ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xerava 50 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 50 mg erawacykliny.

Po rekonstytucji każdy mililitr zawiera 10 mg erawacykliny.
Po dalszym rozcieńczeniu 1 mililitr zawiera 0,3 mg erawacykliny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).

Substancja zbita w twardą masę o barwie od jasnożółtej do ciemnożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Xerava jest wskazany do stosowania w leczeniu powikłanych zakażeń wewnątrzbrzusznych (cIAI) u dorosłych (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące odpowiedniego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecany schemat podawania to 1 mg erawacykliny na kg masy ciała co 12 godzin przez 4 do 14 dni.

Silne induktory CYP3A4
W przypadku pacjentów, którym jednocześnie podawane są silne induktory CYP3A4, zalecany schemat podawania to 1,5 mg erawacykliny na kg masy ciała co 12 godzin przez 4 do 14 dni (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65. roku życia)
Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub poddawanych hemodializie. Erawacyklinę można podawać niezależnie od pory wykonywania hemodializy (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

Dzieci i młodzież
Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Xerava u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. Produktu leczniczego Xerava nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 8 lat ze względu na przebarwienie zębów (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Sposób podawania

Podanie dożylne.

Produkt Xerava jest podawany wyłącznie w postaci infuzji dożylnej trwającej około godzinę (patrz punkt 4.4).

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
Nadwrażliwość na antybiotyki należące do klasy tetracyklin.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje anafilaktyczne

Dla innych antybiotyków należących do klasy tetracyklin są możliwe i były zgłaszane poważne, sporadycznie śmiertelne, reakcje nadwrażliwości (patrz punkt 4.3). W przypadku reakcji nadwrażliwości leczenie za pomocą erawacykliny należy natychmiast przerwać i podjąć odpowiednie środki ratownicze.

Biegunka związana z *Clostridioides difficile*

Przypadki powiązanego z antybiotykami zapalenia okrężnicy i rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy były zgłaszane w związku ze stosowaniem niemal wszystkich antybiotyków. Mogą one mieć stopień ciężkości od łagodnego do zagrażającego życiu. Ważne, aby uwzględnić to rozpoznanie w przypadku pacjentów z biegunką podczas leczenia erawacykliną lub po jego zakończeniu (patrz punkt 4.8). W takich okolicznościach należy rozważyć przerwanie podawania erawacykliny i zastosowanie środków wspomagających wraz z podaniem specyficznych leków przeciwko *Clostridioides difficile*. Nie należy podawać produktów leczniczych blokujących perystaltykę.

Reakcje w miejscu podania infuzji

Erawacyklina jest podawana przez wykonanie infuzji dożylnej o czasie trwania wynoszącym około 1 godziny w celu minimalizacji ryzyka reakcji w miejscu podania infuzji. Podczas podawania erawacykliny w badaniach klinicznych zaobserwowano rumień w miejscu podania infuzji, ból/bolesność, zapalenie żył i zakrzepowe zapalenie żył (patrz punkt 4.8). W przypadku poważnych reakcji należy przerwać podawanie erawacykliny do czasu określenia nowego miejsca infuzji dożylnej. Dodatkowe środki mające na celu zmniejszenie częstości i ciężkości reakcji w miejscu podania infuzji obejmują zmniejszenie szybkości infuzji erawacykliny i (lub) jej stężenia.

Niewrażliwe drobnoustroje

Długotrwałe stosowanie może spowodować przerost niewrażliwych drobnoustrojów, w tym grzybów. Wystąpienie podczas leczenia nadkażenia może skutkować koniecznością przerwania go. Należy zastosować inne stosowne środki i uwzględnić alternatywną terapię przeciwdrobnoustrojową zgodnie z istniejącymi wytycznymi terapeutycznymi.

Zapalenie trzustki

Przypadki zapalenia trzustki były zgłaszane w związku ze stosowaniem erawacykliny. Niektóre z nich były ciężkie (patrz punkt 4.8). W razie podejrzenia zapalenia trzustki należy przerwać podawanie erawacykliny.

Dzieci i młodzież

Produktu Xerava nie należy stosować w okresie rozwoju zębów (podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży i u dzieci w wieku poniżej 8 lat), ponieważ może on spowodować trwałe przebarwienie zębów (kolor żółto-szaro-brązowy) (patrz punkty 4.2 i 4.6).

Równoczesne stosowanie silnych induktorów CYP3A4

Przewidywane jest zwiększenie przez leki indukujące CYP3A4 szybkości i stopnia metabolizmu erawacykliny. Induktory CYP3A4 działają w sposób zależny od czasu, a maksymalny efekt po wprowadzeniu może wystąpić po upływie co najmniej 2 tygodni. Analogicznie zanik indukcji CYP3A4 może wystąpić po co najmniej 2 tygodniach. Przewiduje się, że stosowanie równoczesne z silnymi induktorami CYP3A4 (takimi jak fenobarbital, ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina i ziele dziurawca zwyczajnego) spowoduje zmniejszenie skuteczności erawacykliny (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C w klasyfikacji Childa-Pugha) może wystąpić zwiększona ekspozycja na produkt. W związku z tym takich pacjentów należy monitorować pod kątem działań niepożądanych (patrz punkt 4.8), w szczególności jeśli są oni otyli lub przyjmują również silne inhibitory CYP3A — w tym przypadku ekspozycja może ulec dodatkowemu zwiększeniu (patrz punkty 4.5 i 5.2). W takich przypadkach nie można udzielić zaleceń dotyczących dawkowania.

Ograniczenia danych klinicznych

W badaniach klinicznych dotyczących cIAI nie brali udziału pacjenci z obniżoną odpornością. Większość pacjentów (80%) osiągała początkowe wyniki według skali APACHE II wynoszące <10; u 5,4% pacjentów występowała początkowo równoległa bakteriemia; u 34% pacjentów występowało powikłane zapalenie wyrostka robaczkowego.

Koagulopatia
Erawacyklina może wydłużać zarówno czas protrombinowy (PT), jak i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT). Ponadto podczas stosowania erawacykliny zgłaszano hipofibrynogenemię. W związku z tym przed rozpoczęciem leczenia erawacykliną i regularnie w trakcie leczenia należy monitorować parametry krzepnięcia krwi, takie jak PT lub inne odpowiednie testy oceny stanu układu krzepnięcia krwi, w tym fibrynogen we krwi.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Potencjalny wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę erawacykliny

Równoczesne podawanie ryfampicyny, silnego induktora CYP 3A4/3A5, zmieniało farmakokinetykę erawacykliny, zmniejszając ekspozycję o około 32% i zwiększając klirens o około 54%. Dawkę erawacykliny należy zwiększyć o około 50% (1,5 mg/kg dożylnie co 12 h) w przypadku podawania równoczesnego z ryfampicyną lub innymi silnymi induktorami CYP3A, takimi jak fenobarbital, karbamazepina, fenytoina i ziele dziurawca zwyczajnego (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Jednoczesne podawanie itrakonazolu, silnego inhibitora CYP3A, zmieniło farmakokinetykę erawacykliny, zwiększając parametr C_{max} o około 5%, parametr AUC_{0-24} o około 23% i zmniejszając

klirens. Nie jest oczekiwane istotne z klinicznego punktu widzenia zwiększenie ekspozycji, w związku z czym w przypadku równoczesnego podawania erawacykliny z inhibitorami CYP3A nie jest wymagane dostosowanie dawki. Jednakże pacjentów przyjmujących silne inhibitory CYP3A (np. rytonawir, itrakonazol, klarytromycynę) w połączeniu z innymi czynnikami mogącymi zwiększać ekspozycję, takimi jak ciężkie zaburzenia czynności wątroby i (lub) otyłość, należy monitorować pod kątem działań niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 4.8).

W badaniach *in vitro* wykazano, że erawacyklina jest substratem transporterów P-gp, OATP1B1 i OATP1B3. Nie można wykluczyć interakcji między lekami *in vivo*, a jednoczesne podawanie erawacykliny z innymi produktami leczniczymi blokującymi te transportery (przykłady inhibitorów OATP1B1/3: atazanawir, cyklosporyna, lopinawir i sakwinawir) może spowodować zwiększenie stężenia erawacykliny w osoczu.

Potencjalny wpływ erawacykliny na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

W badaniach *in vitro* erawacyklina i produkty jej metabolizmu nie są inhibitorami ani induktorami enzymów CYP lub białek transportowych (patrz punkt 5.2). Interakcje z produktami leczniczymi będącymi substratami tych enzymów lub transporterów są zatem mało prawdopodobne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania erawacykliny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Podobnie jak inne antybiotyki należące do klasy tetracyklin erawacyklina może powodować trwałe uszkodzenia zębów (przebarwienie i wady szkliwa) oraz opóźnienie procesów kostnienia u płodów w przypadku ekspozycji *in utero* w drugim i trzecim trymestrze ciąży. Przyczyną jest gromadzenie się jej w tkankach o dużej wymianie wapnia i tworzenie chelatów wapniowych (patrz punkty 4.4 i 5.3). Produktu leczniczego Xerava nie stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania erawacykliny.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny unikać zachodzenia w ciążę podczas przyjmowania erawacykliny.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy erawacyklina i jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały przenikanie erawacykliny i jej metabolitów do mleka kobiet karmiących piersią (patrz punkt 5.3).

Długotrwałe stosowanie innych tetracyklin podczas karmienia piersią może prowadzić do znacznego wchłaniania przez karmione dziecko i nie jest zalecane ze względu na ryzyko przebarwienia zębów i opóźnienia procesów kostnienia u dziecka.

Decyzja o kontynuowaniu lub zaprzestaniu karmienia piersią lub kontynuacji bądź przerwaniu leczenia produktem Xerava powinna zostać podjęta z uwzględnieniem korzyści płynących z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Brak jest danych dotyczących wpływu erawacykliny na płodność u ludzi. Erawacyklina wpłynęła na parzenie się i płodność u samców szczurów przy klinicznie istotnych ekspozycjach (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Erawacyklina może wywierać niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Podczas podawania erawacykliny mogą występować zawroty głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

W badaniach klinicznych najczęstszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z cIAI leczonych erawacykliną (n = 576) były nudności (3,0%), wymioty, zapalenie żył w miejscu podania infuzji (po 1,9%), zapalenie żył (1,4%), zakrzepica w miejscu podania infuzji (0,9%), biegunka (0,7%), rumień w miejscu nakłucia naczynia (0,5%), nadmierna potliwość, zakrzepowe zapalenie żył, niedoczulica w miejscu podania infuzji i bóle głowy (po 0,3%), zwykle łagodne lub o umiarkowanym natężeniu.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane stwierdzone dla erawacykliny przedstawiono w tabeli 1. Działania niepożądane są klasyfikowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania. Częstość występowania działań niepożądanych definiowano następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1 Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych erawacykliny w badaniach klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Hipofibrynogenemia Zwiększony międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) Wydłużony czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) Wydłużony czas protrombinowy (PT)	
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy Ból głowy
Zaburzenia naczyniowe	Zakrzepowe zapalenie żył[a] Zapalenie żył[b]	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Wymioty	Zapalenie trzustki Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności amino-transferazy asparaginianowej (AST) Zwiększenie aktywności amino-transferazy alaninowej (ALT) Hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Nadmierna potliwość
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu podania infuzji [c]	

a. Zakrzepowe zapalenie żył obejmuje następujące jednostki określone preferowanymi terminami: zakrzepowe zapalenie żył i zapalenie żył w miejscu podania infuzji.
b. Zapalenie żył obejmuje następujące jednostki określone preferowanymi terminami: zapalenie żył, zapalenie żył w miejscu podania infuzji, powierzchniowe zapalenie żył oraz zapalenie żył w miejscu wstrzyknięcia.
c. Reakcje w miejscu podania infuzji obejmują następujące jednostki określone preferowanymi terminami: rumień w miejscu wstrzyknięcia, niedoczulica w miejscu podania infuzji, rumień w miejscu nakłucia naczynia oraz ból w miejscu nakłucia naczynia.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu podania infuzji
U pacjentów leczonych erawacykliną stwierdzono łagodne do umiarkowanych reakcje w miejscu podania infuzji, obejmujące ból lub dyskomfort, rumień i obrzęk lub zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, a także powierzchniowe zakrzepowe zapalenie żył i (lub) zapalenie żył. Reakcje w miejscu podania infuzji można ograniczyć, zmniejszając stężenie podawanej erawacykliny lub szybkość wykonywania infuzji.

