

**PRILOGA I**

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Xerava 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 50 mg eravaciklina.

Po rekonstituciji 1 ml vsebuje 10 mg eravaciklina.

Po nadaljnjem redčenju 1 ml vsebuje 0,3 mg eravaciklina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat)

Svetlo do temno rumen skupek.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Xerava je indicirano za zdravljenje zapletenih intraabdominalnih okužb (*complicated intra-abdominal infections* – cIAI) pri odraslih (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo antibiotikov.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Priporočeni režim odmerjanja je 1 mg/kg eravaciklina vsakih 12 ur od 4 do 14 dni.

#### *Močni induktorji CYP3A4*

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo močne induktorje CYP3A4, priporočeni odmerek znaša 1,5 mg/kg eravaciklina vsakih 12 ur od 4 do 14 dni (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

#### *Starejši (≥ 65 let)*

Pri starejših bolnikih prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic ali pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo, prilagoditev odmerka ni potrebna. Eravaciklin je mogoče uporabiti ne glede na čas hemodialize (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Xerava pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatki niso na voljo. Zdravilo Xerava se zaradi obarvanja zob ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od osem let (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

## Način uporabe

Intravenska uporaba.

Zdravilo Xerava se daje samo z intravensko infuzijo, ki traja približno eno uro (glejte poglavje 4.4).

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Preobčutljivost za tetraciklinske antibiotike.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Anafilaktične reakcije

Pri drugih tetraciklinskih antibiotikih so možne resne in občasno smrtne preobčutljivostne reakcije; o njih so tudi poročali (glejte poglavje 4.3). Če pride do preobčutljivostnih reakcij, je treba zdravljenje z eravaciklinom takoj prekiniti in uvesti ustrezne nujne ukrepe.

#### Driska, povezana z bakterijo *Clostridioides difficile*

Pri uporabi skoraj vseh antibiotikov so poročali o kolitisu, povezanem z antibiotiki, in psevdomembranskem kolitisu; ti dogodki so obsegali vse od blagih do smrtno nevarnih. To diagnozo je pomembno upoštevati pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem z eravaciklinom ali po njem pojavi driska (glejte poglavje 4.8). V takih primerih je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z eravaciklinom in uporabi podpornih ukrepov, skupaj z uporabo specifičnega zdravljenja za bakterijo *Clostridioides difficile*. Zdravil, ki zavirajo peristaltiko, se ne sme dajati.

#### Reakcije na mestu infuzije

Eravaciklin se daje v obliki intravenske infuzije, ki traja približno eno uro, da je tveganje reakcij na mestu infuzije čim manjše. V kliničnih preskušanjih so pri intravenskem dajanju eravaciklina na mestu infuzije opazili eritem, bolečino/občutljivost, flebitis in tromboflebitis (glejte poglavje 4.8). Pri resnih reakcijah je treba dajanje eravaciklina prekiniti, dokler ni določeno novo intravensko dostopno mesto. Dodatni ukrepi za zmanjšanje pojavnosti in resnosti reakcij na mestu infuzije vključujejo zmanjšanje hitrosti in/ali koncentracije infuzije eravaciklina.

#### Neobčutljivi mikroorganizmi

Podaljšana uporaba lahko povzroči pretirano rast neobčutljivih organizmov, vključno z glivami. Če med zdravljenjem pride do superinfekcij, je zaradi tega morda treba prekiniti zdravljenje. Izvesti je treba druge ustrezne ukrepe in premisliti o drugih možnostih protimikrobnega zdravljenja v skladu z obstoječimi terapevtskimi smernicami.

#### Pankreatitis

Pri eravaciklinu so poročali o pankreatitisu; v nekaterih primerih je bil resen (glejte poglavje 4.8). Če obstaja sum na pankreatitis, je treba dajanje eravaciklina prekiniti.

#### Pediatrična populacija

Zdravila Xerava se ne sme uporabljati v obdobju razvoja zob (med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti ter pri otrocih, mlajših od osem let), saj lahko povzroči trajno obarvanje zob (rumeno-sivo-rjavo) (glejte poglavji 4.2 in 4.6).

## Sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A4

Po pričakovanjih naj bi zdravila, ki inducirajo CYP3A4, povečevala hitrost in obseg presnavljanja eravaciklina. Učinek induktorjev CYP3A4 je časovno odvisen in po uvedbi lahko traja vsaj dva tedna, da je dosežen največji učinek. V obratnem primeru, tj. ob prekinitvi, sta za upad indukcije CYP3A4 potrebna vsaj dva tedna. Po pričakovanjih naj bi sočasno dajanje močnega induktorja CYP3A4 (kot so fenobarbital, rifampicin, karbamazepin, fenitoin in šentjanževka) zmanjšalo učinek eravaciklina (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

### Bolniki s hudo okvaro jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razreda C po Child-Pughu) je izpostavljenost lahko povečana. Zato je treba pri takšnih bolnikih spremljati neželene učinke (glejte poglavje 4.8), še posebej, če so ti bolniki debeli in/ali zdravljeni tudi z močnimi zaviralci CYP3A, saj je lahko v tem primeru izpostavljenost dodatno povečana (glejte poglavji 4.5 in 5.2). V teh primerih ni mogoče podati priporočila o odmerjanju.

