/turpināt barošanu ar krūti vai pārtraukt/turpināt *Xerava* terapiju jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Dati par eravaciklīna ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Eravaciklīns neietekmēja žurku tēviņu pārošanos un fertilitāti, kad zāļu iedarbība bija klīniski nozīmīga (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Eravaciklīns maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc eravaciklīna ievadīšanas var būt reibonis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības pacientiem ar *cIAI,* kuri saņēma eravaciklīnu (n = 576), bija slikta dūša (3,0 %), vemšana, flebīts infūzijas vietā (katra 1,9 % gadījumu), flebīts (1,4 %), tromboze infūzijas vietā (0,9 %), caureja (0,7 %), eritēma asinsvada punkcijas vietā (0,5 %), hiperhidroze, tromboflebīts, hipoestēzija infūzijas vietā un galvassāpes (katra 0,3 % gadījumu), un parasti šīs blakusparādības bija vieglas līdz vidēji smagas.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulā ir norādītas nevēlamās blakusparādības, kas tika noteiktas, lietojot eravaciklīnu. Nevēlamās blakusparādības ir klasificētas atbilstoši *MedDRA* orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Sastopamības biežums ir noteikts šādi: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (no ≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (no ≥ 1/1000 līdz < 1/100), reti (no ≥ 1/10 000 līdz < 1/1000), ļoti reti (< 1/10 000). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to smaguma pakāpes samazinājuma secībā.

1. tabula. Eravaciklīna nevēlamo blakusparādību saraksts klīniskajos pētījumos tabulas veidā

Orgānu sistēmu klasifikācija	Bieži	Retāk
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Hipofibrinogenēmija Paaugstināta starptautiskās normalizētās attiecības vērtība (INR) Pagarināts aktivētā parciālā tromboplastīna laiks (APTT) Pagarināts protrombīna laiks (PT)	
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība
Nervu sistēmas traucējumi		Reibonis Galvassāpes
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Tromboflebīts[a] Flebīts[b]	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša Vemšana	Pankreatīts Caureja
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Paaugstināts aspartātaminotransferāzes (ASAT) līmenis Paaugstināts alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmenis Hiperbilirubinēmija
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi Hiperhidroze
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Reakcija infūzijas vietā[c]	

a. Tromboflebīts ietver ieteiktos terminus tromboflebīts un tromboze infūzijas vietā.
b. Flebīts ietver ieteiktos terminus flebīts, flebīts infūzijas vietā, virspusējs flebīts un flebīts injekcijas vietā.
c. Reakcija infūzijas vietā ietver ieteiktos terminus eritēma infūzijas vietā, hipoestēzija infūzijas vietā, eritēma asinsvada punkcijas vietā un sāpes asinsvada punkcijas vietā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Reakcijas infūzijas vietā
Ir ziņots, ka pacientiem, kurus ārstēja ar eravaciklīnu, bija vieglas līdz vidēji smagas reakcijas infūzijas vietā, tostarp sāpes vai diskomforts, eritēma un pietūkums vai iekaisums injekcijas vietā, kā arī virspusējs tromboflebīts un/vai flebīts. Reakcijas infūzijas vietā var novērst, samazinot eravaciklīna infūzijas koncentrāciju vai ātrumu.

Tetraciklīnu grupas zāļu ietekme
Tetraciklīnu grupas zāļu nevēlamās blakusparādības ietver fotosensitivitāti, *pseudotumor cerebri* un antianabolisku iedarbību, kas ir palielinājusi urīnvielas slāpekļa līmeni asinīs un izraisījusi azotēmiju, acidozi un hiperfosfatēmiju.

Caureja
Antibiotiku grupas nevēlamās blakusparādības ietver pseidomembranozo kolītu un nejutīgu organismu, tostarp sēnīšu, pastiprinātu augšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos ar ārstēšanu saistīta caureja radās 0,7 % pacientu; visi caurejas gadījumi bija viegli.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pētījumos, kur veseliem brīvprātīgajiem ievadīja līdz 3 mg/kg eravaciklīna, tika novērots, ka par ieteicamo devu lielākas devas biežāk izraisa sliktu dūšu un vemšanu.

Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, *Xerava* lietošana ir jāpārtrauc un pacients ir jānovēro, lai konstatētu, vai nerodas nevēlamas blakusparādības.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie antibakteriālie līdzekļi, tetraciklīni, ATĶ kods: J01AA13.

Darbības mehānisms

Eravaciklīna darbības mehānisms ietver baktēriju proteīnu sintēzes pārtraukšanu, sasaistoties ar 30S ribosomu apakšvienībām, novēršot aminoskābju atlikumu iekļūšanu garajās peptīdu ķēdēs.

C-7 un C-9 aizstājēji eravaciklīnā nav sastopami nevienā dabīgā vai pussintētiskā tetraciklīnā, un aizstāšanas modelis nodrošina mikrobioloģiskās īpašības, tostarp *in vitro* iedarbīgumu pret grampozitīviem un gramnegatīviem celmiem, kam ir rezistences pret tetraciklīniem mehānisms(-i) (piemēram, tet(A), tet(B) un tet(K) mediēta novade; ribosomālā aizsardzība, kā iekodēts ar tet(M) un tet(Q)). Eravaciklīns nav substrāts *Staphylococcus aureus* MepA sūknim, kas ir aprakstīts kā tigeciklīna rezistences mehānisms. Eravaciklīnu neietekmē arī aminoglikozīdus inaktivējošie vai modificējošie enzīmi.

Rezistences mehānisms

Rezistence pret eravaciklīnu ir novērota *Enterococcus* baktērijām ar mutācijām rpsJ. Nepastāv mērķa specifiska krusteniskā rezistence starp eravaciklīnu un citām antibiotiku grupām, piemēram, hinoloniem, penicilīniem, cefalosporīniem un karbapenēmiem.

Citi bakteriālās rezistences mehānismi, kas varētu ietekmēt eravaciklīnu, ir saistīti ar palielinātu, raksturīgu, nespecifisku daudzzāļu rezistences (DZR) novadi.

Jutības pārbaudes robežkoncentrācijas

Minimālās inhibīcijas koncentrācijas (MIK) robežvērtības, kuras Eiropas Antimikrobiālās uzņēmības testēšanas komiteja (*EUCAST*) ir noteikusi eravaciklīnam, ir šādas:

3. tabula. Eravaciklīna minimālās inhibīcijas koncentrācijas robežvērtības dažādiem patogēniem

Patogēns	**MIK robežkoncentrācijas (µg/ml)**	
	Jutīgs (S ≤)	**Rezistents (R >)**
Escherichia coli	0,5	0,5
Staphylococcus aureus	0,25	0,25
Enterococcus spp.	0,125	0,125
Viridans *Streptococcus spp.*	0,125	0,125

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Ir pierādīts, ka laukums zem plazmas koncentrācijas-laika līknes (*AUC*), ko dala ar eravaciklīna minimālo inhibīcijas koncentrāciju (MIK), ir labākais *in vitro* efektivitātes rādītājs, izmantojot līdzsvara koncentrācijas iedarbību uz cilvēkiem hemostatā, ko apstiprina *in vivo* ar dzīvnieku infekcijas modeļiem.