Działania antybiotyków należących do klasy tetracyklin
Działania niepożądane antybiotyków należących do klasy tetracyklin obejmują nadwrażliwość na światło, guz rzekomy mózgu (*pseudotumor cerebri)* oraz działanie przeciwanaboliczne, prowadzące do zwiększenia stężenia azotu mocznikowego, azotemii, kwasicy i hiperfosfatemii.

Biegunka
Działania niepożądane klasy antybiotyków obejmują rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy oraz przerost niewrażliwych organizmów, w tym grzybów (patrz punkt 4.4). W badaniach klinicznych biegunka związana z leczeniem wystąpiła u 0,7% pacjentów. Wszystkie przypadki były łagodne.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach, podczas których zdrowym ochotnikom podawano erawacyklinę w dawce do 3 mg/kg mc., zaobserwowano, że dawki większe od zalecanej skutkują wyższym wskaźnikiem występowania nudności i wymiotów.

W przypadku podejrzenia przedawkowania stosowanie produktu Xerava należy przerwać i monitorować pacjenta pod kątem działań niepożądanych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, tetracykliny, kod ATC: J01AA13.

Mechanizm działania

Mechanizm działania erawacykliny obejmuje zakłócenie syntezy białka bakteryjnego przez związanie z podjednostką rybosomalną 30S, uniemożliwiające włączenie reszt aminokwasowych do wydłużających się łańcuchów peptydowych.

Substytucje C-7 i C-9 w erawacyklinie nie zachodzą w żadnych występujących naturalnie lub półsyntetycznych tetracyklinach. Schemat substytucji pobudza działanie przeciwdrobnoustrojowe, w tym utrzymanie działania *in vitro* przeciwko szczepom Gram-dodatnim i Gram-ujemnym wykazującym specyficzne mechanizmy odporności na tetracyklinę (tj. usuwanie pompą błonową przez białka tet(A), tet(B) i tet(K); zabezpieczenie rybosomalne zakodowane przez białka tet(M) i tet(Q)). Erawacyklina nie jest substratem dla pompy MepA u *Staphylococcus aureus*, którą opisano jako mechanizm oporności na tygecyklinę. Na erawacyklinę nie działają również enzymy unieszkodliwiające lub modyfikujące aminoglikozydy.

Mechanizm odporności

Odporność na erawacyklinę zaobserwowano u *Enterococcus* zawierających modyfikację w rpsJ. Nie występuje oporność krzyżowa typu „target-based” między erawacykliną a innymi grupami antybiotyków takimi jak chinolony, penicyliny, cefalosporyny i karbapenemy.

Inne mechanizmy odporności bakterii, które mogłyby potencjalnie oddziaływać na erawacyklinę, są związane ze zwiększonym naturalnym nieswoistym wypompowywaniem leku powodującym wielolekoodporność (MDR).

Wartości graniczne badania wrażliwości

Wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego (MIC) określone dla erawacykliny przez Europejski Komitet Badania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST) wynoszą:

Tabela 2 Wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego erawacykliny dla różnych czynników chorobotwórczych

Czynnik chorobotwórczy	Wartości graniczne MIC (µg/ml)	
	Wrażliwy (S ≤)	Oporny (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

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Powierzchnia pod krzywą stężenia w osoczu w czasie (AUC) podzielona przez minimalne stężenie hamujące (MIC) erawacykliny została określona jako najlepszy predyktor skuteczności *in vitro* z wykorzystaniem ekspozycji ludzkiego stanu stacjonarnego na środek chemostatyczny, potwierdzony *in vivo* w modelach zwierzęcych zakażeń.

Skuteczność kliniczna w stosunku do określonych czynników chorobotwórczych

W badaniach klinicznych została wykazana skuteczność w stosunku do czynników chorobotwórczych określonych jako wywołujące cIAI, które były wrażliwe na erawacyklinę *in vitro*:

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

Aktywność przeciwbakteryjna w stosunku do innych istotnych czynników chorobotwórczych

Dane *in vitro* wskazują, że na erawacyklinę nie jest wrażliwy niżej wymieniony czynnik chorobotwórczy:
- *Pseudomonas aeruginosa*

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu Xerava w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z cIAI (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Erawacyklina jest podawana dożylnie, w związku z czym jest w 100% biodostępna.

Średnie parametry farmakokinetyczne erawacykliny po pojedynczym i wielokrotnych infuzjach dożylnych (trwających 60 minut) w dawce 1 mg/kg mc., wykonywanych u zdrowych osób dorosłych co 12 godzin, przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3 Średnie (% CV) parametry farmakokinetyczne w osoczu dla erawacykliny po pojedynczym i wielokrotnych infuzjach dożylnych zdrowym osobom dorosłym

Dawkowanie erawacykliny		Parametry PK średnia arytmetyczna (% CV)			
		C_{max} (ng/ml)	t_{max}[a] (h)	AUC_{0-12}[b] (ng*h/ml)	$t_{1/2}$ (h)
1,0 mg/kg mc. dożylnie co 12 godzin (n=6)	Dzień 1	2125 (15)	1,0 (1,0–1,0)	4305 (14)	9 (21)
	Dzień 10	1825 (16)	1,0 (1,0–1,0)	6309 (15)	39 (32)

[a] Średni (zakres) reprezentowany

[b] AUC dla dnia 1 = AUC $_{0-12}$ po pierwszej dawce i AUC dla dnia 10 = AUC dla stanu stacjonarnego$_{0-12}$

Dystrybucja

Wiązanie *in vitro* erawacykliny z białkami osocza ludzkiego zwiększa się wraz ze wzrostem stężenia, ze związaniem 79%, 86% i 90% w stężeniach odpowiednio 0,1, 1 i 10 µg/ml. Średnia objętość dystrybucji (% CV) w stanie stacjonarnym u zdrowych ochotników po przyjęciu dawki 1 mg/kg co 12 h wynosi w przybliżeniu 321 l (6,35), czyli jest większa niż całkowita objętość wody w organizmie.

Metabolizm

Nieprzetworzona erawacyklina jest głównym składnikiem związanym z produktem leczniczym występującym w osoczu i w moczu człowieka. Erawacyklina jest metabolizowana przede wszystkim przez utlenianie pierścienia pirolidynowego z udziałem CYP3A4 i FMO do TP-6208 oraz chemiczną epimeryzację w C-4 do TP-498. Dodatkowe drugorzędne metabolity powstają w wyniku glukuronidacji, utleniania i hydrolizy. TP-6208 i TP-498 nie są uznawane za farmakologicznie czynne.

Erawacyklina jest substratem dla transporterów P-gp, OATP1B1 i OATP1B3, ale nie dla BCRP.

Eliminacja

Erawacyklina jest wydalana w moczu i w kale. Klirens nerkowy i żółciowy oraz bezpośrednie wydalanie jelitowe odpowiadają za odpowiednio około 35% i 48% całkowitego klirensu w organizmie po podaniu jednej dawki dożylnej zawierającej 60 mg ^{14}C-erawacykliny.

Liniowość lub nieliniowość

Wielkości C_{max} i AUC erawacykliny u zdrowych osób dorosłych zwiększają się w przybliżeniu proporcjonalnie do zwiększania dawki. Po podaniu dożylnym 1 mg/kg mc. co 12 godzin występuje akumulacja wynosząca około 45%.

W poddanym badaniom klinicznym zakresie wielokrotnych dawek dożylnych erawacykliny parametry farmakokinetyczne AUC i C_{max} wykazują liniowość, aczkolwiek ze zwiększeniem dawki wzrost wartości AUC i C_{max} staje się nieco mniej proporcjonalny do zwiększania dawki.

Potencjalne interakcje lekowe

Erawacyklina i jej metabolity nie są w warunkach *in vitro* inhibitorami CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4. Erawacyklina, TP-498 i TP-6208 nie są induktorami CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4.

Erawacyklina, TP-498 i TP-6208 nie są inhibitorami transporterów BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 ani MATE2-K. Metabolity TP-498 i TP-6208 nie są w warunkach *in vitro* inhibitorami P-gp.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek
Średnia geometryczna najmniejszych kwadratów C_{max} dla erawacykliny u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) wzrosła o 8,8% w porównaniu z pacjentami zdrowymi (90% CI -19,4, 45,2). Średnia geometryczna najmniejszych kwadratów $AUC_{0\text{-}inf}$ dla erawacykliny u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) spadła o 4,0% w porównaniu z pacjentami zdrowymi (90% CI -14,0, 12,3).

Zaburzenia czynności wątroby
Średnia geometryczna C_{max} dla erawacykliny u pacjentów z lekkimi (stopnia A w klasyfikacji Childa-Pugha), średnimi (stopnia B w klasyfikacji Childa-Pugha) i ciężkimi (stopnia C w klasyfikacji Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby wzrosła o odpowiednio 13,9%, 16,3%, i 19,7% w porównaniu z pacjentami zdrowymi. Średnia geometryczna $AUC_{0\text{-}inf}$ dla erawacykliny u pacjentów z lekkimi, średnimi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wzrosła o odpowiednio 22,9%, 37,9% i 110,3% w porównaniu z pacjentami zdrowymi.

Płeć
W populacji, na której wykonano analizę farmakokinetyczną dla erawacykliny, nie zaobserwowano dla niej żadnych istotnych klinicznie różnic AUC w odniesieniu do płci.

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
W populacji, na której wykonano analizę farmakokinetyczną dla erawacykliny, nie zaobserwowano dla niej żadnych istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki erawacykliny w odniesieniu do wieku.