### Pomanjkljivosti kliničnih podatkov

V kliničnih preskušanjih pri kompliciranih intraabdominalnih okužbah ni bilo imunsko ogroženih bolnikov, pri večini bolnikov (80 %) pa so ocene na lestvici APACHE II ob izhodišču znašale < 10; pri 5,4 % bolnikov je bila v izhodišču prisotna sočasna bakteriemija, pri 34 % bolnikov pa je bil prisoten kompliciran apendicitis.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Možnost vpliva drugih zdravil na farmakokinetiko eravaciklina

Zaradi sočasnega dajanja močnega induktorja CYP 3A4/3A5 rifampicina se je spremenila farmakokinetika eravaciklina, za približno 32 % se je zmanjšala izpostavljenost, očistek pa se je povečal za približno 54 %. Če se eravaciklin daje sočasno z rifampicinom ali drugimi močnimi induktorji CYP3A, kot so fenobarbital, karmabazepin, fenitoin in šentjanževka, je treba njegov odmerek povečati za približno 50 % (1,5 mg/kg intravensko vsakih 12 ur) (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Zaradi sočasnega dajanja močnega zaviralca CYP3A itrakonazola se je spremenila farmakokinetika eravaciklina, vrednost  $C_{max}$  se je povečala za približno 5 %, vrednost  $AUC_{0-24}$  se je povečala za približno 23 %, očistek pa se je zmanjšal. Ni verjetno, da bi bila povečana izpostavljenost klinično pomembna, zato pri sočasnem dajanju eravaciklina skupaj z zaviralci CYP3A odmerka ni treba prilagoditi, vendar pa je treba pri bolnikih, ki prejemajo močne zaviralce CYP3A (na primer ritonavir, itrakonazol, klaritromicin) in pri katerih je prisotna kombinacija dejavnikov, ki lahko povečajo izpostavljenost, kot so huda okvara jeter in/ali debelost, spremljati neželene učinke (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

V študijah *in vitro* so dokazali, da je eravaciklin substrat za transportne beljakovine P-gp, OATP1B1 in OATP1B3. Medsebojnega delovanja zdravil *in vivo* ni mogoče izključiti, sočasno dajanje eravaciklina z drugimi zdravili, ki zavirajo te transportne beljakovine (primeri zaviralcev OATP1B1/3: atazanavir, ciklosporin, lopinavir in sakvinavir), pa lahko poveča plazemsko koncentracijo eravaciklina.

### Možnost vpliva eravaciklina na farmakokinetiko drugih zdravil

Eravaciklin in njegovi presnovki *in vitro* niso zaviralci ali induktorji encimov CYP ali transportnih beljakovin (glejte poglavje 5.2). Zato medsebojno delovanje z drugimi zdravili, ki so substrati za te encime ali prenašalce, ni verjetno.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

## Nosečnost

Podatki o uporabi eravaciklina pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Tako kot drugi tetraciklinski antibiotiki lahko eravaciklin zaradi kopičenja v tkivih z visokim obratom kalcija in nastajanja kompleksov kalcijevega kelata povzroči trajne okvare zob (obarvanje in okvare sklenine) ter zakasnitev zakostenevanja pri plodih, ki so zdravilu izpostavljeni *in utero* v drugem in tretjem trimesečju (glejte poglavji 4.4 in 5.3). Zdravila Xerava se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je zdravljenje z eravaciklinom potrebno zaradi kliničnega stanja ženske.

## Ženske v rodni dobi

Med prejetjem eravaciklina morajo ženske v rodni dobi preprečevati zanositev.

## Dojenje

Ni znano, ali se eravaciklin in njegovi presnovki izločajo v materino mleko. V študijah na živalih so dokazali izločanje eravaciklina in njegovih presnovkov v materino mleko (glejte poglavje 5.3).

Zaradi dolgotrajne uporabe drugih tetraciklinov med dojenjem lahko pri dojenem otroku pride do pomembne absorpcije, zato taka uporaba zaradi tveganja obarvanja zob in zakasnitve zakostenevanja pri dojenem otroku, ni priporočljiva.

Odločiti se je treba med nadaljevanjem/prekinitvijo dojenja in nadaljevanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Xerava, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

## Plodnost

Podatkov o učinku eravaciklina na plodnost pri človeku ni. Eravaciklin je pri podganjih samcih pri klinično pomembnih izpostavljenostih vplival na parjenje in plodnost (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Eravaciklin ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po dajanju eravaciklina se lahko pojavi omotica (glejte poglavje 4.8).

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

V kliničnih preskušanjih so bili najpogostejši neželeni učinki pri bolnikih s kompliciranimi intraabdominalnimi okužbami, zdravljenih z eravaciklinom (n = 576), navzea (3,0 %), bruhanje, flebitis na mestu infuzije (vsak po 1,9 %), flebitis (1,4 %), tromboza na mestu infuzije (0,9 %), driska (0,7 %), eritem na mestu vboda v žilo (0,5 %), hiperhidroza, tromboflebitis, hipestezija na mestu infuzije in glavobol (vsak po 0,3 %); ti neželeni učinki so bili na splošno blagi ali zmerni.

#### Preglednica z neželenimi učinki

Neželeni učinki, ki so jih ugotovili pri eravaciklinu, so predstavljeni v preglednici 1. Neželeni učinki so razvrščeni v skladu s klasifikacijo po organskih sistemih in pogostnostjo po MedDRA. Razredi pogostnosti so izpeljani v skladu z naslednjimi dogovori: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) in zelo redki ( $< 1/10.000$ ). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

## Preglednica 1 Preglednica z neželenimi učinki eravaciklina v kliničnih preskušanjih

Organski sistem	Pogosti	Občasni
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost
Bolezni živčevja		omotica glavobol
Žilne bolezni	tromboflebitis <sup>a</sup> flebitis <sup>b</sup>	
Bolezni prebavil	navzea bruhanje	pankreatitis driska
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišana raven aspartat-aminotransferaze (AST) zvišana raven alanin-aminotransferaze (ALT) hiperbilirubinemija
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj hiperhidroza
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcija na mestu infuzije <sup>c</sup>	

- Tromboflebitis vključuje prednostna izraza tromboflebitis in tromboza na mestu infuzije.
- Flebitis vključuje prednostne izraze flebitis, flebitis na mestu infuzije, površinski flebitis in flebitis na mestu vboda.
- Reakcija na mestu infuzije vključuje prednostne izraze eritem na mestu vboda, hipestezija na mestu infuzije, eritem na mestu vboda v žilo in bolečina na mestu vboda v žilo.