Klīniskā efektivitāte pret noteiktiem patogēniem

Klīniskajos pētījumos ir pierādīta efektivitāte pret *cIAI* norādītajiem patogēniem, kas bija jutīgi pret eravaciklīnu *in vitro:*

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

Antibakteriāla iedarbība pret citiem būtiskiem patogēniem

In vitro dati liecina, ka turpmāk norādītais patogēns ir nejutīgs pret eravaciklīnu:
- *Pseudomonas aeruginosa*

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par *Xerava* vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās, kam ir *cIAI* (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Eravaciklīns tiek ievadīts intravenozi, un tāpēc tā biopieejamība ir 100 %.

Vidējie eravaciklīna farmakokinētiskie parametri pēc vienas un vairākām 1 mg/kg intravenozām infūzijām (60 minūtes) veseliem pieaugušajiem reizi 12 stundās ir norādīti 3. tabulā.

3. tabula. Vidējie (%CV) eravaciklīna farmakokinētiskie parametri plazmā pēc vienas un daudzkārtēju devu intravenozām infūzijām veseliem pieaugušajiem

Eravaciklīna deva		FK parametri Vidējā aritmētiskā vērtība (%CV)			
		C_{max} (ng/ml)	t_{max}[a] (h)	AUC_{0-12}[b] (ng*h/ml)	$t_{1/2}$ (h)
1,0 mg/kg intravenozi reizi 12 stundās (n = 6)	1. diena	2125 (15)	1,0 (1,0-1,0)	4305 (14)	9 (21)
	10. diena	1825 (16)	1,0 (1,0-1,0)	6309 (15)	39 (32)

[a] Atbilst vidējam (diapazonam)

[b] AUC 1. dienā = AUC $_{0-12}$ pēc pirmās devas un AUC 10. dienā = līdzsvara koncentrācijas AUC_{0-12}

Izkliede

Eravaciklīna *in vitro* saistīšanās ar cilvēka plazmas proteīniem pieaug, palielinoties koncentrācijai — saistīšanās proporcija pie 0,1, 1 un 10 µg/ml devas attiecīgi ir 79 %, 86 % un 90 % (saistīti). Vidējais (%CV) izkliedes tilpums līdzsvara koncentrācijā veseliem normāliem brīvprātīgajiem pēc 1 mg/kg devas ievadīšanas reizi 12 stundās ir aptuveni 321 l (6,35), kas ir vairāk nekā kopējais šķidruma daudzums organismā.

Biotransformācija

Neizmainīts eravaciklīns ir galvenā ar zālēm saistītā viela cilvēka plazmā un urīnā. Eravaciklīnu galvenokārt metabolizē CYP3A4 un FMO mediētas pirolidīna gredzena oksidācijas ceļā, iegūstot TP-6208, kā arī ķīmiskās epimerizācijas ceļā pie C-4, iegūstot TP-498. Papildu mazākas nozīmes metabolīti veidojas glikuronidācijas, oksidācijas un hidrolīzes ceļā. TP-6208 un TP-498 netiek uzskatīti par farmakoloģiski aktīviem.

Eravaciklīns ir transportvielu P-gp, OATP1B1 un OATP1B3, bet ne BCRP substrāts.

Eliminācija

Eravaciklīns tiek izvadīts ar urīnu un fēcēm. Pēc vienas 60 mg^{14} C-eravciklīna devas intravenozas ievadīšanas nieru klīrensa, kā arī žults un tiešā zarnu ekskrēcijas ceļā tiek izvadīti attiecīgi aptuveni 35 % un 48 % no visa ķermeņa klīrensa.

Linearitāte/nelinearitāte

Eravaciklīna C_{max} un *AUC* veseliem pieaugušajiem palielinās aptuveni proporcionāli devas pieaugumam. Pēc intravenozas 1 mg/kg devas ievadīšanas reizi 12 stundās novērojama aptuveni 45 % uzkrāšanās.

Dažādām klīniski pētītām daudzkārtējām intravenozām eravaciklīna devām farmakokinētiskie parametri *AUC* un C_{max} mainās lineāri, lai gan, palielinoties devām, *AUC* un C_{max} pieaugums ir nedaudz mazāks nekā proporcionāli devai.

Iespējamā mijiedarbība ar citām zālēm

Eravaciklīns un tā metabolīti nav *in vitro* CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vai CYP3A4 inhibitori. Eravaciklīns, TP-498 un TP-6208 nav CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4 aktivatori.

Eravaciklīns, TP-498 un TP-6208 nav BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, transportvielu MATE1 vai MATE2-K inhibitori. Metabolīti TP-498 un TP-6208 nav *in vitro* P-gp inhibitori.

Īpašas populācijas

Nieru darbības traucējumi
Pacientiem ar nieru slimību pēdējā stadijā (*ESRD — end stage renal disease*) eravaciklīna pēc mazāko kvadrātu metodes aprēķinātā vidējā ģeometriskā C_{max} vērtība palielinājās par 8,8 % salīdzinājumā ar veseliem pacientiem, ja TI bija 90 % — 19,4, 45,2. Pacientiem ar *ESRD* eravaciklīna pēc mazāko kvadrātu metodes aprēķinātā vidējā ģeometriskā $AUC_{0\text{-}inf}$ vērtība samazinājās par 4,0 % salīdzinājuma ar veseliem pacientiem, ja TI bija 90 % — 14,0, 12,3.

Aknu darbības traucējumi
Pacientiem ar viegliem (Čailda-Pjū klasifikācijas A grupa), vidēji smagiem (Čailda-Pjū klasifikācijas B grupa) un smagiem (Čailda-Pjū klasifikācijas C grupa) aknu darbības traucējumiem eravaciklīna vidējā ģeometriskā C_{max} vērtība palielinājās par attiecīgi 13,9 %, 16,3 % un 19,7 % salīdzinājumā ar veselām personām. Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem eravaciklīna vidējā ģeometriskā $AUC_{0\text{-}inf}$ vērtība palielinājās par attiecīgi 22,9 %, 37,9 % un 110,3 % salīdzinājumā ar veselām personām.

Dzimums
Populācijas farmakokinētiskajā analīzē netika novērotas klīniski nozīmīgas *AUC* atšķirības dažādiem dzimumiem attiecībā uz eravaciklīnu.