Masa ciała
W populacji, na której wykonano analizę farmakokinetyczną, stwierdzono zależność dyspozycji erawacykliny (klirens i objętość) od masy ciała. Jednakże otrzymane różnice ekspozycji na erawacyklinę w kategoriach AUC nie uzasadniają zmian dawki w badanym zakresie mas ciała. Nie są dostępne dane dla pacjentów o masie ciała przekraczającej 137 kg. Wpływ poważnej otyłości na ekspozycję na erawacyklinę nie został zbadany.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności dawki powtórzonej prowadzonych na szczurach, psach i małpach zaobserwowano dla erawacykliny zmniejszenie liczby limfocytów/zanik węzłów chłonnych, śledziony i grasicy, spadek liczby erytrocytów, retikulocytów, leukocytów i płytek krwi (u psów i małp), w połączeniu z ubogokomórkowością szpiku kostnego oraz szkodliwym wpływem na przewód pokarmowy (pies i małpa). Zaobserwowane efekty były odwracalne lub częściowo odwracalne w okresie regeneracji trwającym od 3 do 7 tygodni.

Odbarwienie kości (przy braku ustaleń histologicznych), które nie było w pełni odwracalne w okresach regeneracji trwających do 7 tygodni, zaobserwowano u szczurów i małp po 13 tygodniach dawkowania.

Dożylne podawanie dużych dawek erawacykliny w badaniach prowadzonych na szczurach i psach było powiązane z reakcjami skórnymi (w tym pokrzywkami, zadrapaniami, obrzękiem i (lub) rumieniem skórnym).

W badaniach płodności samców szczurów erawacyklina podawana w dawce odpowiadającej około 5-krotności ekspozycji klinicznej (na podstawie AUC) doprowadziła do znacznej redukcji liczby ciąż. Zaobserwowane efekty były odwracalne po 70-dniowym (10-tygodniowym) okresie regeneracji, równoważnym z cyklem spermatogennym u szczura. Obserwowane efekty dotyczące męskich narządów rozrodczych występowały również u szczurów w badaniach toksyczności dawki powtórzonej prowadzonych przez 14 dni lub 13 tygodni przy ekspozycji większej niż 10- lub 5-krotna ekspozycja kliniczna na podstawie AUC. Obserwacje obejmowały zwyrodnienie cewek nasiennych, oligospermię i pozostałości komórkowe w najądrzach, zatrzymywanie spermatydów w cewkach

nasiennych, wzrost zatrzymywania spermatydów w komórkach Sertolego oraz wakuolizację komórek Sertolego i zmniejszenie liczby plemników. U samic szczurów nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu na parzenie się lub płodność.

W badaniach zarodków i płodów nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu u szczurów, u których występowała ekspozycja porównywalna do ekspozycji klinicznej, ani u królików, u których występowała ekspozycja 1,9-krotnie wyższa niż ekspozycja kliniczna (na podstawie AUC) odpowiednio u szczurów i królików. Dawki wyższe niż 2- lub 4-krotnie większe niż ekspozycja kliniczna (na podstawie AUC) związane były z toksycznością dla matek (obserwacje kliniczne i spadek przyrostu masy ciała oraz spożycia pokarmu), zmniejszeniem masy ciała płodu i opóźnieniami kostnienia szkieletu u obydwu gatunków oraz poronieniami u królika.

Badania na zwierzętach wskazują, że erawacyklina przechodzi przez łożysko i znajduje się w osoczu płodowym. Erawacyklina (i jej metabolity) są wydalane w mleku u szczurów w okresie laktacji.

Erawacyklina nie jest genotoksyczna. Nie przeprowadzono badań w zakresie karcynogenności erawacykliny.

Produkt Xerava może być potencjalnie bardzo trwały w osadach słodkowodnych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421)
Sodu wodorotlenek (dostosowanie pH)
Kwas solny (dostosowanie pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Stabilność chemiczna i fizyczna podczas użytkowania po rekonstytucji we fiolce została wykazana dla okresu 1 godziny w temperaturze 25 °C.

Stabilność chemiczna i fizyczna podczas użytkowania po rozcieńczeniu została wykazana dla okresu 72 godzin 2 °C-8 °C i 12 godzin w temperaturze 25 °C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien zostać natychmiast użyty. Jeśli nie będzie natychmiast użyty, za czas oraz warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik i zazwyczaj nie powinny wynosić powyżej 72 godzin w temperaturze 2 °C–8 °C, chyba że metoda rekonstytucji/rozcieńczenia była przeprowadzona w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C–8 °C). Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Szklana fiolka typu I o pojemności 10 ml z zatyczką z gumy chlorobutylowej i aluminiową nasadką.

Wielkości opakowań: opakowania po 1 fiolce i wielopaki po 12 fiolek (12 opakowań po 1 fiolce w każdym).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ogólne środki ostrożności

Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Podczas przygotowania roztworu do infuzji należy stosować technikę aseptyczną.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji

Zawartość wymaganej liczby fiolek należy rozpuścić, używając dla każdej 5 ml wody do wstrzykiwań i delikatnie mieszając do czasu całkowitego rozpuszczenia proszku. Należy unikać wstrząsania lub gwałtownych ruchów, ponieważ może to powodować pienienie.

Roztwór produktu Xerava powinien być klarowny i mieć kolor od jasnożółtego do pomarańczowego. Roztworu nie należy używać, jeśli występują w nim cząstki lub jest mętny.

Przygotowanie roztworu do infuzji

W celu podania sporządzony roztwór należy poddać dalszemu rozcieńczeniu, stosując roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Obliczoną objętość sporządzonego roztworu należy dodać do worka infuzyjnego do uzyskania stężenia docelowego wynoszącego 0,3 mg/ml, w zakresie 0,2 do 0,6 mg/ml. Patrz przykładowe obliczenia w tabeli 4.

Delikatnie odwrócić worek, aby wymieszać roztwór.

Tabela 4 Przykładowe obliczenia dla zakresu masy ciała od 40 kg do 200 kg[1]

Masa ciała pacjenta (kg)	Dawka całkowita (mg)	Liczba fiolek potrzebnych do rekonstytucji	Całkowita objętość do rozcieńczenia (ml)	Zalecana wielkość worka infuzyjnego
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]Dokładną dawkę należy obliczyć na podstawie masy ciała konkretnego pacjenta.

Dla mas ciała pacjentów w zakresie **≥ 40 kg–49 kg**:
Obliczyć objętość wymaganą do sporządzenia roztworu na podstawie masy ciała pacjenta i wstrzyknąć do worka infuzyjnego o pojemności 100 ml.

Dla mas ciała pacjentów w zakresie **50 kg–100 kg**:
Obliczyć objętość wymaganą do sporządzenia roztworu na podstawie masy ciała pacjenta i wstrzyknąć do worka infuzyjnego o pojemności 250 ml.

Dla mas ciała pacjentów >**100 kg**:
Obliczyć objętość wymaganą do sporządzenia roztworu na podstawie masy ciała pacjenta i wstrzyknąć do worka infuzyjnego o pojemności 500 ml.

Infuzja
Przed podaniem substancji roztwór gotowy do użycia powinien być poddany oględzinom pod kątem cząstek stałych.
Sporządzony i rozcieńczony roztwór, który zawiera widoczne cząstki lub jest mętny, należy wyrzucić.

Po rozcieńczeniu produkt Xerava jest podawany drogą dożylną przez około 1 godzinę.

Sporządzony i rozcieńczony roztwór należy podawać wyłącznie w postaci infuzji dożylnej. Nie wolno go podawać w postaci bolusu dożylnego.

Jeżeli w przypadku sekwencyjnej infuzji różnych produktów leczniczych używana jest ta sama linia dożylna, należy ją przepłukać przed infuzją i po jej wykonaniu roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

Utylizacja

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen Brand
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 września 2018
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 kwietnia 2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xerava 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 100 mg erawacykliny.

Po rekonstytucji każdy mililitr zawiera 20 mg erawacykliny.
Po dalszym rozcieńczeniu 1 mililitr zawiera 0,6 mg erawacykliny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).

Substancja zbita w twardą masę o barwie od jasnożółtej do ciemnożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Xerava jest wskazany do stosowania w leczeniu powikłanych zakażeń wewnątrzbrzusznych (cIAI) u dorosłych (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące odpowiedniego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecany schemat podawania to 1 mg erawacykliny na kg masy ciała co 12 godzin przez 4 do 14 dni.

Silne induktory CYP3A4
W przypadku pacjentów, którym jednocześnie podawane są silne induktory CYP3A4, zalecany schemat podawania to 1,5 mg erawacykliny na kg masy ciała co 12 godzin przez 4 do 14 dni (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65. roku życia)
Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub poddawanych hemodializie. Erawacyklinę można podawać niezależnie od pory wykonywania hemodializy (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

Dzieci i młodzież
Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Xerava u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. Produktu leczniczego Xerava nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 8 lat ze względu na przebarwienie zębów (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Sposób podawania

Podanie dożylne.

Produkt Xerava jest podawany wyłącznie w postaci infuzji dożylnej trwającej około godzinę (patrz punkt 4.4).

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
Nadwrażliwość na antybiotyki należące do klasy tetracyklin.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje anafilaktyczne

Dla innych antybiotyków należących do klasy tetracyklin są możliwe i były zgłaszane poważne, sporadycznie śmiertelne, reakcje nadwrażliwości (patrz punkt 4.3). W przypadku reakcji nadwrażliwości leczenie za pomocą erawacykliny należy natychmiast przerwać i podjąć odpowiednie środki ratownicze.

Biegunka związana z *Clostridioides difficile*

Przypadki powiązanego z antybiotykami zapalenia okrężnicy i rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy były zgłaszane w związku ze stosowaniem niemal wszystkich antybiotyków. Mogą one mieć stopień ciężkości od łagodnego do zagrażającego życiu. Ważne, aby uwzględnić to rozpoznanie w przypadku pacjentów z biegunką podczas leczenia erawacykliną lub po jego zakończeniu (patrz punkt 4.8). W takich okolicznościach należy rozważyć przerwanie podawania erawacykliny i zastosowanie środków wspomagających wraz z podaniem specyficznych leków przeciwko *Clostridioides difficile*. Nie należy podawać produktów leczniczych blokujących perystaltykę.

Reakcje w miejscu podania infuzji

Erawacyklina jest podawana przez wykonanie infuzji dożylnej o czasie trwania wynoszącym około 1 godziny w celu minimalizacji ryzyka reakcji w miejscu podania infuzji. Podczas podawania erawacykliny w badaniach klinicznych zaobserwowano rumień w miejscu podania infuzji, ból/bolesność, zapalenie żył i zakrzepowe zapalenie żył (patrz punkt 4.8). W przypadku poważnych reakcji należy przerwać podawanie erawacykliny do czasu określenia nowego miejsca infuzji dożylnej. Dodatkowe środki mające na celu zmniejszenie częstości i ciężkości reakcji w miejscu podania infuzji obejmują zmniejszenie szybkości infuzji erawacykliny i (lub) jej stężenia.

Niewrażliwe drobnoustroje

Długotrwałe stosowanie może spowodować przerost niewrażliwych drobnoustrojów, w tym grzybów. Wystąpienie podczas leczenia nadkażenia może skutkować koniecznością przerwania go. Należy

zastosować inne stosowne środki i uwzględnić alternatywną terapię przeciwdrobnoustrojową zgodnie z istniejącymi wytycznymi terapeutycznymi.