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Reakcije na mestu infuzije*

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z eravaciklinom, so poročali o blagih do zmernih reakcijah na mestu infuzije, vključno z bolečino ali neugodjem, eritemom in otekanjem ali vnetjem na mestu vboda ter površinskim tromboflebitisom in/ali flebitisom. Reakcije na mestu infuzije je mogoče ublažiti z zmanjševanjem koncentracije ali hitrosti infuzije eravaciklina.

#### *Učinki tetraciklinskih antibiotikov*

Med neželene učinke tetraciklinskih antibiotikov spadajo preobčutljivost za svetlobo, stanje *pseudotumor cerebri* in antianabolno delovanje, ki vodi v povečano vrednost dušika sečnine v krvi, azotemijo, acidozo in hiperfosfatemijo.

#### *Driska*

Med neželene učinke skupine antibiotikov spadajo psevdomembranski kolitis in razraščanje neobčutljivih organizmov, vključno z glivami (glejte poglavje 4.4). V kliničnih preskušanjih se je pri 0,7 % bolnikov pojavila z zdravljenjem povezana driska; vsi primeri so bili blagi.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

V preskušanjih, v katerih so zdravim prostovoljcem dajali do 3 mg/kg eravaciklina, so ugotovili, da se pri odmerkih, višjih od priporočenih, pogosteje pojavita navzea in bruhanje.

Če obstaja sum na prevelik odmerek, je treba dajanje zdravila Xerava prekiniti, pri bolniku pa spremljati neželene učinke.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: sistemski antibiotiki, tetraciklini, oznaka ATC: J01AA13.

#### Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja eravaciklina vključuje prekinitev sinteze bakterijskih beljakovin, tako da se eravaciklin veže na ribosomalno podenoto 30S in s tem prepreči vgradnjo aminokislinskih ostankov v podaljšujoče se peptidne verige.

Substituciji C-7 in C-9 pri eravaciklinu nista prisotni pri nobenih naravnih ali polsintetičnih tetraciklinih, vzorec substitucije pa posreduje mikrobiološke dejavnosti, vključno z ohranjanjem učinka *in vitro* proti po Gramu pozitivnim in Po Gramu negativnim sevom, ki izražajo mehanizme odpornosti, specifične za tetraciklin (tj. iztok, ki ga posredujejo tet[A], tet[B] in tet[K]; ribosomalna zaščita, kot jo kodirata tet[M] in tet[Q]). Eravaciklin ni substrat za črpalko MepA pri bakteriji *Staphylococcus aureus*, ki je bila opisana kot mehanizem odpornosti za tigeciklin. Na eravaciklin prav tako ne vplivajo encimi, ki deaktivirajo ali spreminjajo aminoglikozide.

#### Mehanizem odpornosti

Pri bakteriji *Enterococcus*, ki vsebuje mutacije gena rpsJ, so opazili odpornost proti eravaciklinu. Med eravaciklinom in drugimi skupinami antibiotikov, kot so kinoloni, penicilini, cefalosporini in karbapenemi, ni navzkrižne odpornosti na podlagi prijemališča.

Drugi mehanizmi odpornosti bakterij, ki bi lahko morda vplivali na eravaciklin, so povezani z višjo ravno nespecifičnega intrinzičnega efluksa, odpornega proti več zdravilom (MDR).

#### Mejne koncentracije testiranja občutljivosti

Mejne koncentracije minimalne inhibicijske koncentracije (MIC) za eravaciklin, kot jih je določil Evropski odbor za preverjanje protimikrobne občutljivosti (EUCAST), so:

<b>Preglednica 2</b> <b>Mejne koncentracije minimalne inhibicijske koncentracije (MIC) eravaciklina za različne patogenePatogen</b>	<b>Mejne koncentracije MIC (µg/ml)</b>	
	<b>Občutljiv (S ≤)</b>	<b>Odporen (R &gt;)</b>
<i>Escherichia coli</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25
<i>Enterococcus spp.</i>	0,125	0,125
Viridans <i>Streptococcus spp.</i>	0,125	0,125

#### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Območje pod časovno krivuljo plazemske koncentracije (AUC), deljeno z minimalno inhibicijsko koncentracijo (MIC) eravaciklina, je dokazano najboljši kazalnik učinkovitosti *in vitro*, pri čemer so uporabljene izpostavljenosti v stanju dinamičnega ravnovesja pri človeku v kemostatu, učinkovitost pa je bila potrjena *in vivo* na živalskih modelih okužbe.

## Klinična učinkovitost proti specifičnim patogenom

V kliničnih preskušanjih so dokazali učinkovitost proti patogenom, navedenim za komplicirane intraabdominalne okužbe, ki so bili občutljivi za eravaciklin *in vitro*:

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

## Protibakterijska dejavnost proti drugim zadevnim patogenom

Podatki *in vitro* kažejo, da naslednji patogen ni občutljiv za eravaciklin:

- *Pseudomonas aeruginosa*

## Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov preskušanj z zdravilom Xerava za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju kompliciranih intraabdominalnih okužb (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Eravaciklin se daje intravensko in je zato 100-odstotno biološko razpoložljiv.