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadi)
Eravaciklīna populācijas farmakokinētiskajā analīzē netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības eravaciklīna farmakokinētikā atkarībā no vecuma.

Ķermeņa masa
Populācijas farmakokinētiskajā analīzē tika pierādīts, ka eravaciklīna izvietojums (klīrenss un apjoms) bija atkarīgs no ķermeņa masas. Tomēr, ņemot vērā *AUC*, eravaciklīna iedarbības atšķirība nav pietiekama, lai pētītajā masas diapazonā pielāgotu devu. Nav pieejami dati par pacientiem, kuri sver vairāk par 137 kg. Nav pētīta smagas aptaukošanās iespējamā ietekme uz eravaciklīna iedarbību.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotas devas toksicitātes pētījumos ar žurkām, suņiem un pērtiķiem, lietojot eravaciklīnu, novēroja limfmezglu, liesas un aizkrūts dziedzera limfoīdo audu izsīkumu/atrofiju, samazinātu eritrocītu, retikulocītu, leikocītu un trombocītu skaitu (suņiem un pērtiķiem) kopā ar kaulu smadzeņu hipocelularitāti, kā arī nevēlamu iedarbību uz kuņģa-zarnu traktu (suņiem un pērtiķiem). Izmaiņas bija atgriezeniskas vai daļēji atgriezeniskas atgūšanās periodos, kas ilga no 3 līdz 7 nedēļām.

Pēc 13 nedēļām zāļu lietošanas žurkām un pērtiķiem novēroja kaulu krāsas maiņu (bez histoloģiskiem rezultātiem), kas nebija pilnībā atgriezeniska līdz 7 nedēļas garos atgūšanās periodos.

Pētījumos ar žurkām un suņiem lielu eravaciklīna devu intravenoza ievadīšana bija saistīta ar ādas reakcijām (tostarp nātreni, kasīšanos, pietūkumu un/vai ādas eritēmu).

Fertilitātes pētījumos ar žurku tēviņiem, ievadot eravaciklīnu aptuveni 5 reizes lielākā devā nekā klīniskā iedarbība (pamatojoties uz *AUC*), būtiski samazinājās grūtniecību skaits. Šie konstatējumi bija atgriezeniski pēc 70 dienu (10 nedēļu) atgūšanās perioda, kas atbilst žurku spermatoģenēzes ciklam. Atkārtotas devas toksicitātes pētījumos 14 dienu vai 13 nedēļu periodam, ievadot eravaciklīnu 10 vai 5 reizes lielākā devā nekā klīniskā iedarbība, pamatojoties uz *AUC*, tika arī konstatētas izmaiņas tēviņu reproduktīvajos orgānos žurkām. Tika novērota sēklas vadu deģenerācija, oligospermija un šūnu atliekas sēklinieku piedēkļos, spermatīdu aizture sēklas vados, palielināta spermatīdu galviņu aizture Sertoli šūnās, Sertoli šūnu vakuolizācija un samazināts spermatozoīdu skaits. Netika novērota nevēlama ietekme uz žurku mātīšu pārošanos vai fertilitāti.

Embriofetālos pētījumos žurkām, lietojot devas, kas salīdzināmas ar klīnisko iedarbību, vai trušiem, lietojot devas, kas par 1,9 reizēm pārsniedz klīnisko iedarbību (pamatojoties uz *AUC*) žurkām un

trušiem, netika novērotas nevēlamas blakusparādības. Devas, kas vairāk nekā 2 vai 4 reizes pārsniedz klīnisko iedarbību (pamatojoties uz *AUC*), bija saistītas ar toksiskumu mātei (klīniski novērojumi un mazāks ķermeņa masas pieaugums un barības patēriņš), mazāku augļa svaru, kavētu skeleta osifikāciju abām sugām un abortu trušiem.

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka eravaciklīns šķērso placentas barjeru un ir atrodams augļa plazmā. Eravaciklīns (un metabolīti) tiek izdalīti žurku pienā laktācijas laikā.

Eravaciklīns nav genotoksisks. Nav veikti eravaciklīna kancerogenitātes pētījumi.

Xerava var ļoti ilgstoši saglabāties saldūdens nosēdumos.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts (E421)
Nātrija hidroksīds (lai koriģētu pH)
Sālsskābe (lai koriģētu pH)

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pēc sagatavošanas flakonā ir pierādīta 1 stundu 25 °C temperatūrā.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pēc atšķaidīšanas ir pierādīta 72 stundas 2 °C-8 °C temperatūrā un 12 stundas 25 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa šīs zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja tās nelieto nekavējoties, uzglabāšanas laiks lietošanas laikā un uzglabāšanas apstākļi pirms lietošanas ir lietotāja atbildība un parasti nedrīkst pārsniegt 72 stundas 2 °C-8 °C temperatūrā, ja vien sagatavošana/atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C temperatūrā). Uzglabāt flakonu kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

10 ml I klases stikla flakons ar butilgumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu.

Iepakojuma lielumi: 1 flakons, 10 flakoni un daudzdevu iepakojums, kas satur 12 (12 iepakojumi pa 1) flakonus.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Vispārēji piesardzības pasākumi

Katrs flakons ir tikai vienreizējai lietošanai.

Sagatavojot infūziju šķīdumu, ir jāievēro aseptiska metode.

Norādījumi par sagatavošanu

Nepieciešamā flakonu skaita saturs ir jāsagatavo ar 5 ml ūdens injekcijām vai ar 5 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām katram flakonam un viegli ar apļveida kustību jāskalina, līdz pulveris ir pilnībā izšķīdis. Jāizvairās no kratīšanas vai ātrām kustībām, jo var veidoties putas.

Sagatavotām zālēm *Xerava* jābūt caurspīdīgam, blāvi dzeltenam līdz oranžam šķīdumam. Šķīdumu nedrīkst lietot, ja tajā ir daļiņas vai šķīdums nav dzidrs.

Infūziju šķīduma pagatavošana

Lai veiktu zāļu ievadīšanu, sagatavotais šķīdums ir jāatšķaida, izmantojot 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām. Sagatavotā šķīduma aprēķinātais tilpums ir jāievada infūziju maisā, lai sasniegtu mērķa koncentrāciju 0,3 mg/ml (diapazonā no 0,2 līdz 0,6 mg/ml). Skatiet aprēķina piemērus 4. tabulā.

Viegli apvērsiet maisu, lai sajauktu šķīdumu.