Zapalenie trzustki

Przypadki zapalenia trzustki były zgłaszane w związku ze stosowaniem erawacykliny. Niektóre z nich były ciężkie (patrz punkt 4.8). W razie podejrzenia zapalenia trzustki należy przerwać podawanie erawacykliny.

Dzieci i młodzież

Produktu Xerava nie należy stosować w okresie rozwoju zębów (podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży i u dzieci w wieku poniżej 8 lat), ponieważ może on spowodować trwałe przebarwienie zębów (kolor żółto-szaro-brązowy) (patrz punkty 4.2 i 4.6).

Równoczesne stosowanie silnych induktorów CYP3A4

Przewidywane jest zwiększenie przez leki indukujące CYP3A4 szybkości i stopnia metabolizmu erawacykliny. Induktory CYP3A4 działają w sposób zależny od czasu, a maksymalny efekt po wprowadzeniu może wystąpić po upływie co najmniej 2 tygodni. Analogicznie zanik indukcji CYP3A4 może wystąpić po co najmniej 2 tygodniach. Przewiduje się, że stosowanie równoczesne z silnymi induktorami CYP3A4 (takimi jak fenobarbital, ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina i ziele dziurawca zwyczajnego) spowoduje zmniejszenie skuteczności erawacykliny (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C w klasyfikacji Childa-Pugha) może wystąpić zwiększona ekspozycja na produkt. W związku z tym takich pacjentów należy monitorować pod kątem działań niepożądanych (patrz punkt 4.8), w szczególności jeśli są oni otyli lub przyjmują również silne inhibitory CYP3A — w tym przypadku ekspozycja może ulec dodatkowemu zwiększeniu (patrz punkty 4.5 i 5.2). W takich przypadkach nie można udzielić zaleceń dotyczących dawkowania.

Ograniczenia danych klinicznych

W badaniach klinicznych dotyczących cIAI nie brali udziału pacjenci z obniżoną odpornością. Większość pacjentów (80%) osiągała początkowe wyniki według skali APACHE II wynoszące < 10; u 5,4% pacjentów występowała początkowo równoległa bakteriemia; u 34% pacjentów występowało powikłane zapalenie wyrostka robaczkowego.

Koagulopatia
Erawacyklina może wydłużać zarówno czas protrombinowy (PT), jak i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT). Ponadto podczas stosowania erawacykliny zgłaszano hipofibrynogenemię. W związku z tym przed rozpoczęciem leczenia erawacykliną i regularnie w trakcie leczenia należy monitorować parametry krzepnięcia krwi, takie jak PT lub inny odpowiednie testy oceny stanu układu krzepnięcia krwi, w tym fibrynogen we krwi.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Potencjalny wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę erawacykliny

Równoczesne podawanie ryfampicyny, silnego induktora CYP 3A4/3A5, zmieniało farmakokinetykę erawacykliny, zmniejszając ekspozycję o około 32% i zwiększając klirens o około 54%. Dawkę erawacykliny należy zwiększyć o około 50% (1,5 mg/kg dożylnie co 12 h) w przypadku podawania równoczesnego z ryfampicyną lub innymi silnymi induktorami CYP3A, takimi jak fenobarbital, karbamazepina, fenytoina i ziele dziurawca zwyczajnego (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Jednoczesne podawanie itrakonazolu, silnego inhibitora CYP3A, zmieniło farmakokinetykę erawacykliny, zwiększając parametr C_{max} o około 5%, parametr AUC_{0-24} o około 23% i zmniejszając klirens. Nie jest oczekiwane istotne z klinicznego punktu widzenia zwiększenie ekspozycji, w związku z czym w przypadku równoczesnego podawania erawacykliny z inhibitorami CYP3A nie jest wymagane dostosowanie dawki. Jednakże pacjentów przyjmujących silne inhibitory CYP3A (np. rytonawir, itrakonazol, klarytromycynę) w połączeniu z innymi czynnikami mogącymi zwiększać ekspozycję, takimi jak ciężkie zaburzenia czynności wątroby i (lub) otyłość, należy monitorować pod kątem działań niepożądanych (patrz punkty 4.4 i 4.8).

W badaniach *in vitro* wykazano, że erawacyklina jest substratem transporterów P-gp, OATP1B1 i OATP1B3. Nie można wykluczyć interakcji między lekami *in vivo*, a jednoczesne podawanie erawacykliny z innymi produktami leczniczymi blokującymi te transportery (przykłady inhibitorów OATP1B1/3: atazanawir, cyklosporyna, lopinawir i sakwinawir) może spowodować zwiększenie stężenia erawacykliny w osoczu.

Potencjalny wpływ erawacykliny na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

W badaniach *in vitro* erawacyklina i produkty jej metabolizmu nie są inhibitorami ani induktorami enzymów CYP lub białek transportowych (patrz punkt 5.2). Interakcje z produktami leczniczymi będącymi substratami tych enzymów lub transporterów są zatem mało prawdopodobne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania erawacykliny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Podobnie jak inne antybiotyki należące do klasy tetracyklin erawacyklina może powodować trwałe uszkodzenia zębów (przebarwienie i wady szkliwa) oraz opóźnienie procesów kostnienia u płodów w przypadku ekspozycji *in utero* w drugim i trzecim trymestrze ciąży. Przyczyną jest gromadzenie się jej w tkankach o dużej wymianie wapnia i tworzenie chelatów wapniowych (patrz punkty 4.4 i 5.3). Produktu leczniczego Xerava nie stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podania erawacykliny.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny unikać zachodzenia w ciążę podczas przyjmowania erawacykliny.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy erawacyklina i jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały przenikanie erawacykliny i jej metabolitów do mleka kobiet karmiących piersią (patrz punkt 5.3).

Długotrwałe stosowanie innych tetracyklin podczas karmienia piersią może prowadzić do znacznego wchłaniania przez karmione dziecko i nie jest zalecane ze względu na ryzyko przebarwienia zębów i opóźnienia procesów kostnienia u dziecka.

Decyzja o kontynuowaniu lub zaprzestaniu karmienia piersią lub kontynuacji bądź przerwaniu leczenia produktem Xerava powinna zostać podjęta z uwzględnieniem korzyści płynących z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Brak jest danych dotyczących wpływu erawacykliny na płodność u ludzi. Erawacyklina wpłynęła na parzenie się i płodność u samców szczurów przy klinicznie istotnych ekspozycjach (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Erawacyklina może wywierać niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Podczas podawania erawacykliny mogą występować zawroty głowy (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

W badaniach klinicznych najczęstszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z cIAI leczonych erawacykliną (n = 576) były nudności (3,0%), wymioty, zapalenie żył w miejscu podania infuzji (po 1,9%), zapalenie żył (1,4%), zakrzepica w miejscu podania infuzji (0,9%), biegunka (0,7%), rumień w miejscu nakłucia naczynia (0,5%), nadmierna potliwość, zakrzepowe zapalenie żył, niedoczulica w miejscu podania infuzji i bóle głowy (po 0,3%), zwykle łagodne lub o umiarkowanym natężeniu.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane stwierdzone dla erawacykliny przedstawiono w tabeli 1. Działania niepożądane są klasyfikowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania. Częstość występowania działań niepożądanych definiowano następująco: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1 Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych erawacykliny w badaniach klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Hipofibrynogenemia Zwiększony międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) Wydłużony czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) Wydłużony czas protrombinowy (PT)	
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy Ból głowy
Zaburzenia naczyniowe	Zakrzepowe zapalenie żył[a] Zapalenie żył[b]	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Wymioty	Zapalenie trzustki Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności amino-transferazy asparaginianowej (AST) Zwiększenie aktywności amino-transferazy alaninowej (ALT) Hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Nadmierna potliwość
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu podania infuzji [c]	

a. Zakrzepowe zapalenie żył obejmuje następujące jednostki określone preferowanymi terminami: zakrzepowe zapalenie żył i zapalenie żył w miejscu podania infuzji.
b. Zapalenie żył obejmuje następujące jednostki określone preferowanymi terminami: zapalenie żył, zapalenie żył w miejscu podania infuzji, powierzchniowe zapalenie żył oraz zapalenie żył w miejscu wstrzyknięcia.
c. Reakcje w miejscu podania infuzji obejmują następujące jednostki określone preferowanymi terminami: rumień w miejscu wstrzyknięcia, niedoczulica w miejscu podania infuzji, rumień w miejscu nakłucia naczynia oraz ból w miejscu nakłucia naczynia.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu podania infuzji
U pacjentów leczonych erawacykliną stwierdzono łagodne do umiarkowanych reakcje w miejscu podania infuzji, obejmujące ból lub dyskomfort, rumień i obrzęk lub zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, a także powierzchniowe zakrzepowe zapalenie żył i (lub) zapalenie żył. Reakcje w miejscu podania infuzji można ograniczyć, zmniejszając stężenie podawanej erawacykliny lub szybkość wykonywania infuzji.

Działania antybiotyków należących do klasy tetracyklin
Działania niepożądane antybiotyków należących do klasy tetracyklin obejmują nadwrażliwość na światło, guz rzekomy mózgu (*pseudotumor cerebri)* oraz działanie przeciwanaboliczne, prowadzące do zwiększenia stężenia azotu mocznikowego, azotemii, kwasicy i hiperfosfatemii.

Biegunka
Działania niepożądane klasy antybiotyków obejmują rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy oraz przerost niewrażliwych organizmów, w tym grzybów (patrz punkt 4.4). W badaniach klinicznych biegunka związana z leczeniem wystąpiła u 0,7% pacjentów. Wszystkie przypadki były łagodne.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach, podczas których zdrowym ochotnikom podawano erawacyklinę w dawce do 3 mg/kg mc., zaobserwowano, że dawki większe od zalecanej skutkują wyższym wskaźnikiem występowania nudności i wymiotów.

W przypadku podejrzenia przedawkowania stosowanie produktu Xerava należy przerwać i monitorować pacjenta pod kątem działań niepożądanych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, tetracykliny, kod ATC: J01AA13.

Mechanizm działania

Mechanizm działania erawacykliny obejmuje zakłócenie syntezy białka bakteryjnego przez związanie z podjednostką rybosomalną 30S, uniemożliwiające włączenie reszt aminokwasowych do wydłużających się łańcuchów peptydowych.

Substytucje C-7 i C-9 w erawacyklinie nie zachodzą w żadnych występujących naturalnie lub półsyntetycznych tetracyklinach. Schemat substytucji pobudza działanie przeciwdrobnoustrojowe, w tym utrzymanie działania *in vitro* przeciwko szczepom Gram-dodatnim i Gram-ujemnym wykazującym specyficzne mechanizmy odporności na tetracyklinę (tj. usuwanie pompą błonową przez białka tet(A), tet(B) i tet(K); zabezpieczenie rybosomalne zakodowane przez białka tet(M) i tet(Q)). Erawacyklina nie jest substratem dla pompy MepA u *Staphylococcus aureus*, którą opisano jako mechanizm oporności na tygecyklinę. Na erawacyklinę nie działają również enzymy unieszkodliwiające lub modyfikujące aminoglikozydy.