Srednje vrednosti farmakokinetičnih parametrov eravaciklina po enkratnih in večkratnih intravenskih infuzijah (60 minut) 1 mg/kg, ki so bile dane zdravim odraslim vsakih 12 ur, so predstavljene v preglednici 3.

**Preglednica 3 Srednje vrednosti (% KV) plazemskih farmakokinetičnih parametrov eravaciklina po enkratnih in večkratnih intravenskih infuzijah pri zdravih odraslih**

Odmerjanje eravaciklina		Farmakokinetični parametri aritmetična sredina (%KV)			
		C <sub>max</sub> (ng/ml)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-12</sub> <sup>b</sup> (ng*h/ml)	t <sub>1/2</sub> (h)
1,0 mg/kg intravensko vsakih 12 ur (n = 6)	1. dan	2125 (15)	1,0 (1,0–1,0)	4305 (14)	9 (21)
	10. dan	1825 (16)	1,0 (1,0–1,0)	6309 (15)	39 (32)

<sup>a</sup> Predstavljena je srednja vrednost (razpon).

<sup>b</sup> AUC 1. dne = AUC<sub>0-12</sub> po prvem odmerku in AUC za 10. dan = AUC<sub>0-12</sub> v stanju dinamičnega ravnovesja

### Porazdelitev

Vezava eravaciklina *in vitro* na beljakovine v človeški plazmi se povečuje skupaj s povečevanjem koncentracij, pri čemer so deleži (vezanega) pri 0,1, 1 oziroma 10 µg/ml znašali 79, 86 in 90 %. Srednja vrednost (% KV) volumna porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pri zdravih običajnih prostovoljcih po odmerku 1 mg/kg vsakih 12 ur znaša približno 321 l (6,35), kar je več od skupne količine vode v telesu.



## Biotransformacija

Glavni sestavni del v človeški plazmi in urinu, povezan z zdravilom, je nespremenjeni eravaciklin. Eravaciklin se v glavnem presnavlja z oksidacijo pirolidinskega obroča, ki jo posredujejo CYP3A4 in FMO, v TP-6208 in s kemično epimerizacijo na C-4 v TP-498. Z glukuronidacijo, oksidacijo in hidrolizo se tvorijo dodatni manjši presnovki. Velja, da TP-6208 in TP-498 nista farmakološko dejavna.

Eravaciklin je substrat za transportne beljakovine P-gp, OATP1B1 in OATP1B3, ne pa za BCRP.

## Izločanje

Eravaciklin se izloča v urinu in blatu. Ledvični očistek ter žolčno in neposredno črevesno izločanje po dajanju enkratnega intravenskega odmerka 60 mg <sup>14</sup>C-eravaciklina znašajo približno 35 oziroma 48 % celotnega telesnega očistka.

## Linearnost/nelinearnost

Vrednosti  $C_{max}$  in AUC eravaciklina pri zdravih odraslih se povečujeta približno sorazmerno s povečevanjem odmerka. Po intravenskem odmerjanju 1 mg/kg vsakih 12 ur kopičenje znaša približno 45 %.

V okviru klinično proučenih več intravenskih odmerkov eravaciklina se pri farmakokinetičnih parametrih AUC in  $C_{max}$  kaže linearnost, s povečevanjem odmerkov pa je povečanje AUC in  $C_{max}$  nekoliko manjše od sorazmernega z odmerkom.

## Možnost medsebojnega delovanja zdravil

Eravaciklin in njegovi presnovki *in vitro* niso zaviralci CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ali CYP3A4. Eravaciklin, TP-498 in TP-6208 niso induktorji CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4.

Eravaciklin, TP-498 in TP-6208 niso zaviralci prenašalcev BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 ali MATE2-K. Presnovka TP-498 in TP-6208 *in vitro* nista zaviralca P-gp.

## Posebne skupine bolnikov

### *Okvara ledvic*

Geometrijsko povprečje najmanjših kvadratov  $C_{max}$  za eravaciklin se je pri osebah s končno ledvično odpovedjo (*end stage renal disease* – ESRD) v primerjavi z zdravimi osebami povečalo za 8,8 % pri intervalu zaupanja 90 % –19,4, 45,2. Geometrijsko povprečje najmanjših kvadratov  $AUC_{0-inf}$  za eravaciklin se je pri osebah z ESRD v primerjavi z zdravimi osebami zmanjšalo za 4,0 % pri intervalu zaupanja 90 % –14,0, 12,3.

### *Okvara jeter*

Geometrijska srednja vrednost  $C_{max}$  za eravaciklin se je pri osebah z blago (razreda A po Child-Pughu), zmerno (razreda B po Child-Pughu) in hudo (razreda C po Child-Pughu) okvaro jeter v primerjavi z zdravimi osebami povečala za 13,9, 16,3 oziroma 19,7 %. Geometrijska srednja vrednost  $AUC_{0-inf}$  za eravaciklin se je pri osebah z blago, zmerno in hudo okvaro jeter v primerjavi z zdravimi osebami povečala za 22,9, 37,9 oziroma 110,3 %.

### *Spol*

V populacijski farmakokinetični analizi eravaciklina niso opazili klinično pomembnih razlik v vrednosti AUC glede na spol.

### *Starejši (≥ 65 let)*

V populacijski farmakokinetični analizi eravaciklina niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki eravaciklina glede na starost.