4. tabula. Aprēķina piemēri ķermeņa masai no 40 līdz 200 kg[1]

Pacienta ķermeņa masa (kg)	Kopējā deva (mg)	Sagatavošanai vajadzīgais flakonu skaits	Kopējais atšķaidāmais tilpums (ml)	Ieteicamais infūziju maisa izmērs
40	40	1	2	100 ml
60	60	1	3	250 ml
80	80	1	4	250 ml
100	100	1	5	250 ml
150	150	2	7,5	500 ml
200	200	2	10	500 ml

[1] Precīza deva ir jāaprēķina, pamatojoties uz konkrētā pacienta ķermeņa masu.

Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir **≥ 40 kg – 49 kg**:
aprēķiniet vajadzīgo sagatavotā šķīduma tilpumu, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu, un injicējiet 100 ml infūziju maisā.

Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir **50 kg – 100 kg**:
aprēķiniet vajadzīgo sagatavotā šķīduma tilpumu, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu, un injicējiet 250 ml infūziju maisā.

Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir **> 100 kg**:
aprēķiniet vajadzīgo sagatavotā šķīduma tilpumu, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu, un injicējiet 500 ml infūziju maisā.

Infūzija
Pirms ievadīšanas lietošanai gatavais šķīdums ir vizuāli jāpārbauda, lai pārliecinātos, ka tajā nav daļiņu.

Sagatavotie un atšķaidītie šķīdumi, kas satur redzamas daļiņas vai kas nav dzidri, ir jāizmet.

Pēc atšķaidīšanas *Xerava* ievada intravenozi aptuveni 1 stundas laikā.

Sagatavotais un atšķaidītais šķīdums ir jāievada tikai intravenozas infūzijas veidā. To nedrīkst ievadīt intravenozi bolus veidā.

Ja turpmākām vairāku citu zāļu infūzijām izmanto to pašu intravenozo caurulīti, pirms un pēc infūzijas caurulīte ir jāizskalo ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām.

Atkritumu likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. gada 20. septembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 12. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu

II PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Xerava 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vācija

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vācija

Xerava 50 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS: 1 FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xerava 50 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
eravacycline

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 50 mg eravaciklīna,
Pēc sagatavošanas 1 ml satur 10 mg eravaciklīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Mannīts (E421), nātrija hidroksīds, sālsskābe.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Uzglabāt flakonu kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1312/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS: DAUDZDEVU IEPAKOJUMS, SATUR BLUE BOX

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xerava 50 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
eravacycline

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 50 mg eravaciklīna,
Pēc sagatavošanas 1 ml satur 10 mg eravaciklīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

mannīts (E421), nātrija hidroksīds, sālsskābe.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Daudzdevu iepakojums:12 (12x1) flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Uzglabāt flakonu iekšējā kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1312/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

IEKŠĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS: DAUDZDEVU IEPAKOJUMS, SATUR BLUE BOX

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xerava 50 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
eravacycline

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 50 mg eravaciklīna,
Pēc sagatavošanas 1 ml satur 10 mg eravaciklīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

mannīts (E421), nātrija hidroksīds, sālsskābe.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 flakons. Daudzdevu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Uzglabāt flakonu kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1312/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Xerava 50 mg pulveris koncentrāta pagatavošanai
eravacycline
i.v. pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS: 1 FLAKONS, 10 FLAKONI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xerava 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
eravacycline

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 100 mg eravaciklīna,
Pēc sagatavošanas 1 ml satur 20 mg eravaciklīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Mannīts (E421), nātrija hidroksīds, sālsskābe.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 flakons
10 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Uzglabāt flakonu kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1312/003 1 flakons
EU/1/18/1312/005 10 flakoni

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS: DAUDZDEVU IEPAKOJUMS, SATUR BLUE BOX

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xerava 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
eravacycline

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 100 mg eravaciklīna,
Pēc sagatavošanas 1 ml satur 20 mg eravaciklīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

mannīts (E421), nātrija hidroksīds, sālsskābe.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Daudzdevu iepakojums:12 (12 x 1) flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Uzglabāt flakonu iekšējā kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1312/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

IEKŠĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS: DAUDZDEVU IEPAKOJUMS, SATUR BLUE BOX

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xerava 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
eravacycline

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 100 mg eravaciklīna,
Pēc sagatavošanas 1 ml satur 20 mg eravaciklīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

mannīts (E421), nātrija hidroksīds, sālsskābe.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 flakons. Daudzdevu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Uzglabāt flakonu kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1312/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Xerava 100 mg pulveris koncentrāta pagatavošanai
eravacycline
i.v. pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

***Xerava* 50 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai**
eravacycline

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir *Xerava* un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms *Xerava* lietošanas
3. Kā Jūs saņemsiet *Xerava*
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt *Xerava*
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir *Xerava* un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir *Xerava*

Xerava ir antibiotiskas zāles, kas satur aktīvo vielu eravaciklīnu. Tās ir zāles antibiotiku grupā, ko sauc par tetraciklīniem, kuri iedarbojas, apturot noteiktu infekciozu baktēriju augšanu.

Kādam nolūkam *Xerava* lieto

Xerava lieto, lai ārstētu pieaugušos ar komplicētu vēdera dobuma infekciju.

2. Kas Jums jāzina pirms *Xerava* lietošanas

Nelietojiet *Xerava* šādos gadījumos

– ja Jums ir alerģija pret eravaciklīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
– ja Jums ir alerģija pret citām tetraciklīnu grupas antibiotikām (piemēram, minociklīnu un doksiciklīnu), jo Jums var būt alerģija arī pret eravaciklīnu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms *Xerava* lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja Jūs satrauc turpmāk norādītie jautājumi.

<u>Anafilaktiskas reakcijas</u>
Lietojot citas tetraciklīnu grupas antibiotikas, ir ziņots par anafilaktiskām (alerģiskām) reakcijām. Tās var sākties pēkšņi un būt dzīvībai bīstamas. Ja, lietojot *Xerava*, Jums rodas aizdomas par anafilaktisku reakciju, **nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības**. Jāpievērš uzmanība tādiem simptomiem kā izsitumi, sejas pietūkums, apreibuma sajūta vai vājums, spiedoša sajūta krūšu kurvī, apgrūtināta elpošana, ātra sirdsdarbība vai samaņas zudums (skatiet arī 4. punktu).

<u>Caureja</u>

Ja pirms *Xerava* lietošanas Jums ir caureja, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Ja ārstēšanas laikā vai pēc tās Jums sākas caureja, **nekavējoties informējiet ārstu**. Nelietojiet zāles caurejas ārstēšanai, pirms tam nekonsultējoties ar ārstu (skatiet arī 4. punktu).

Reakcijas infūzijas vietā
Xerava ievada infūzijas veidā tieši vēnā (pa pilienam). **Informējiet ārstu vai medmāsu**, ja ārstēšanas laikā vai pēc tās pamanāt turpmāk minēto infūzijas vietā: ādas apsārtums, izsitumi, iekaisums, sāpes vai jutīgums.