Mechanizm odporności

Odporność na erawacyklinę zaobserwowano u *Enterococcus* zawierających modyfikację w rpsJ. Nie występuje oporność krzyżowa typu „target-based" między erawacykliną a innymi grupami antybiotyków takimi jak chinolony, penicyliny, cefalosporyny i karbapenemy.

Inne mechanizmy odporności bakterii, które mogłyby potencjalnie oddziaływać na erawacyklinę, są związane ze zwiększonym naturalnym nieswoistym wypompowywaniem leku powodującym wielolekoodporność (MDR).

Wartości graniczne badania wrażliwości

Wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego (MIC) określone dla erawacykliny przez Europejski Komitet Badania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST) wynoszą:

Tabela 3 Wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego erawacykliny dla różnych czynników chorobotwórczych

Czynnik chorobotwórczy	Wartości graniczne MIC (µg/ml)	
	Wrażliwy (S ≤)	Oporny (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

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Powierzchnia pod krzywą stężenia w osoczu w czasie (AUC) podzielona przez minimalne stężenie hamujące (MIC) erawacykliny została określona jako najlepszy predyktor skuteczności *in vitro* z wykorzystaniem ekspozycji ludzkiego stanu stacjonarnego na środek chemostatyczny, potwierdzony *in vivo* w modelach zwierzęcych zakażeń.

Skuteczność kliniczna w stosunku do określonych czynników chorobotwórczych

W badaniach klinicznych została wykazana skuteczność w stosunku do czynników chorobotwórczych określonych jako wywołujące cIAI, które były wrażliwe na erawacyklinę *in vitro*:

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

Aktywność przeciwbakteryjna w stosunku do innych istotnych czynników chorobotwórczych

Dane *in vitro* wskazują, że na erawacyklinę nie jest wrażliwy niżej wymieniony czynnik chorobotwórczy:
- *Pseudomonas aeruginosa*

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu Xerava w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z cIAI (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Erawacyklina jest podawana dożylnie, w związku z czym jest w 100% biodostępna.

Średnie parametry farmakokinetyczne erawacykliny po pojedynczym i wielokrotnych infuzjach dożylnych (trwających 60 minut) w dawce 1 mg/kg mc., wykonywanych u zdrowych osób dorosłych co 12 godzin, przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3 Średnie (% CV) parametry farmakokinetyczne w osoczu dla erawacykliny po pojedynczym i wielokrotnych infuzjach dożylnych zdrowym osobom dorosłym

Dawkowanie erawacykliny		Parametry PK średnia arytmetyczna (% CV)			
		C_{max} (ng/ml)	t_{max}[a] (h)	AUC_{0-12}[b] (ng*h/ml)	$t_{1/2}$ (h)
1,0 mg/kg mc. dożylnie co 12 godzin (n=6)	Dzień 1	2125 (15)	1,0 (1,0–1,0)	4305 (14)	9 (21)
	Dzień 10	1825 (16)	1,0 (1,0–1,0)	6309 (15)	39 (32)

[a] Średni (zakres) reprezentowany

[b] AUC dla dnia 1 = AUC $_{0-12}$ po pierwszej dawce i AUC dla dnia 10 = AUC dla stanu stacjonarnego$_{0-12}$

Dystrybucja

Wiązanie *in vitro* erawacykliny z białkami osocza ludzkiego zwiększa się wraz ze wzrostem stężenia, ze związaniem 79%, 86% i 90% w stężeniach odpowiednio 0,1, 1 i 10 µg/ml. Średnia objętość dystrybucji (% CV) w stanie stacjonarnym u zdrowych ochotników po przyjęciu dawki 1 mg/kg co 12 h wynosi w przybliżeniu 321 l (6,35), czyli jest większa niż całkowita objętość wody w organizmie.

Metabolizm

Nieprzetworzona erawacyklina jest głównym składnikiem związanym z produktem leczniczym występującym w osoczu i w moczu człowieka. Erawacyklina jest metabolizowana przede wszystkim przez utlenianie pierścienia pirolidynowego z udziałem CYP3A4 i FMO do TP-6208 oraz chemiczną epimeryzację w C-4 do TP-498. Dodatkowe drugorzędne metabolity powstają w wyniku glukuronidacji, utleniania i hydrolizy. TP-6208 i TP-498 nie są uznawane za farmakologicznie czynne.

Erawacyklina jest substratem dla transporterów P-gp, OATP1B1 i OATP1B3, ale nie dla BCRP.

Eliminacja

Erawacyklina jest wydalana w moczu i w kale. Klirens nerkowy i żółciowy oraz bezpośrednie wydalanie jelitowe odpowiadają za odpowiednio około 35% i 48% całkowitego klirensu w organizmie po podaniu jednej dawki dożylnej zawierającej 60 mg ^{14}C-erawacykliny.

Liniowość lub nieliniowość

Wielkości C_{max} i AUC erawacykliny u zdrowych osób dorosłych zwiększają się w przybliżeniu proporcjonalnie do zwiększania dawki. Po podaniu dożylnym 1 mg/kg mc. co 12 godzin występuje akumulacja wynosząca około 45%.

W poddanym badaniom klinicznym zakresie wielokrotnych dawek dożylnych erawacykliny parametry farmakokinetyczne AUC i C_{max} wykazują liniowość, aczkolwiek ze zwiększeniem dawki wzrost wartości AUC i C_{max} staje się nieco mniej proporcjonalny do zwiększania dawki.

Potencjalne interakcje lekowe

Erawacyklina i jej metabolity nie są w warunkach *in vitro* inhibitorami CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4. Erawacyklina, TP-498 i TP-6208 nie są induktorami CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4.

Erawacyklina, TP-498 i TP-6208 nie są inhibitorami transporterów BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 ani MATE2-K. Metabolity TP-498 i TP-6208 nie są w warunkach *in vitro* inhibitorami P-gp.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek
Średnia geometryczna najmniejszych kwadratów C_{max} dla erawacykliny u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) wzrosła o 8,8% w porównaniu z pacjentami zdrowymi (90% CI -19,4, 45,2). Średnia geometryczna najmniejszych kwadratów $AUC_{0\text{-}inf}$ dla erawacykliny u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) spadła o 4,0% w porównaniu z pacjentami zdrowymi (90% CI -14,0, 12,3).

Zaburzenia czynności wątroby
Średnia geometryczna C_{max} dla erawacykliny u pacjentów z lekkimi (stopnia A w klasyfikacji Childa-Pugha), średnimi (stopnia B w klasyfikacji Childa-Pugha) i ciężkimi (stopnia C w klasyfikacji Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby wzrosła o odpowiednio 13,9%, 16,3%, i 19,7% w porównaniu z pacjentami zdrowymi. Średnia geometryczna $AUC_{0\text{-}inf}$ dla erawacykliny u pacjentów z lekkimi, średnimi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wzrosła o odpowiednio 22,9%, 37,9% i 110,3% w porównaniu z pacjentami zdrowymi.

Płeć
W populacji, na której wykonano analizę farmakokinetyczną dla erawacykliny, nie zaobserwowano dla niej żadnych istotnych klinicznie różnic AUC w odniesieniu do płci.

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
W populacji, na której wykonano analizę farmakokinetyczną dla erawacykliny, nie zaobserwowano dla niej żadnych istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki erawacykliny w odniesieniu do wieku.

Masa ciała
W populacji, na której wykonano analizę farmakokinetyczną, stwierdzono zależność dyspozycji erawacykliny (klirens i objętość) od masy ciała. Jednakże otrzymane różnice ekspozycji na erawacyklinę w kategoriach AUC nie uzasadniają zmian dawki w badanym zakresie mas ciała. Nie są dostępne dane dla pacjentów o masie ciała przekraczającej 137 kg. Wpływ poważnej otyłości na ekspozycję na erawacyklinę nie został zbadany.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności dawki powtórzonej prowadzonych na szczurach, psach i małpach zaobserwowano dla erawacykliny zmniejszenie liczby limfocytów/zanik węzłów chłonnych, śledziony i grasicy, spadek liczby erytrocytów, retikulocytów, leukocytów i płytek krwi (u psów i małp), w połączeniu z ubogokomórkowością szpiku kostnego oraz szkodliwym wpływem na przewód pokarmowy (pies i małpa). Zaobserwowane efekty były odwracalne lub częściowo odwracalne w okresie regeneracji trwającym od 3 do 7 tygodni.

Odbarwienie kości (przy braku ustaleń histologicznych), które nie było w pełni odwracalne w okresach regeneracji trwających do 7 tygodni, zaobserwowano u szczurów i małp po 13 tygodniach dawkowania.

Dożylne podawanie dużych dawek erawacykliny w badaniach prowadzonych na szczurach i psach było powiązane z reakcjami skórnymi (w tym pokrzywkami, zadrapaniami, obrzękiem i (lub) rumieniem skórnym).

W badaniach płodności samców szczurów erawacyklina podawana w dawce odpowiadającej około 5-krotności ekspozycji klinicznej (na podstawie AUC) doprowadziła do znacznej redukcji liczby ciąż. Zaobserwowane efekty były odwracalne po 70-dniowym (10-tygodniowym) okresie regeneracji, równoważnym z cyklem spermatogennym u szczura. Obserwowane efekty dotyczące męskich narządów rozrodczych występowały również u szczurów w badaniach toksyczności dawki powtórzonej prowadzonych przez 14 dni lub 13 tygodni przy ekspozycji większej niż 10- lub 5-krotna ekspozycja kliniczna na podstawie AUC. Obserwacje obejmowały zwyrodnienie cewek nasiennych, oligospermię i pozostałości komórkowe w najądrzach, zatrzymywanie spermatydów w cewkach

nasiennych, wzrost zatrzymywania spermatydów w komórkach Sertolego oraz wakuolizację komórek Sertolego i zmniejszenie liczby plemników. U samic szczurów nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu na parzenie się lub płodność.

W badaniach zarodków i płodów nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu u szczurów, u których występowała ekspozycja porównywalna do ekspozycji klinicznej, ani u królików, u których występowała ekspozycja 1,9-krotnie wyższa niż ekspozycja kliniczna (na podstawie AUC) odpowiednio u szczurów i królików. Dawki wyższe niż 2- lub 4-krotnie większe niż ekspozycja kliniczna (na podstawie AUC) związane były z toksycznością dla matek (obserwacje kliniczne i spadek przyrostu masy ciała oraz spożycia pokarmu), zmniejszeniem masy ciała płodu i opóźnieniami kostnienia szkieletu u obydwu gatunków oraz poronieniami u królika.

Badania na zwierzętach wskazują, że erawacyklina przechodzi przez łożysko i znajduje się w osoczu płodowym. Erawacyklina (i jej metabolity) są wydalane w mleku u szczurów w okresie laktacji.

Erawacyklina nie jest genotoksyczna. Nie przeprowadzono badań w zakresie karcynogenności erawacykliny.