#### *Telesna masa*

V populacijski farmakokinetični analizi so dokazali, da je dispozicija eravaciklina (očistek in količina) odvisna od telesne mase, vendar posledična razlika v izpostavljenosti eravaciklinu v smislu vrednosti AUC v proučevanem razponu telesne mase ni podlaga za prilagoditve odmerka. O bolnikih, ki tehtajo več kot 137 kg, ni podatkov. Morebitnega vpliva hude debelosti na izpostavljenost eravaciklinu niso proučevali.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V študijah toksičnosti pri ponovljenih odmerkih, ki so jih za eravaciklin izvedli pri podganah, psih in opicah, so odkrili izginjanje limfatičnega tkiva/atrofijo bezgavk, vranice in timusa, zmanjšano število eritrocitov, retikulocitov, levkocitov in trombocitov (pri psih in opicah) v povezavi s hipocelularnim kostnim mozgom in neželene učinke na prebavila (pri psih in opicah). Ti ugotovljeni izvidi so bili v obdobju okrevanja od treh do sedmih tednov reverzibilni ali delno reverzibilni.

Pri podganah in opicah so po 13 tednih odmerjanja odkrili obarvanje kosti (brez histoloških sprememb); to v obdobju okrevanja do sedem tednov ni bilo popolnoma reverzibilno.

V študijah pri podganah in psih so intravensko dajanje visokih odmerkov eravaciklina povezali s kožnimi odzivi (vključno s koprivnico, praskanjem, otekanjem in/ali kožnim eritemom).

V študijah plodnosti pri podganjih samcih se je zaradi eravaciklina, danega v odmerku, ki je bil enak približno petkratni klinični izpostavljenosti (na podlagi AUC), pomembno zmanjšalo število brejosti. Po obdobju okrevanja 70 dni (deset tednov), enakovrednega ciklu spermatogeneze pri podganah, so bili ti ugotovljeni izvidi reverzibilni. Pri podganah so v študijah toksičnosti pri ponovljenih odmerkih, ki so trajale 14 dni ali 13 tednov in pri katerih so bile izpostavljenosti večje od deset- ali petkratnika klinične izpostavljenosti na podlagi AUC, opazovali tudi spremembe v zvezi z reproduktivnimi organi pri samcih. Med ugotovitvami so bili degeneracija semenskih cevk, oligospermija in celični drobir v obmodkih, zadrževanje spermatid v semenskih cevkah, povečanje zadrževanja glav spermatid v Sertolijevih celicah ter vakuolacija Sertolijevih celic in zmanjšano število spermijev. Pri samcih podgan niso opazili neželenih učinkov na parjenje ali plodnost.

V študijah zarodkov/plodov pri podganah pri izpostavljenostih, ki so bile primerljive s klinično izpostavljenostjo, ali pri kuncih pri izpostavljenostih, ki so bile za 1,9-krat višje od klinične izpostavljenosti (na podlagi AUC), pri podganah oziroma kuncih niso opazili neželenih učinkov. Odmerki, ki so bili za več kot dva- ali štirikrat večji od klinične izpostavljenosti (na podlagi AUC), so bili povezani s toksičnostjo pri materi (klinične ugotovitve ter zmanjšana telesna masa in uživanje hrane), z zmanjšanimi telesnimi masami plodov in zakasnitvami okostenitve skeleta pri obeh vrstah ter splavi pri kuncih.

Študije na živalih kažejo, da eravaciklin prehaja prek posteljice in ga je mogoče najti v plazmi ploda. Eravaciklin (in presnovki) se izloča v mleko podgan v obdobju laktacije.

Eravaciklin ni genotoksičen. Študij karcinogenosti z eravaciklinom niso izvedli.

Zdravilo Xerava ima lahko potencial, da se dolgo ohrani v sladkovodnih usedlinah.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

manitol (E421)

natrijev hidroksid (za prilagoditev pH)

klorovodikova kislina (za prilagoditev pH)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo po rekonstituciji v viali je bila dokazana za 1 uro pri 25 °C.

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo po redčenju je bila dokazana za 72 ur pri 2 °C–8 °C in 12 ur pri 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik; v normalnih okoliščinah se ne sme preseči 72 ur pri 2 °C–8 °C, razen če rekonstitucija/redčenje poteka v nadzorovanih in potrjenih aseptičnih pogojih.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

10-ml viala iz stekla tipa I s klorbutilnim gumijastim zamaškom in aluminijastim pokrovčkom.

Velikosti pakiranja: 1 viala in skupna pakiranja, ki vsebujejo 12 vial (12 pakiranj s po 1 vialo).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

### Splošni previdnostni ukrepi

Ena viala je samo za enkratno uporabo.

Pri pripravi raztopine za infundiranje je treba upoštevati aseptični postopek.

### *Navodila za rekonstitucijo*

Vsebino vsake viala je treba rekonstituirati s 5 ml vode za injekcije in nežno obračati, dokler se prašek popolnoma ne raztopi. Viala ne tresite in je ne premikajte hitro, saj lahko sicer nastane pena.

Rekonstituirano zdravilo Xerava mora biti bistra raztopina svetlo rumene do oranžne barve. Če v raztopini opazite kakršne koli delce ali je ta motna, je ne smete uporabiti.

### *Priprava raztopine za infundiranje*

Za dajanje je treba rekonstituirano raztopino dodatno razredčiti z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. Izračunano količino rekonstituirane raztopine je treba dodati v infuzijsko vrečo do ciljne koncentracije 0,3 mg/ml, v razponu od 0,2 do 0,6 mg/ml. Glejte primere izračunov v preglednici 4.