Jauna infekcija
Lai gan *Xerava* cīnās ar noteiktām baktērijām, citas baktērijas un sēnītes var turpināt augt. To sauc par pastiprinātu augšanu vai superinfekciju. Ārsts Jūs rūpīgi uzraudzīs, lai konstatētu jaunas infekcijas vai pārtrauktu ārstēšanu ar *Xerava*, vai pēc vajadzības nozīmētu citu ārstēšanu.

Pankreatīts
Aizkuņģa dziedzera iekaisuma pazīmes var būt stipras sāpes vēderā un mugurā un drudzis. Ja ārstēšanas ar *Xerava* laikā Jūs pamanāt kādu no šīm blakusparādībām, informējiet ārstu vai medmāsu.

Aknu darbības problēmas
Informējiet ārstu, ja Jums ir aknu darbības problēmas vai liekais svars, jo īpaši tad, ja lietojat arī itrakonazolu (zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai), ritonavīru (zāles vīrusu infekciju ārstēšanai) vai klaritromicīnu (antibiotika), jo ārsts Jūs novēros, lai konstatētu, vai nerodas blakusparādības.

Bērni un pusaudži

Xerava nedrīkst lietot bērni un pusaudži, kas ir jaunāki par 18 gadiem, jo šajās grupās tās nav pētītas. *Xerava* nedrīkst lietot bērni, kas jaunāki par 8 gadiem, jo tās var neatgriezeniski ietekmēt bērnu zobus, piemēram, izraisot zobu krāsas izmaiņas.

Citas zāles un *Xerava*

Informējiet ārstu vai medmāsu, ja lietojat, nesen esat lietojis vai varētu lietot citas zāles, tostarp rifampicīnu un klaritromicīnu (antibiotikas), fenobarbitālu, karbamazepīnu un fenitoīnu (zāles epilepsijas ārstēšanai), asinszāli (ārstniecības augs, ko lieto depresijas un nemiera ārstēšanai), itrakonazolu (zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai), ritonavīru, atazanavīru, lopinavīru un sakvinavīru (zāles vīrusu infekciju ārstēšanai), kā arī ciklosporīnu (zāles imūnās sistēmas darbības nomākšanai).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Netiek ieteikts lietot *Xerava* grūtniecības laikā, jo tās var:

- neatgriezeniski iekrāsot Jūsu nedzimušā bērna zobus;
- kavēt dabisko Jūsu nedzimušā bērna kaulu veidošanās procesu.

Nav zināms, vai *Xerava* nokļūst mātes pienā. Ar krūti barojošām mātēm ilgstoši lietojot citas līdzīgas antibiotikas, var tikt neatgriezeniski iekrāsoti bērna zobi. Konsultējieties ar ārstu, pirms barojat savu bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Xerava var ietekmēt Jūsu spēju droši vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus, ja jūtat reiboni, apreibuma sajūtu vai nestabilitāti pēc šo zāļu lietošanas.

3. Kā Jūs saņemsiet *Xerava*

Xerava Jums dos ārsts vai medmāsa.

Pieaugušajiem ieteicamā deva pamatojas uz ķermeņa masu un ir 1 mg/kg reizi 12 stundās.
Ārsts var palielināt Jūsu devu (1,5 mg/kg reizi 12 stundās), ja lietojat citas zāles, tostarp rifampicīnu, fenobarbitālu, karbamazepīnu, fenitoīnu vai asinszāli.

Jūs saņemsiet šīs zāles pa pilienam tieši vēnā (intravenozi) aptuveni 1 stundas laikā.

Ārstēšanas kurss parasti ilgst no 4 līdz 14 dienām. Jūsu ārsts izlems, cik ilgai jābūt Jūsu ārstēšanai.

Ja esat lietojis *Xerava* vairāk nekā noteikts

Xerava Jums slimnīcā dos ārsts vai medmāsa. Tāpēc ir maz ticams, ka saņemsiet pārāk daudz zāļu. Nekavējoties informējiet ārstu vai medmāsu, ja Jums ir bažas par to, ka esat saņēmis pārāk daudz *Xerava*.

Ja esat aizmirsis lietot *Xerava*

Xerava Jums slimnīcā dos ārsts vai medmāsa. Tāpēc ir maz ticams, ka aizmirsīsiet lietot zāļu devu. Nekavējoties informējiet ārstu vai medmāsu, ja Jums ir bažas par to, ka neesat saņēmis zāļu devu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja, lietojot *Xerava*, Jums rodas aizdomas par anafilaktisku reakciju vai ja parādās kāds no turpmāk norādītajiem simptomiem, **nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības**:
- izsitumi;
- sejas pietūkums;
- apreibuma sajūta vai vājums;
- spiedoša sajūta krūšu kurvī;
- apgrūtināta elpošana;
- ātra sirdsdarbība;
- samaņas zudums.

Ja ārstēšanas laikā vai pēc tās Jums sākas caureja, **nekavējoties informējiet ārstu vai medmāsu**. Nelietojiet zāles caurejas ārstēšanai, pirms tam nekonsultējoties ar ārstu.

Citas blakusparādības ir šādas.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):
- slikta dūša;
- vemšana;
- iekaisums un sāpes, ko izraisa asins recekļi injekcijas vietā (tromboflebīts);
- vēnas iekaisums, kas izraisa sāpes un pietūkumu (flebīts);
- apsārtums vai pietūkums injekcijas vietā;
- zems fibrinogēna (proteīns, kas iesaistīts asinsrecē) līmenis asinīs;
- samazinātas asinsreces spējas laboratoriskie mērījumi.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- caureja;
- alerģiska reakcija;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas izraisa stipras sāpes vēderā vai mugurā (pankreatīts);
- izsitumi;
- reibonis;
- galvassāpes;
- pastiprināta svīšana;
- patoloģiski aknu darbības rezultāti asins analīzēs.

Ja Jums ir kāda no šīm blakusparādībām, informējiet ārstu vai medmāsu.

Citas tetraciklīnu grupas antibiotikas
Lietojot citas tetraciklīnu grupas antibiotikas, tostarp minociklīnu un doksiciklīnu, ir ziņots par citām blakusparādībām. Tās ietver jutību pret gaismu, galvassāpes, redzes problēmas un patoloģiskus rezultātus asins analīzēs. Ja ārstēšanas ar *Xerava* laikā Jūs pamanāt kādu no šīm blakusparādībām, informējiet ārstu vai medmāsu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt *Xerava*

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona marķējuma un ārējās kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C temperatūrā). Uzglabāt flakonu kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Kad no pulvera ir pagatavots un atšķaidīts lietošanai gatavs šķīdums, tas Jums ir jāievada uzreiz. Pretējā gadījumā šķīdumu var glabāt istabas temperatūrā un izlietot 12 stundu laikā.