Produkt Xerava może być potencjalnie bardzo trwały w osadach słodkowodnych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421)
Sodu wodorotlenek (dostosowanie pH)
Kwas solny (dostosowanie pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Stabilność chemiczna i fizyczna podczas użytkowania po rekonstytucji we fiolce została wykazana dla okresu 1 godziny w temperaturze 25 °C.
Stabilność chemiczna i fizyczna podczas użytkowania po rozcieńczeniu została wykazana dla okresu 72 godzin 2 °C-8 °C i 12 godzin w temperaturze 25 °C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien zostać natychmiast użyty. Jeśli nie będzie natychmiast użyty, za czas oraz warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik i zazwyczaj nie powinny wynosić powyżej 72 godzin w temperaturze 2 °C–8 °C, chyba że metoda rekonstytucji/rozcieńczenia była przeprowadzona w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C–8 °C). Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Szklana fiolka typu I o pojemności 10 ml z zatyczką z gumy butylowej i aluminiową nasadką.

Wielkości opakowań: opakowania po 1 fiolce, 10 fiolek i wielopaki po 12 fiolek (12 opakowań po 1 fiolce w każdym).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ogólne środki ostrożności

Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Podczas przygotowania roztworu do infuzji należy stosować technikę aseptyczną.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji
Zawartość wymaganej liczby fiolek należy rozpuścić, używając dla każdej 5 ml wody do wstrzykiwań lub 5 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) i delikatnie mieszając do czasu całkowitego rozpuszczenia proszku. Należy unikać wstrząsania lub gwałtownych ruchów, ponieważ może to powodować pienienie.

Roztwór produktu Xerava powinien być klarowny i mieć kolor od jasnożółtego do pomarańczowego. Roztworu nie należy używać, jeśli występują w nim cząstki lub jest mętny.

Przygotowanie roztworu do infuzji
W celu podania sporządzony roztwór należy poddać dalszemu rozcieńczeniu, stosując roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Obliczoną objętość sporządzonego roztworu należy dodać do worka infuzyjnego do uzyskania stężenia docelowego wynoszącego 0,3 mg/ml, w zakresie 0,2 do 0,6 mg/ml. Patrz przykładowe obliczenia w tabeli 4.

Delikatnie odwrócić worek, aby wymieszać roztwór.

Tabela 4 Przykładowe obliczenia dla zakresu masy ciała od 40 kg do 200 kg[1]

Masa ciała pacjenta (kg)	Dawka całkowita (mg)	Liczba fiolek potrzebnych do rekonstytucji	Całkowita objętość do rozcieńczenia (ml)	Zalecana wielkość worka infuzyjnego
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]Dokładną dawkę należy obliczyć na podstawie masy ciała konkretnego pacjenta.

Dla mas ciała pacjentów w zakresie **≥ 40 kg–49 kg**:
Obliczyć objętość wymaganą do sporządzenia roztworu na podstawie masy ciała pacjenta i wstrzyknąć do worka infuzyjnego o pojemności 100 ml.

Dla mas ciała pacjentów w zakresie **50 kg–100 kg**:
Obliczyć objętość wymaganą do sporządzenia roztworu na podstawie masy ciała pacjenta i wstrzyknąć do worka infuzyjnego o pojemności 250 ml.

Dla mas ciała pacjentów > **100 kg**:
Obliczyć objętość wymaganą do sporządzenia roztworu na podstawie masy ciała pacjenta i wstrzyknąć do worka infuzyjnego o pojemności 500 ml.

Infuzja
Przed podaniem substancji roztwór gotowy do użycia powinien być poddany oględzinom pod kątem cząstek stałych.
Sporządzony i rozcieńczony roztwór, który zawiera widoczne cząstki lub jest mętny, należy wyrzucić.

Po rozcieńczeniu produkt Xerava jest podawany drogą dożylną przez około 1 godzinę.

Sporządzony i rozcieńczony roztwór należy podawać wyłącznie w postaci infuzji dożylnej. Nie wolno go podawać w postaci bolusu dożylnego.

Jeżeli w przypadku sekwencyjnej infuzji różnych produktów leczniczych używana jest ta sama linia dożylna, należy ją przepłukać przed infuzją i po jej wykonaniu roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

Utylizacja

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen Brand
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 września 2018
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 kwietnia 2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Xerava 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Niemcy

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Niemcy

Xerava 50 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE: 1 FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xerava 50 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
erawacyklina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 50 mg erawacykliny,
Po rekonstytucji 1 ml zawiera 10 mg erawacykliny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

mannitol (E 421), sodu wodorotlenek, kwas solny.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
do podania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen Brand
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1312/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE: WIELOPAK Z OSTRZEŻENIEM TYPU „BLUE BOX”

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xerava 50 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
erawacyklina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 50 mg erawacykliny,
Po rekonstytucji 1 ml zawiera 10 mg erawacykliny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

mannitol (E 421), sodu wodorotlenek, kwas solny.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Wielopak: 12 fiolek (12 x 1)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
do podania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen Brand
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1312/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO WEWNĘTRZNE: WIELOPAK BEZ OSTRZEŻENIA TYPU „BLUE BOX”

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xerava 50 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
erawacyklina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 50 mg erawacykliny,
Po rekonstytucji 1 ml zawiera 10 mg erawacykliny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

mannitol (E 421), sodu wodorotlenek, kwas solny.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
1 fiolka. Składnik opakowania zbiorczego nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
do podania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Przechowywać fiolkę w opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen Brand
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1312/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA FIOLKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Xerava 50 mg proszek do sporządzania koncentratu
erawacyklina
iv. po rekonstytucji i rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE: 1 FIOLKA, 10 FIOLEK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xerava 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
erawacyklina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 100 mg erawacykliny,
Po rekonstytucji 1 ml zawiera 20 mg erawacykliny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

mannitol (E 421), sodu wodorotlenek, kwas solny.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
1 fiolka
10 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
do podania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen Brand
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1312/003 1 fiolka
EU/1/18/1312/005 10 fiolek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE: WIELOPAK Z OSTRZEŻENIEM TYPU „BLUE BOX”

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xerava 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
erawacyklina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 100 mg erawacykliny,
Po rekonstytucji 1 ml zawiera 20 mg erawacykliny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

mannitol (E 421), sodu wodorotlenek, kwas solny.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Wielopak: 12 fiolek (12 x 1)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
do podania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen Brand
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1312/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO WEWNĘTRZNE: WIELOPAK BEZ OSTRZEŻENIA TYPU „BLUE BOX”

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xerava 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
erawacyklina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 100 mg erawacykliny,
Po rekonstytucji 1 ml zawiera 20 mg erawacykliny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

mannitol (E 421), sodu wodorotlenek, kwas solny.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
1 fiolka. Składnik opakowania zbiorczego nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
do podania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Przechowywać fiolkę w opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen Brand
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1312/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA NA FIOLKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Xerava 100 mg proszek do sporządzania koncentratu
erawacyklina
iv. po rekonstytucji i rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Xerava 50 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
erawacyklina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeżeli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Xerava i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem produktu Xerava
3. Sposób podawania leku Xerava
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Xerava
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Xerava i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Xerava

Xerava jest antybiotykiem zawierającym substancję czynną erawacyklinę. Należy ona grupy antybiotyków zwanych „tetracyklinami", których działanie polega na powstrzymaniu rozwoju niektórych bakterii zakaźnych.

W jakim celu stosuje się lek Xerava

Lek Xerava jest stosowany w celu leczenia osób dorosłych z powikłanymi zakażeniami wewnątrz brzucha.

2. Informacje ważne przed przyjęciem produktu Xerava

Kiedy nie stosować leku Xerava

- jeśli pacjent ma uczulenie na erawacyklinę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent ma uczulenie na jakikolwiek antybiotyk z grupy tetracyklin (np. minocyklinę i doksycyklinę), ponieważ może to oznaczać również alergię na erawacyklinę.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Xerava należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką:

Reakcje anafilaktyczne
Reakcje anafilaktyczne (alergiczne) były zgłaszane w przypadku innych antybiotyków z grupy tetracyklin. Mogą one wystąpić nagle i stanowić potencjalne zagrożenie dla życia. W przypadku podejrzenia wystąpienia reakcji anafilaktycznej podczas przyjmowania leku Xerava **należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną**. Do objawów należą wysypka, opuchlizna twarzy,

zawroty głowy lub omdlenie, ucisk w klatce piersiowej, trudności z oddychaniem, przyspieszony rytm serca lub utrata świadomości (patrz również punkt 4).

Biegunka
W przypadku występowania biegunki przed podaniem leku Xerava należy poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę. W przypadku wystąpienia biegunki podczas leczenia lub po nim **należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza**. Bez konsultacji z lekarzem nie wolno stosować żadnych leków przeciwbiegunkowych (patrz również punkt 4).

Reakcje w miejscu podania infuzji
Produkt Xerava jest podawany bezpośrednio w postaci infuzji (kroplówki) do żyły. **Należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę** w przypadku wystąpienia w miejscu podania infuzji następujących objawów w trakcie leczenia lub po nim: zaczerwienienie skóry, wysypka, zapalenie, ból lub bolesność.

Nowe zakażenie
Chociaż Xerava zwalcza niektóre bakterie, inne bakterie i grzyby mogą nadal rozwijać się. Określa się to jako przerost lub nadkażenie. Lekarz będzie uważnie monitorował wszelkie nowe zakażenia, a w razie potrzeby przerwie leczenie produktem Xerava i poda inny lek.

Zapalenie trzustki
Silny ból brzucha i pleców oraz gorączka mogą być objawami stanu zapalnego trzustki. Należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę w przypadku wystąpienia podczas leczenia produktem Xerava któregokolwiek z wymienionych działań niepożądanych.

Problemy z wątrobą
Należy skonsultować się z lekarzem w przypadku problemów z wątrobą lub nadwagi, w szczególności w przypadku przyjmowania również itrakonazolu (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych), rytonawiru (lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusowych) lub klarytromycyny (antybiotyk). W takiej sytuacji lekarz będzie prowadził obserwację pod kątem działań niepożądanych.

Dzieci i młodzież

Tego leku nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie został on wystarczająco przebadany w tych populacjach. Leku Xerava nie stosować u dzieci poniżej 8 lat, ponieważ może spowodować trwałe działania niepożądane w uzębieniu, takie jak przebarwienie.

Lek Xerava a inne leki

Należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym ryfampicyny i klarytromycyny (antybiotyki), fenobarbitalu, karbamazepiny i fenytoiny (stosowane w leczeniu padaczki), ziela dziurawca zwyczajnego (zioło stosowane w leczeniu depresji i niepokoju), itrakonazolu (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych), rytonawiru, atazanawiru, lopinawiru i sakwinawiru (lek stosowany w leczeniu infekcji wirusowych) i cyklosporyny (lek stosowany w celu supresji układu immunologicznego).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Nie zaleca się stosowania leku Xerava w czasie ciąży, ponieważ może on:

- spowodować trwałe przebarwienie zębów nienarodzonego dziecka
- opóźnić proces naturalnego tworzenia kości nienarodzonego dziecka.