Nežno obračajte vrečo, da zmešate raztopino.

#### Preglednica 4 Primeri izračunov za telesne mase od 40 do 200 kg<sup>1</sup>

Telesna masa bolnika (kg)	Celotni odmerek (mg)	Število vial, potrebnih za rekonstitucijo	Celotna količina, ki bo razredčena (ml)	Priporočena velikost infuzijske vreče
40	40	1	4	100 ml
60	60	2	6	250 ml
80	80	2	8	250 ml
100	100	2	10	250 ml
150	150	3	15	500 ml
200	200	4	20	500 ml

<sup>1</sup> Natančen odmerek je treba izračunati na podlagi telesne mase posameznega bolnika.

Za bolnike, ki tehtajo  $\geq 40$ –**49 kg**:

Izračunajte zahtevano količino rekonstituirane raztopine na podlagi telesne mase bolnika in jo injicirajte v 100-mililitrsko infuzijsko vrečo.

Za bolnike, ki tehtajo **50–100 kg**:

Izračunajte zahtevano količino rekonstituirane raztopine na podlagi telesne mase bolnika in jo injicirajte v 250-mililitrsko infuzijsko vrečo.

Za bolnike, ki tehtajo **> 100 kg**:

Izračunajte zahtevano količino rekonstituirane raztopine na podlagi telesne mase bolnika in jo injicirajte v 500-mililitrsko infuzijsko vrečo.

#### **Infuzija**

Pred dajanjem raztopine, pripravljene za uporabo, jo je treba vizualno pregledati, da ne vsebuje trdnih delcev.

Rekonstituirane in razredčene raztopine, ki vsebujejo vidne delce ali so na videz motne, je treba zavreči.

Po redčenju je treba zdravilo Xerava dajati intravensko približno eno uro.

Rekonstituirana in razredčena raztopina se lahko da samo v obliki intravenske infuzije. Ne sme se dajati v obliki intravenskega bolusa.

Če se za zaporedno infuzijo več različnih zdravil uporablja ista intravenska linija, jo je treba pred infuzijo in po njej splakniti z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

#### Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Nemčija

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z**

EU/1/18/1312/001

EU/1/18/1312/002

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 20. september 2018

Datum zadnjega podaljšanja:

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. IME ZDRAVILA

Xerava 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 100 mg eravaciklina.

Po rekonstituciji 1 ml vsebuje 20 mg eravaciklina.

Po nadaljnjem redčenju 1 ml vsebuje 0,6 mg eravaciklina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat)

Svetlo do temno rumen skupek.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Xerava je indicirano za zdravljenje zapletenih intraabdominalnih okužb (*complicated intra-abdominal infections* – cIAI) pri odraslih (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo antibiotikov.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Priporočeni režim odmerjanja je 1 mg/kg eravaciklina vsakih 12 ur od 4 do 14 dni.

#### *Močni induktorji CYP3A4*

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo močne induktorje CYP3A4, priporočeni odmerek znaša 1,5 mg/kg eravaciklina vsakih 12 ur od 4 do 14 dni (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

#### *Starejši (≥ 65 let)*

Pri starejših bolnikih prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic ali pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo, prilagoditev odmerka ni potrebna. Eravaciklin je mogoče uporabiti ne glede na čas hemodialize (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2).

### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Xerava pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatki niso na voljo. Zdravilo Xerava se zaradi obarvanja zob ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od osem let (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

### Način uporabe

Intravenska uporaba.

Zdravilo Xerava se daje samo z intravensko infuzijo, ki traja približno eno uro (glejte poglavje 4.4).

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Preobčutljivost za tetraciklinske antibiotike.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Anafilaktične reakcije

Pri drugih tetraciklinskih antibiotikih so možne resne in občasno smrtne preobčutljivostne reakcije; o njih so tudi poročali (glejte poglavje 4.3). Če pride do preobčutljivostnih reakcij, je treba zdravljenje z eravaciklinom takoj prekiniti in uvesti ustrezne nujne ukrepe.

#### Driska, povezana z bakterijo *Clostridioides difficile*

Pri uporabi skoraj vseh antibiotikov so poročali o kolitisu, povezanem z antibiotiki, in psevdomembranskem kolitisu; ti dogodki so obsegali vse od blagih do smrtno nevarnih. To diagnozo je pomembno upoštevati pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem z eravaciklinom ali po njem pojavi driska (glejte poglavje 4.8). V takih primerih je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z eravaciklinom in uporabi podpornih ukrepov, skupaj z uporabo specifičnega zdravljenja za bakterijo *Clostridioides difficile*. Zdravil, ki zavirajo peristaltiko, se ne sme dajati.

#### Reakcije na mestu infuzije

Eravaciklin se daje v obliki intravenske infuzije, ki traja približno eno uro, da je tveganje reakcij na mestu infuzije čim manjše. V kliničnih preskušanjih so pri intravenskem dajanju eravaciklina na mestu infuzije opazili eritem, bolečino/občutljivost, flebitis in tromboflebitis (glejte poglavje 4.8). Pri resnih reakcijah je treba dajanje eravaciklina prekiniti, dokler ni določeno novo intravensko dostopno mesto. Dodatni ukrepi za zmanjšanje pojavnosti in resnosti reakcij na mestu infuzije vključujejo zmanjšanje hitrosti in/ali koncentracije infuzije eravaciklina.