Sagatavotām zālēm *Xerava* jābūt caurspīdīgam, blāvi dzeltenam līdz oranžam šķīdumam. Šķīdumu nedrīkst lietot, ja šķiet, ka tajā ir daļiņas, vai ja šķīdums nav dzidrs.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko *Xerava* satur

- Aktīvā viela ir eravaciklīns. Katrs flakons satur 50 mg eravaciklīna.
- Citas sastāvdaļas ir mannīts (E421), sālsskābe (pH līmeņa koriģēšanai) un nātrija hidroksīds (pH līmeņa koriģēšanai).

***Xerava* ārējais izskats un iepakojums**

Xerava ir blāvi līdz tumši dzeltena apaļas formas masa 10 ml stikla flakonā. Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrāta pagatavošanai) tiks sagatavots flakonā, sajaucot ar

5 ml ūdens injekcijām. Slimnīcā sagatavotais šķīdums tiks izvilkts no flakona un ievadīts infūzijas maisā ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām.

Xerava ir pieejamas iepakojumos, kas satur 1 flakonu vai daudzdevu iepakojumus ar 12 kastītēm, katra satur 1 flakonu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vācija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien Viatris Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00	**Lietuva** PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
България PAION Pharma GmbH Тел.: + 49 800 4453 4453	**Luxembourg/Luxemburg** PAION Pharma GmbH Tél/Tel: + 49 800 4453 4453
Česká republika PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	**Magyarország** PAION Pharma GmbH Tel.: + 49 800 4453 4453
Danmark PAION Pharma GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453	**Malta** PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Deutschland PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	**Nederland** PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
Eesti PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453	**Norge** PAION Pharma GmbH Tlf: + 49 800 4453 4453
Ελλάδα Viatris Hellas Ltd Τηλ: +30 210 0100002	**Österreich** PAION Pharma GmbH Tel: + 49 800 4453 4453
España Viatris Pharmaceuticals, S.L. Tel: + 34 900 102 712	**Polska** Viatris Healthcare Sp. z o.o. Tel.: + 48 22 546 64 00

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē: http://www.ema.europa.eu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Svarīgi! Lūdzu, iepazīstieties ar zāļu aprakstu pirms šo zāļu parakstīšanas.

Xerava ir jāsagatavo, izmantojot ūdeni injekcijām un tad jāatšķaida ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām.

Xerava nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm. Ja turpmākām citu zāļu infūzijām izmanto to pašu intravenozo caurulīti, pirms un pēc infūzijas caurulīte ir jāizskalo ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām.

Deva jāaprēķina, pamatojoties uz pacienta svaru — 1 mg/kg ķermeņa masas.

Norādījumi par sagatavošanu

Sagatavojot infūziju šķīdumu, ir jāievēro aseptiska metode. Katra flakona saturs ir jāatšķaida ar 5 ml ūdens injekcijām un viegli ar apļveida kustību jāskalina, līdz pulveris ir pilnībā izšķīdis. Jāizvairās no kratīšanas vai ātrām kustībām, jo var veidoties putas.

Sagatavotām zālēm *Xerava* jābūt caurspīdīgam, blāvi dzeltenam līdz oranžam šķīdumam. Šķīdumu nedrīkst lietot, ja tajā ir daļiņas vai šķīdums nav dzidrs.

Infūziju šķīduma pagatavošana

Lai veiktu zāļu ievadīšanu, sagatavotais šķīdums ir jāatšķaida, izmantojot 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām. Sagatavotā šķīduma aprēķinātais tilpums ir jāievada infūziju maisā, lai sasniegtu mērķa koncentrāciju 0,3 mg/ml (diapazonā no 0,2 līdz 0,6 mg/ml). Skatiet aprēķina piemērus 1. tabulā.

Viegli apvērsiet maisu, lai sajauktu šķīdumu.

1. tabula. Aprēķina piemēri ķermeņa masai no 40 līdz 200 kg[1]

Pacienta ķermeņa masa (kg)	**Kopējā deva (mg)**	**Sagatavojamais flakonu skaits**	**Kopējais atšķaidāmais tilpums (ml)**	**Ieteicamais infūziju maisa izmērs**
40	40	1	4	100 ml
60	60	2	6	250 ml
80	80	2	8	250 ml
100	100	2	10	250 ml
150	150	3	15	500 ml
200	200	4	20	500 ml

[1] Precīza deva ir jāaprēķina, pamatojoties uz konkrētā pacienta ķermeņa masu.

Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir **≥ 40 kg – 49 kg**:
aprēķiniet vajadzīgo sagatavotā šķīduma tilpumu, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu, un injicējiet 100 ml infūziju maisā.

Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir **50 kg – 100 kg**:
aprēķiniet vajadzīgo sagatavotā šķīduma tilpumu, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu, un injicējiet 250 ml infūziju maisā.

Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir > **100 kg**:
aprēķiniet vajadzīgo sagatavotā šķīduma tilpumu, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu, un injicējiet 500 ml infūziju maisā.

Infūzija

Pirms ievadīšanas infūziju šķīdums ir vizuāli jāpārbauda, lai pārliecinātos, ka tajā nav daļiņu. Sagatavotie un atšķaidītie šķīdumi, kas satur redzamas daļiņas vai kas nav dzidri, ir jāizmet.

Pēc atšķaidīšanas *Xerava* ievada intravenozi aptuveni 1 stundas laikā. Ieteicamā *Xerava* deva ir 1 mg eravaciklīna/kg ķermeņa masas reizi 12 stundās no 4 līdz 14 dienām.

Sagatavotais un atšķaidītais šķīdums ir jāievada tikai intravenozas infūzijas veidā. To nedrīkst ievadīt intravenozi bolus veidā.

Tikai vienreizējai lietošanai, neizmantotais šķīdums ir jāizmet.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

***Xerava* 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai**
eravacycline

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir *Xerava* un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms *Xerava* lietošanas
3. Kā Jūs saņemsiet *Xerava*
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt *Xerava*
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir *Xerava* un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir *Xerava*

Xerava ir antibiotiskas zāles, kas satur aktīvo vielu eravaciklīnu. Tās ir zāles antibiotiku grupā, ko sauc par tetraciklīniem, kuri iedarbojas, apturot noteiktu infekciozu baktēriju augšanu.

Kādam nolūkam *Xerava* lieto

Xerava lieto, lai ārstētu pieaugušos ar komplicētu vēdera dobuma infekciju.