Nie wiadomo, czy lek Xerava przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Długotrwałe przyjmowanie tego lub innych podobnych antybiotyków przez matki karmiące piersią może

spowodować trwałe przebarwienie zębów dziecka. Przed rozpoczęciem karmienia piersią należy skonsultować się z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Xerava może wpływać na zdolność bezpiecznego prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn. Nie prowadzić pojazdów i nie obsługiwać maszyn, jeśli po przyjęciu leku wystąpią zawroty głowy, oszołomienie lub niepewność.

3. Sposób podawania leku Xerava

Lek Xerava będzie podawany przez lekarza lub pielęgniarkę.

Zalecana dawka dla dorosłych obliczana jest na podstawie masy ciała i wynosi 1 mg/kg mc. co 12 godzin.
Lekarz może zwiększyć dawkę (do 1,5 mg/kg mc. co 12 godzin) w przypadku przyjmowania innych leków, takich jak ryfampicyna, fenobarbital, karbamazepina, fenytoina lub ziele dziurawca zwyczajnego.

Lek będzie podawany w postaci kroplówki bezpośrednio do żyły (dożylnie) przez około 1 godzinę.

Cykl leczenia zwykle trwa od 4 do 14 dni. Decyzję dotyczącą długości leczenia podejmie lekarz.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Xerava

Lek Xerava będzie podawany w szpitalu przez lekarza lub pielęgniarkę. W związku z tym podanie zbyt dużej dawki jest nieprawdopodobne. W przypadku podejrzenia podania zbyt dużej dawki leku Xerava należy natychmiast poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę.

Pominięcie dawki leku Xerava

Lek Xerava będzie podawany w szpitalu przez lekarza lub pielęgniarkę. W związku z tym pominięcie dawki jest nieprawdopodobne. W przypadku podejrzenia pominięcia dawki należy natychmiast poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku podejrzenia wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub poniższych objawów podczas przyjmowania leku Xerava **należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną.**

- Wysypka
- Opuchlizna twarzy
- Zawroty głowy lub omdlenie
- Ucisk w klatce piersiowej
- Trudności z oddychaniem
- Przyspieszony rytm serca
- Utrata świadomości

Należy niezwłocznie poinformować lekarza lub pielęgniarkę w przypadku wystąpienia biegunki podczas leczenia lub po jego zakończeniu. Bez konsultacji z lekarzem nie wolno stosować żadnych leków przeciwbiegunkowych.

Inne działania niepożądane obejmują:

Często (mogące wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):
- Nudności
- Wymioty
- Stan zapalny i ból spowodowany przez zakrzepy krwi w miejscu wstrzyknięcia (zakrzepowe zapalenie żył)
- Stan zapalny żyły, powodujący ból i opuchliznę (zapalenie żył)
- Zaczerwienienie lub opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia
- Niska aktywność fibrynogenu we krwi (białka biorącego udział w krzepnięciu krwi)
- Wyniki badań laboratoryjnych wskazujące na zmniejszoną zdolność do tworzenia zakrzepów krwi

Niezbyt często (mogące wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):
- Biegunka
- Reakcja alergiczna
- Zapalenie trzustki powodujące silny ból brzucha lub pleców
- Wysypka
- Zawroty głowy
- Ból głowy
- Zwiększona potliwość
- Odbiegające od normy wyniki badania krwi dotyczące wątroby

Należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę w przypadku wystąpienia któregoś z wymienionych działań niepożądanych.

Inne antybiotyki z grupy tetracyklin
W przypadku innych antybiotyków z grupy tetracyklin, w tym minocykliny i doksycykliny, stwierdzono inne działania niepożądane. Obejmują one nadwrażliwość na światło, bóle głowy, problemy z widzeniem lub odbiegające od normy wyniki badań krwi. Należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę w przypadku wystąpienia któregokolwiek z tych działań podczas leczenia lekiem Xerava.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeżeli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Xerava

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i opakowaniu po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2 °C-8 °C). Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po rozpuszczeniu proszku i rozcieńczeniu roztworu do stanu gotowego do użycia należy niezwłocznie podać go pacjentowi. W przeciwnym razie można go przechowywać w temperaturze pokojowej i użyć w ciągu 12 godzin.

Roztwór produktu Xerava powinien być klarowny i mieć kolor od jasnożółtego do pomarańczowego. Roztworu nie należy używać, jeśli występują w nim jakiekolwiek cząstki lub jest mętny.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Xerava

- Substancją czynną jest erawacyklina. Każda fiolka zawiera 50 mg erawacykliny.
- Pozostałe składniki to mannitol (E 421), kwas chlorowodorowy (dostosowanie pH) i sodu wodorotlenek (dostosowanie pH).

Jak wygląda lek Xerava i co zawiera opakowanie

Lek Xerava ma postać substancji zbitej w twardą masę o barwie od jasnożółtej do ciemnożółtej, umieszczonej w fiolce szklanej o pojemności 10 ml. Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu) zostanie rozpuszczony we fiolce za pomocą 5 ml wody do wstrzykiwań. W celu wykonania wstrzyknięcia w szpitalu sporządzony roztwór należy przenieść z fiolki i wprowadzić do worka infuzyjnego z roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

Lek Xerava dostępny jest w opakowaniach zawierających po 1 fiolce lub wielopakach złożonych z 12 pudełek, każde po 1 fiolce.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen Brand
Niemcy

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: http://www.ema.europa.eu.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Ważne: Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL).

Lek Xerava należy rozpuścić w wodzie do wstrzykiwań, a otrzymany roztwór poddać dalszemu rozcieńczeniu, stosując roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

Leku Xerava nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi. Jeżeli w przypadku sekwencyjnej infuzji różnych produktów leczniczych używana jest ta sama linia dożylna, należy ją przepłukać przed infuzją i po jej wykonaniu roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

Dawkę należy obliczyć na podstawie masy ciała pacjenta; 1 mg/kg masy ciała.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji

Podczas przygotowania roztworu do infuzji należy stosować technikę aseptyczną. Zawartość każdej fiolki należy rozpuścić, używając dla każdej 5 ml wody do wstrzykiwań i delikatnie mieszając do czasu całkowitego rozpuszczenia proszku. Należy unikać wstrząsania lub gwałtownych ruchów, ponieważ może to powodować pienienie.

Roztwór leku Xerava powinien być klarowny i mieć kolor od jasnożółtego do pomarańczowego. Roztworu nie należy używać, jeśli występują w nim cząstki lub jest mętny.

Przygotowanie roztworu do infuzji

W celu podania sporządzony roztwór należy poddać dalszemu rozcieńczeniu, stosując roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Obliczoną objętość sporządzonego roztworu należy dodawać do worka infuzyjnego do uzyskania stężenia docelowego wynoszącego 0,3 mg/ml, w zakresie 0,2–0,6 mg/ml. Patrz przykładowe obliczenia w tabeli 1.

Delikatnie odwrócić worek, aby wymieszać roztwór.

Tabela 1. Przykłady obliczeń dla zakresu masy ciała od 40 kg do 200 kg[1]

Masa ciała pacjenta (kg)	Dawka całkowita (mg)	Liczba fiolek potrzebnych do rekonstytucji	Całkowita objętość do rozcieńczenia (ml)	Zalecana wielkość worka infuzyjnego
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] Dokładną dawkę należy obliczyć na podstawie masy ciała konkretnego pacjenta.

Dla mas ciała pacjentów w zakresie **≥ 40 kg–49 kg**:
Obliczyć objętość wymaganą do sporządzenia roztworu na podstawie masy ciała pacjenta i wstrzyknąć do worka infuzyjnego o pojemności 100 ml.

Dla mas ciała pacjentów w zakresie **50 kg–100 kg**:
Obliczyć objętość wymaganą do sporządzenia roztworu na podstawie masy ciała pacjenta i wstrzyknąć do worka infuzyjnego o pojemności 250 ml.

Dla mas ciała pacjentów >**100 kg**:
Obliczyć objętość wymaganą do sporządzenia roztworu na podstawie masy ciała pacjenta i wstrzyknąć do worka infuzyjnego o pojemności 500 ml.

Infuzja

Przed podaniem roztwór do infuzji należy poddać oględzinom pod kątem cząstek stałych.
Sporządzony i rozcieńczony roztwór, który zawiera widoczne cząstki lub jest mętny, należy wyrzucić.

Po rozcieńczeniu produkt Xerava jest podawany drogą dożylną przez około 1 godzinę. Zalecany schemat dawkowania produktu Xerava to 1 mg/kg mc. co 12 godzin przez 4 do 14 dni.

Sporządzony i rozcieńczony roztwór należy podawać wyłącznie w postaci infuzji dożylnej. Nie wolno go podawać w postaci bolusu dożylnego.

Produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia, niewykorzystany roztwór należy wyrzucić.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Xerava 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
erawacyklina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeżeli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

7. Co to jest lek Xerava i w jakim celu się go stosuje
8. Informacje ważne przed przyjęciem produktu Xerava
9. Sposób podawania leku Xerava
10. Możliwe działania niepożądane
11. Jak przechowywać lek Xerava
12. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Xerava i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Xerava

Xerava jest antybiotykiem zawierającym substancję czynną erawacyklinę. Należy ona grupy antybiotyków zwanych „tetracyklinami”, których działanie polega na powstrzymaniu rozwoju niektórych bakterii zakaźnych.

W jakim celu stosuje się lek Xerava

Lek Xerava jest stosowany w celu leczenia osób dorosłych z powikłanymi zakażeniami wewnątrz brzucha.

2. Informacje ważne przed przyjęciem produktu Xerava

Kiedy nie stosować leku Xerava

– jeśli pacjent ma uczulenie na erawacyklinę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
– jeśli pacjent ma uczulenie na jakikolwiek antybiotyk z grupy tetracyklin (np. minocyklinę i doksycyklinę), ponieważ może to oznaczać również alergię na erawacyklinę.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Xerava należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką:

Reakcje anafilaktyczne
Reakcje anafilaktyczne (alergiczne) były zgłaszane w przypadku innych antybiotyków z grupy tetracyklin. Mogą one wystąpić nagle i stanowić potencjalne zagrożenie dla życia. W przypadku podejrzenia wystąpienia reakcji anafilaktycznej podczas przyjmowania leku Xerava **należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną**. Do objawów należą wysypka, opuchlizna twarzy,

zawroty głowy lub omdlenie, ucisk w klatce piersiowej, trudności z oddychaniem, przyspieszony rytm serca lub utrata świadomości (patrz również punkt 4).

Biegunka
W przypadku występowania biegunki przed podaniem leku Xerava należy poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę. W przypadku wystąpienia biegunki podczas leczenia lub po nim **należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza**. Bez konsultacji z lekarzem nie wolno stosować żadnych leków przeciwbiegunkowych (patrz również punkt 4).

Reakcje w miejscu podania infuzji
Produkt Xerava jest podawany bezpośrednio w postaci infuzji (kroplówki) do żyły. **Należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę** w przypadku wystąpienia w miejscu podania infuzji następujących objawów w trakcie leczenia lub po nim: zaczerwienienie skóry, wysypka, zapalenie, ból lub bolesność.