#### Neobčutljivi mikroorganizmi

Podaljšana uporaba lahko povzroči pretirano rast neobčutljivih organizmov, vključno z glivami. Če med zdravljenjem pride do superinfekcij, je zaradi tega morda treba prekiniti zdravljenje. Izvesti je treba druge ustrezne ukrepe in premisliti o drugih možnostih protimikrobnega zdravljenja v skladu z obstoječimi terapevtskimi smernicami.

#### Pankreatitis

Pri eravaciklinu so poročali o pankreatitisu; v nekaterih primerih je bil resen (glejte poglavje 4.8). Če obstaja sum na pankreatitis, je treba dajanje eravaciklina prekiniti.

## Pediatrična populacija

Zdravila Xerava se ne sme uporabljati v obdobju razvoja zob (med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti ter pri otrocih, mlajših od osem let), saj lahko povzroči trajno obarvanje zob (rumeno-sivo-rjavo) (glejte poglavji 4.2 in 4.6).

## Sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A4

Po pričakovanjih naj bi zdravila, ki inducirajo CYP3A4, povečevala hitrost in obseg presnavljanja eravaciklina. Učinek induktorjev CYP3A4 je časovno odvisen in po uvedbi lahko traja vsaj dva tedna, da je dosežen največji učinek. V obratnem primeru, tj. ob prekinitvi, sta za upad indukcije CYP3A4 potrebna vsaj dva tedna. Po pričakovanjih naj bi sočasno dajanje močnega induktorja CYP3A4 (kot so fenobarbital, rifampicin, karbamazepin, fenitoin in šentjanževka) zmanjšalo učinek eravaciklina (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

## Bolniki s hudo okvaro jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razreda C po Child-Pughu) je izpostavljenost lahko povečana. Zato je treba pri takšnih bolnikih spremljati neželene učinke (glejte poglavje 4.8), še posebej, če so ti bolniki debeli in/ali zdravljeni tudi z močnimi zaviralci CYP3A, saj je lahko v tem primeru izpostavljenost dodatno povečana (glejte poglavji 4.5 in 5.2). V teh primerih ni mogoče podati priporočila o odmerjanju.

## Pomanjkljivosti kliničnih podatkov

V kliničnih preskušanjih pri kompliciranih intraabdominalnih okužbah ni bilo imunsko ogroženih bolnikov, pri večini bolnikov (80 %) pa so ocene na lestvici APACHE II ob izhodišču znašale < 10; pri 5,4 % bolnikov je bila v izhodišču prisotna sočasna bakteriemija, pri 34 % bolnikov pa je bil prisoten kompliciran apendicitis.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Možnost vpliva drugih zdravil na farmakokinetiko eravaciklina

Zaradi sočasnega dajanja močnega induktorja CYP 3A4/3A5 rifampicina se je spremenila farmakokinetika eravaciklina, za približno 32 % se je zmanjšala izpostavljenost, očistek pa se je povečal za približno 54 %. Če se eravaciklin daje sočasno z rifampicinom ali drugimi močnimi induktorji CYP3A, kot so fenobarbital, karmabazepin, fenitoin in šentjanževka, je treba njegov odmerek povečati za približno 50 % (1,5 mg/kg intravensko vsakih 12 ur) (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Zaradi sočasnega dajanja močnega zaviralca CYP3A itrakonazola se je spremenila farmakokinetika eravaciklina, vrednost  $C_{max}$  se je povečala za približno 5 %, vrednost  $AUC_{0-24}$  se je povečala za približno 23 %, očistek pa se je zmanjšal. Ni verjetno, da bi bila povečana izpostavljenost klinično pomembna, zato pri sočasnem dajanju eravaciklina skupaj z zaviralci CYP3A odmerka ni treba prilagoditi, vendar pa je treba pri bolnikih, ki prejemajo močne zaviralce CYP3A (na primer ritonavir, itrakonazol, klaritromicin) in pri katerih je prisotna kombinacija dejavnikov, ki lahko povečajo izpostavljenost, kot so huda okvara jeter in/ali debelost, spremljati neželene učinke (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

V študijah *in vitro* so dokazali, da je eravaciklin substrat za transportne beljakovine P-gp, OATP1B1 in OATP1B3. Medsebojnega delovanja zdravil *in vivo* ni mogoče izključiti, sočasno dajanje eravaciklina z drugimi zdravili, ki zavirajo te transportne beljakovine (primeri zaviralcev OATP1B1/3: atazanavir, ciklosporin, lopinavir in sakvinavir), pa lahko poveča plazemsko koncentracijo eravaciklina.

### Možnost vpliva eravaciklina na farmakokinetiko drugih zdravil



Eravaciklin in njegovi presnovki *in vitro* niso zaviralci ali induktorji encimov CYP ali transportnih beljakovin (glejte poglavje 5.2). Zato medsebojno delovanje z drugimi zdravili, ki so substrati za te encime ali prenašalce, ni verjetno.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Podatki o uporabi eravaciklina pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Tako kot drugi tetraciklinski antibiotiki lahko eravaciklin zaradi kopičenja v tkivih z visokim obratom kalcija in nastajanja kompleksov kalcijevega kelata povzroči trajne okvare zob (obarvanje in okvare sklenine) ter zakasnitev zakostenevanja pri plodih, ki so zdravilu izpostavljeni *in utero* v drugem in tretjem trimesečju (glejte poglavji 4.4 in 5.3). Zdravila Xerava se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je zdravljenje z eravaciklinom potrebno zaradi kliničnega stanja ženske.

##### Ženske v rodni dobi

Med prejetjem eravaciklina morajo ženske v rodni dobi preprečevati zanositev.

##### Dojenje

Ni znano, ali se eravaciklin in njegovi presnovki izločajo v materino mleko. V študijah na živalih so dokazali izločanje eravaciklina in njegovih presnovkov v materino mleko (glejte poglavje 5.3).