2. Kas Jums jāzina pirms *Xerava* lietošanas

Nelietojiet *Xerava* šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret eravaciklīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret citām tetraciklīnu grupas antibiotikām (piemēram, minociklīnu un doksiciklīnu), jo Jums var būt alerģija arī pret eravaciklīnu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms *Xerava* lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja Jūs satrauc turpmāk norādītie jautājumi.

Anafilaktiskas reakcijas
Lietojot citas tetraciklīnu grupas antibiotikas, ir ziņots par anafilaktiskām (alerģiskām) reakcijām. Tās var sākties pēkšņi un būt dzīvībai bīstamas. Ja, lietojot *Xerava*, Jums rodas aizdomas par anafilaktisku reakciju, **nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības**. Jāpievērš uzmanība tādiem simptomiem kā izsitumi, sejas pietūkums, apreibuma sajūta vai vājums, spiedoša sajūta krūšu kurvī, apgrūtināta elpošana, ātra sirdsdarbība vai samaņas zudums (skatiet arī 4. punktu).

Caureja
Ja pirms *Xerava* lietošanas Jums ir caureja, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Ja ārstēšanas laikā vai pēc tās Jums sākas caureja, **nekavējoties informējiet ārstu**. Nelietojiet zāles caurejas ārstēšanai, pirms tam nekonsultējoties ar ārstu (skatiet arī 4. punktu).

Reakcijas infūzijas vietā
Xerava ievada infūzijas veidā tieši vēnā (pa pilienam). **Informējiet ārstu vai medmāsu**, ja ārstēšanas laikā vai pēc tās pamanāt turpmāk minēto infūzijas vietā: ādas apsārtums, izsitumi, iekaisums, sāpes vai jutīgums.

Jauna infekcija
Lai gan *Xerava* cīnās ar noteiktām baktērijām, citas baktērijas un sēnītes var turpināt augt. To sauc par pastiprinātu augšanu vai superinfekciju. Ārsts Jūs rūpīgi uzraudzīs, lai konstatētu jaunas infekcijas vai pārtrauktu ārstēšanu ar *Xerava*, vai pēc vajadzības nozīmētu citu ārstēšanu.

Pankreatīts
Aizkuņģa dziedzera iekaisuma pazīmes var būt stipras sāpes vēderā un mugurā un drudzis. Ja ārstēšanas ar *Xerava* laikā Jūs pamanāt kādu no šīm blakusparādībām, informējiet ārstu vai medmāsu.

Aknu darbības problēmas
Informējiet ārstu, ja Jums ir aknu darbības problēmas vai liekais svars, jo īpaši tad, ja lietojat arī itrakonazolu (zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai), ritonavīru (zāles vīrusu infekciju ārstēšanai) vai klaritromicīnu (antibiotika), jo ārsts Jūs novēros, lai konstatētu, vai nerodas blakusparādības.

Bērni un pusaudži

Xerava nedrīkst lietot bērni un pusaudži, kas ir jaunāki par 18 gadiem, jo šajās grupās tās nav pētītas. *Xerava* nedrīkst lietot bērni, kas jaunāki par 8 gadiem, jo tās var neatgriezeniski ietekmēt bērnu zobus, piemēram, izraisot zobu krāsas izmaiņas.

Citas zāles un *Xerava*

Informējiet ārstu vai medmāsu, ja lietojat, nesen esat lietojis vai varētu lietot citas zāles, tostarp rifampicīnu un klaritromicīnu (antibiotikas), fenobarbitālu, karbamazepīnu un fenitoīnu (zāles epilepsijas ārstēšanai), asinszāli (ārstniecības augs, ko lieto depresijas un nemiera ārstēšanai), itrakonazolu (zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai), ritonavīru, atazanavīru, lopinavīru un sakvinavīru (zāles vīrusu infekciju ārstēšanai), kā arī ciklosporīnu (zāles imūnās sistēmas darbības nomākšanai).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Netiek ieteikts lietot *Xerava* grūtniecības laikā, jo tās var:

- neatgriezeniski iekrāsot Jūsu nedzimušā bērna zobus;
- kavēt dabisko Jūsu nedzimušā bērna kaulu veidošanās procesu.

Nav zināms, vai *Xerava* nokļūst mātes pienā. Ar krūti barojošām mātēm ilgstoši lietojot citas līdzīgas antibiotikas, var tikt neatgriezeniski iekrāsoti bērna zobi. Konsultējieties ar ārstu, pirms barojat savu bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Xerava var ietekmēt Jūsu spēju droši vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus, ja jūtat reiboni, apreibuma sajūtu vai nestabilitāti pēc šo zāļu lietošanas.

3. Kā Jūs saņemsiet *Xerava*

Xerava Jums dos ārsts vai medmāsa.

Pieaugušajiem ieteicamā deva pamatojas uz ķermeņa masu un ir 1 mg/kg reizi 12 stundās.
Ārsts var palielināt Jūsu devu (1,5 mg/kg reizi 12 stundās), ja lietojat citas zāles, tostarp rifampicīnu, fenobarbitālu, karbamazepīnu, fenitoīnu vai asinszāli.

Jūs saņemsiet šīs zāles pa pilienam tieši vēnā (intravenozi) aptuveni 1 stundas laikā.

Ārstēšanas kurss parasti ilgst no 4 līdz 14 dienām. Jūsu ārsts izlems, cik ilgai jābūt Jūsu ārstēšanai.

Ja esat lietojis *Xerava* vairāk nekā noteikts

Xerava Jums slimnīcā dos ārsts vai medmāsa. Tāpēc ir maz ticams, ka saņemsiet pārāk daudz zāļu. Nekavējoties informējiet ārstu vai medmāsu, ja Jums ir bažas par to, ka esat saņēmis pārāk daudz *Xerava*.

Ja esat aizmirsis lietot *Xerava*

Xerava Jums slimnīcā dos ārsts vai medmāsa. Tāpēc ir maz ticams, ka aizmirsīsiet lietot zāļu devu. Nekavējoties informējiet ārstu vai medmāsu, ja Jums ir bažas par to, ka neesat saņēmis zāļu devu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja, lietojot *Xerava*, Jums rodas aizdomas par anafilaktisku reakciju vai ja parādās kāds no turpmāk norādītajiem simptomiem, **nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības**:
- izsitumi;
- sejas pietūkums;
- apreibuma sajūta vai vājums;
- spiedoša sajūta krūšu kurvī;
- apgrūtināta elpošana;
- ātra sirdsdarbība;
- samaņas zudums.

Ja ārstēšanas laikā vai pēc tās Jums sākas caureja, **nekavējoties informējiet ārstu vai medmāsu**. Nelietojiet zāles caurejas ārstēšanai, pirms tam nekonsultējoties ar ārstu.