Nowe zakażenie
Chociaż Xerava zwalcza niektóre bakterie, inne bakterie i grzyby mogą nadal rozwijać się. Określa się to jako przerost lub nadkażenie. Lekarz będzie uważnie monitorował wszelkie nowe zakażenia, a w razie potrzeby przerwie leczenie produktem Xerava i poda inny lek.

Zapalenie trzustki
Silny ból brzucha i pleców oraz gorączka mogą być objawami stanu zapalnego trzustki. Należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę w przypadku wystąpienia podczas leczenia produktem Xerava któregokolwiek z wymienionych działań niepożądanych.

Problemy z wątrobą
Należy skonsultować się z lekarzem w przypadku problemów z wątrobą lub nadwagi, w szczególności w przypadku przyjmowania również itrakonazolu (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych), rytonawiru (lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusowych) lub klarytromycyny (antybiotyk). W takiej sytuacji lekarz będzie prowadził obserwację pod kątem działań niepożądanych.

Dzieci i młodzież

Tego leku nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie został on wystarczająco przebadany w tych populacjach. Leku Xerava nie stosować u dzieci poniżej 8 lat, ponieważ może spowodować trwałe działania niepożądane w uzębieniu, takie jak przebarwienie.

Lek Xerava a inne leki

Należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym ryfampicyny i klarytromycyny (antybiotyki), fenobarbitalu, karbamazepiny i fenytoiny (stosowane w leczeniu padaczki), ziela dziurawca zwyczajnego (zioło stosowane w leczeniu depresji i niepokoju), itrakonazolu (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych), rytonawiru, atazanawiru, lopinawiru i sakwinawiru (lek stosowany w leczeniu infekcji wirusowych) i cyklosporyny (lek stosowany w celu supresji układu immunologicznego).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Nie zaleca się stosowania leku Xerava w czasie ciąży, ponieważ może on:

- spowodować trwałe przebarwienie zębów nienarodzonego dziecka
- opóźnić proces naturalnego tworzenia kości nienarodzonego dziecka.

Nie wiadomo, czy lek Xerava przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Długotrwałe przyjmowanie tego lub innych podobnych antybiotyków przez matki karmiące piersią może

spowodować trwałe przebarwienie zębów dziecka. Przed rozpoczęciem karmienia piersią należy skonsultować się z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Xerava może wpływać na zdolność bezpiecznego prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn. Nie prowadzić pojazdów i nie obsługiwać maszyn, jeśli po przyjęciu leku wystąpią zawroty głowy, oszołomienie lub niepewność.

3. Sposób podawania leku Xerava

Lek Xerava będzie podawany przez lekarza lub pielęgniarkę.

Zalecana dawka dla dorosłych obliczana jest na podstawie masy ciała i wynosi 1 mg/kg mc. co 12 godzin.
Lekarz może zwiększyć dawkę (do 1,5 mg/kg mc. co 12 godzin) w przypadku przyjmowania innych leków, takich jak ryfampicyna, fenobarbital, karbamazepina, fenytoina lub ziele dziurawca zwyczajnego.

Lek będzie podawany w postaci kroplówki bezpośrednio do żyły (dożylnie) przez około 1 godzinę.

Cykl leczenia zwykle trwa od 4 do 14 dni. Decyzję dotyczącą długości leczenia podejmie lekarz.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Xerava

Lek Xerava będzie podawany w szpitalu przez lekarza lub pielęgniarkę. W związku z tym podanie zbyt dużej dawki jest nieprawdopodobne. W przypadku podejrzenia podania zbyt dużej dawki leku Xerava należy natychmiast poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę.

Pominięcie dawki leku Xerava

Lek Xerava będzie podawany w szpitalu przez lekarza lub pielęgniarkę. W związku z tym pominięcie dawki jest nieprawdopodobne. W przypadku podejrzenia pominięcia dawki należy natychmiast poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku podejrzenia wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub poniższych objawów podczas przyjmowania leku Xerava **należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną.**

- Wysypka
- Opuchlizna twarzy
- Zawroty głowy lub omdlenie
- Ucisk w klatce piersiowej
- Trudności z oddychaniem
- Przyspieszony rytm serca
- Utrata świadomości

Należy niezwłocznie poinformować lekarza lub pielęgniarkę w przypadku wystąpienia biegunki podczas leczenia lub po jego zakończeniu. Bez konsultacji z lekarzem nie wolno stosować żadnych leków przeciwbiegunkowych.

Inne działania niepożądane obejmują:

Często (mogące wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):
- Nudności
- Wymioty
- Stan zapalny i ból spowodowany przez zakrzepy krwi w miejscu wstrzyknięcia (zakrzepowe zapalenie żył)
- Stan zapalny żyły, powodujący ból i opuchliznę (zapalenie żył)
- Zaczerwienienie lub opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia
- Niska aktywność fibrynogenu we krwi (białka biorącego udział w krzepnięciu krwi)
- Wyniki badań laboratoryjnych wskazujące na zmniejszoną zdolność do tworzenia zakrzepów krwi

Niezbyt często (mogące wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):
- Biegunka
- Reakcja alergiczna
- Zapalenie trzustki powodujące silny ból brzucha lub pleców
- Wysypka
- Zawroty głowy
- Ból głowy
- Zwiększona potliwość
- Odbiegające od normy wyniki badania krwi dotyczące wątroby

Należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę w przypadku wystąpienia któregoś z wymienionych działań niepożądanych.

Inne antybiotyki z grupy tetracyklin
W przypadku innych antybiotyków z grupy tetracyklin, w tym minocykliny i doksycykliny, stwierdzono inne działania niepożądane. Obejmują one nadwrażliwość na światło, bóle głowy, problemy z widzeniem lub odbiegające od normy wyniki badań krwi. Należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę w przypadku wystąpienia któregokolwiek z tych działań podczas leczenia lekiem Xerava.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeżeli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Xerava

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i opakowaniu po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2 °C-8 °C). Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po rozpuszczeniu proszku i rozcieńczeniu roztworu do stanu gotowego do użycia należy niezwłocznie podać go pacjentowi. W przeciwnym razie można go przechowywać w temperaturze pokojowej i użyć w ciągu 12 godzin.

Roztwór produktu Xerava powinien być klarowny i mieć kolor od jasnożółtego do pomarańczowego. Roztworu nie należy używać, jeśli występują w nim jakiekolwiek cząstki lub jest mętny.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Xerava

- Substancją czynną jest erawacyklina. Każda fiolka zawiera 100 mg erawacykliny.
- Pozostałe składniki to mannitol (E 421), kwas chlorowodorowy (dostosowanie pH) i sodu wodorotlenek (dostosowanie pH).

Jak wygląda lek Xerava i co zawiera opakowanie

Lek Xerava ma postać substancji zbitej w twardą masę o barwie od jasnożółtej do ciemnożółtej, umieszczonej w fiolce szklanej o pojemności 10 ml. Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu) zostanie rozpuszczony we fiolce za pomocą 5 ml wody do wstrzykiwań lub 5 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). W celu wykonania wstrzyknięcia w szpitalu sporządzony roztwór należy przenieść z fiolki i wprowadzić do worka infuzyjnego z roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

Lek Xerava dostępny jest w opakowaniach zawierających po 1 fiolce, 10 fiolek lub wielopakach złożonych z 12 pudełek, każde po 1 fiolce.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Niemcy

Wytwórca

PAION Pharma GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Niemcy

PAION Deutschland GmbH
Heussstraße 25
52078 Aachen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: http://www.ema.europa.eu.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Ważne: Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL).

Lek Xerava należy rozpuścić w wodzie do wstrzykiwań lub roztworu chlorku do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), a otrzymany roztwór poddać dalszemu rozcieńczeniu, stosując roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

Leku Xerava nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi. Jeżeli w przypadku sekwencyjnej infuzji różnych produktów leczniczych używana jest ta sama linia dożylna, należy ją przepłukać przed infuzją i po jej wykonaniu roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%).

Dawkę należy obliczyć na podstawie masy ciała pacjenta; 1 mg/kg masy ciała.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji

Podczas przygotowania roztworu do infuzji należy stosować technikę aseptyczną. Zawartość każdej fiolki należy rozpuścić, używając dla każdej 5 ml wody do wstrzykiwań lub 5 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) i delikatnie mieszając do czasu całkowitego rozpuszczenia proszku. Należy unikać wstrząsania lub gwałtownych ruchów, ponieważ może to powodować pienienie.

Roztwór leku Xerava powinien być klarowny i mieć kolor od jasnożółtego do pomarańczowego. Roztworu nie należy używać, jeśli występują w nim cząstki lub jest mętny.

Przygotowanie roztworu do infuzji

W celu podania sporządzony roztwór należy poddać dalszemu rozcieńczeniu, stosując roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Obliczoną objętość sporządzonego roztworu należy dodawać do worka infuzyjnego do uzyskania stężenia docelowego wynoszącego 0,3 mg/ml, w zakresie 0,2–0,6 mg/ml. Patrz przykładowe obliczenia w tabeli 1.

Delikatnie odwrócić worek, aby wymieszać roztwór.

Tabela 1. Przykłady obliczeń dla zakresu masy ciała od 40 kg do 200 kg[1]

Masa ciała pacjenta (kg)	Dawka całkowita (mg)	Liczba fiolek potrzebnych do rekonstytucji	Całkowita objętość do rozcieńczenia (ml)	Zalecana wielkość worka infuzyjnego
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] Dokładną dawkę należy obliczyć na podstawie masy ciała konkretnego pacjenta.

Dla mas ciała pacjentów w zakresie **≥ 40 kg–49 kg**:
Obliczyć objętość wymaganą do sporządzenia roztworu na podstawie masy ciała pacjenta i wstrzyknąć do worka infuzyjnego o pojemności 100 ml.

Dla mas ciała pacjentów w zakresie **50 kg–100 kg**:
Obliczyć objętość wymaganą do sporządzenia roztworu na podstawie masy ciała pacjenta i wstrzyknąć do worka infuzyjnego o pojemności 250 ml.

Dla mas ciała pacjentów > **100 kg**:
Obliczyć objętość wymaganą do sporządzenia roztworu na podstawie masy ciała pacjenta i wstrzyknąć do worka infuzyjnego o pojemności 500 ml.

Infuzja

Przed podaniem roztwór do infuzji należy poddać oględzinom pod kątem cząstek stałych.
Sporządzony i rozcieńczony roztwór, który zawiera widoczne cząstki lub jest mętny, należy wyrzucić.

Po rozcieńczeniu produkt Xerava jest podawany drogą dożylną przez około 1 godzinę. Zalecany schemat dawkowania produktu Xerava to 1 mg/kg mc. co 12 godzin przez 4 do 14 dni.

Sporządzony i rozcieńczony roztwór należy podawać wyłącznie w postaci infuzji dożylnej. Nie wolno go podawać w postaci bolusu dożylnego.

Produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia, niewykorzystany roztwór należy wyrzucić.