Citas blakusparādības ir šādas.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):
- slikta dūša;
- vemšana;
- iekaisums un sāpes, ko izraisa asins recekļi injekcijas vietā (tromboflebīts);
- vēnas iekaisums, kas izraisa sāpes un pietūkumu (flebīts);
- apsārtums vai pietūkums injekcijas vietā;
- zems fibrinogēna (proteīns, kas iesaistīts asinsrecē) līmenis asinīs;
- samazinātas asinsreces spējas laboratoriskie mērījumi.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- caureja;
- alerģiska reakcija;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas izraisa stipras sāpes vēderā vai mugurā (pankreatīts);
- izsitumi;
- reibonis;
- galvassāpes;
- pastiprināta svīšana;
- patoloģiski aknu darbības rezultāti asins analīzēs.

Ja Jums ir kāda no šīm blakusparādībām, informējiet ārstu vai medmāsu.

Citas tetraciklīnu grupas antibiotikas
Lietojot citas tetraciklīnu grupas antibiotikas, tostarp minociklīnu un doksiciklīnu, ir ziņots par citām blakusparādībām. Tās ietver jutību pret gaismu, galvassāpes, redzes problēmas un patoloģiskus rezultātus asins analīzēs. Ja ārstēšanas ar *Xerava* laikā Jūs pamanāt kādu no šīm blakusparādībām, informējiet ārstu vai medmāsu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt *Xerava*

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona marķējuma un ārējās kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C temperatūrā). Uzglabāt flakonu kartona iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Kad no pulvera ir pagatavots un atšķaidīts lietošanai gatavs šķīdums, tas Jums ir jāievada uzreiz. Pretējā gadījumā šķīdumu var glabāt istabas temperatūrā un izlietot 12 stundu laikā.

Sagatavotām zālēm *Xerava* jābūt caurspīdīgam, blāvi dzeltenam līdz oranžam šķīdumam. Šķīdumu nedrīkst lietot, ja šķiet, ka tajā ir daļiņas, vai ja šķīdums nav dzidrs.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko *Xerava* satur

- Aktīvā viela ir eravaciklīns. Katrs flakons satur 100 mg eravaciklīna.
- Citas sastāvdaļas ir mannīts (E421), sālsskābe (pH līmeņa koriģēšanai) un nātrija hidroksīds (pH līmeņa koriģēšanai).

***Xerava* ārējais izskats un iepakojums**

Xerava ir blāvi līdz tumši dzeltena apaļas formas masa 10 ml stikla flakonā. Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrāta pagatavošanai) tiks sagatavots flakonā, sajaucot ar 5 ml ūdens injekcijām vai ar 5 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām. Slimnīcā

sagatavotais šķīdums tiks izvilkts no flakona un ievadīts infūzijas maisā ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām.

Xerava ir pieejamas iepakojumos, kas satur 1 flakonu, 10 flakoni vai daudzdevu iepakojumus ar 12 kastītēm, katra satur 1 flakonu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vācija

Ražotājs

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vācija

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē: http://www.ema.europa.eu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Svarīgi! Lūdzu, iepazīstieties ar zāļu aprakstu pirms šo zāļu parakstīšanas.

Xerava ir jāsagatavo, izmantojot ūdeni injekcijām vai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām, un tad jāatšķaida ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām.

Xerava nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm. Ja turpmākām citu zāļu infūzijām izmanto to pašu intravenozo caurulīti, pirms un pēc infūzijas caurulīte ir jāizskalo ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām.

Deva jāaprēķina, pamatojoties uz pacienta svaru — 1 mg/kg ķermeņa masas.

Norādījumi par sagatavošanu

Sagatavojot infūziju šķīdumu, ir jāievēro aseptiska metode. Katra flakona saturs ir jāatšķaida ar 5 ml ūdens injekcijām vai ar 5 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām un viegli ar apļveida kustību jāskalina, līdz pulveris ir pilnībā izšķīdis. Jāizvairās no kratīšanas vai ātrām kustībām, jo var veidoties putas.

Sagatavotām zālēm *Xerava* jābūt caurspīdīgam, blāvi dzeltenam līdz oranžam šķīdumam. Šķīdumu nedrīkst lietot, ja tajā ir daļiņas vai šķīdums nav dzidrs.

Infūziju šķīduma pagatavošana

Lai veiktu zāļu ievadīšanu, sagatavotais šķīdums ir jāatšķaida, izmantojot 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām. Sagatavotā šķīduma aprēķinātais tilpums ir jāievada infūziju maisā, lai sasniegtu mērķa koncentrāciju 0,3 mg/ml (diapazonā no 0,2 līdz 0,6 mg/ml). Skatiet aprēķina piemērus 1. tabulā.

Viegli apvērsiet maisu, lai sajauktu šķīdumu.

1. tabula. Aprēķina piemēri ķermeņa masai no 40 līdz 200 kg[1]

Pacienta ķermeņa masa (kg)	**Kopējā deva (mg)**	**Sagatavojamais flakonu skaits**	**Kopējais atšķaidāmais tilpums (ml)**	**Ieteicamais infūziju maisa izmērs**
40	40	1	2	100 ml
60	60	1	3	250 ml
80	80	1	4	250 ml
100	100	1	5	250 ml
150	150	2	7,5	500 ml
200	200	2	10	500 ml

[1] Precīza deva ir jāaprēķina, pamatojoties uz konkrētā pacienta ķermeņa masu.

Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir **≥ 40 kg – 49 kg**:
aprēķiniet vajadzīgo sagatavotā šķīduma tilpumu, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu, un injicējiet 100 ml infūziju maisā.

Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir **50 kg – 100 kg**:
aprēķiniet vajadzīgo sagatavotā šķīduma tilpumu, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu, un injicējiet 250 ml infūziju maisā.

Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir > **100 kg**:
aprēķiniet vajadzīgo sagatavotā šķīduma tilpumu, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu, un injicējiet 500 ml infūziju maisā.

Infūzija

Pirms ievadīšanas infūziju šķīdums ir vizuāli jāpārbauda, lai pārliecinātos, ka tajā nav daļiņu. Sagatavotie un atšķaidītie šķīdumi, kas satur redzamas daļiņas vai kas nav dzidri, ir jāizmet.

Pēc atšķaidīšanas *Xerava* ievada intravenozi aptuveni 1 stundas laikā. Ieteicamā *Xerava* deva ir 1 mg eravaciklīna/kg ķermeņa masas reizi 12 stundās no 4 līdz 14 dienām.

Sagatavotais un atšķaidītais šķīdums ir jāievada tikai intravenozas infūzijas veidā. To nedrīkst ievadīt intravenozi bolus veidā.

Tikai vienreizējai lietošanai, neizmantotais šķīdums ir jāizmet.