Zaradi dolgotrajne uporabe drugih tetraciklinov med dojenjem lahko pri dojenem otroku pride do pomembne absorpcije, zato taka uporaba zaradi tveganja obarvanja zob in zakasnitve zakostenevanja pri dojenem otroku, ni priporočljiva.

Odločiti se je treba med nadaljevanjem/prekinitvijo dojenja in nadaljevanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Xerava, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

##### Plodnost

Podatkov o učinku eravaciklina na plodnost pri človeku ni. Eravaciklin je pri podganjih samcih pri klinično pomembnih izpostavljenostih vplival na parjenje in plodnost (glejte poglavje 5.3).

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Eravaciklin ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po dajanju eravaciklina se lahko pojavi omotica (glejte poglavje 4.8).

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

V kliničnih preskušanjih so bili najpogostejši neželeni učinki pri bolnikih s kompliciranimi intraabdominalnimi okužbami, zdravljenih z eravaciklinom (n = 576), navzea (3,0 %), bruhanje, flebitis na mestu infuzije (vsak po 1,9 %), flebitis (1,4 %), tromboza na mestu infuzije (0,9 %), driska (0,7 %), eritem na mestu vboda v žilo (0,5 %), hiperhidroza, tromboflebitis, hipestezija na mestu infuzije in glavobol (vsak po 0,3 %); ti neželeni učinki so bili na splošno blagi ali zmerni.

##### Preglednica z neželenimi učinki

Neželeni učinki, ki so jih ugotovili pri eravaciklinu, so predstavljeni v preglednici 1. Neželeni učinki so razvrščeni v skladu s klasifikacijo po organskih sistemih in pogostnostjo po MedDRA. Razredi pogostnosti so izpeljani v skladu z naslednjimi dogovori: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) in zelo redki ( $< 1/10.000$ ). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

**Preglednica 1 Preglednica z neželenimi učinki eravaciklina v kliničnih preskušanjih**

Organski sistem	Pogosti	Občasni
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost
Bolezni živčevja		omotica glavobol
Žilne bolezni	tromboflebitis <sup>a</sup> flebitis <sup>b</sup>	
Bolezni prebavil	navzea bruhanje	pankreatitis driska
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišana raven aspartat-aminotransferaze (AST) zvišana raven alanin-aminotransferaze (ALT) hiperbilirubinemija
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj hiperhidroza
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcija na mestu infuzije <sup>c</sup>	

- Tromboflebitis vključuje prednostna izraza tromboflebitis in tromboza na mestu infuzije.
- Flebitis vključuje prednostne izraze flebitis, flebitis na mestu infuzije, površinski flebitis in flebitis na mestu vboda.
- Reakcija na mestu infuzije vključuje prednostne izraze eritem na mestu vboda, hipestezija na mestu infuzije, eritem na mestu vboda v žilo in bolečina na mestu vboda v žilo.

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Reakcije na mestu infuzije*

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z eravaciklinom, so poročali o blagih do zmernih reakcijah na mestu infuzije, vključno z bolečino ali neugodjem, eritemom in otekanjem ali vnetjem na mestu vboda ter površinskim tromboflebitisom in/ali flebitisom. Reakcije na mestu infuzije je mogoče ublažiti z zmanjševanjem koncentracije ali hitrosti infuzije eravaciklina.

#### *Učinki tetraciklinskih antibiotikov*

Med neželene učinke tetraciklinskih antibiotikov spadajo preobčutljivost za svetlobo, stanje *pseudotumor cerebri* in antianabolno delovanje, ki vodi v povečano vrednost dušika sečnine v krvi, azotemijo, acidozo in hiperfosfatemijo.

#### *Driska*

Med neželene učinke skupine antibiotikov spadajo psevdomembranski kolitis in razraščanje neobčutljivih organizmov, vključno z glivami (glejte poglavje 4.4). V kliničnih preskušanjih se je pri 0,7 % bolnikov pojavila z zdravljenjem povezana driska; vsi primeri so bili blagi.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

V preskušanjih, v katerih so zdravim prostovoljcem dajali do 3 mg/kg eravaciklina, so ugotovili, da se pri odmerkih, višjih od priporočenih, pogosteje pojavita navzea in bruhanje.

Če obstaja sum na prevelik odmerek, je treba dajanje zdravila Xerava prekiniti, pri bolniku pa spremljati neželene učinke.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: sistemski antibiotiki, tetraciklini, oznaka ATC: J01AA13.

#### Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja eravaciklina vključuje prekinitev sinteze bakterijskih beljakovin, tako da se eravaciklin veže na ribosomalno podenoto 30S in s tem prepreči vgradnjo aminokislinskih ostankov v podaljšujoče se peptidne verige.

Substituciji C-7 in C-9 pri eravaciklinu nista prisotni pri nobenih naravnih ali polysintetičnih tetraciklinih, vzorec substitucije pa posreduje mikrobiološke dejavnosti, vključno z ohranjanjem učinka *in vitro* proti po Gramu pozitivnim in Po Gramu negativnim sevom, ki izražajo mehanizme odpornosti, specifične za tetraciklin (tj. iztok, ki ga posredujejo tet[A], tet[B] in tet[K]; ribosomalna zaščita, kot jo kodirata tet[M] in tet[Q]). Eravaciklin ni substrat za črpalko MepA pri bakteriji *Staphylococcus aureus*, ki je bila opisana kot mehanizem odpornosti za tigeceklin. Na eravaciklin prav tako ne vplivajo encimi, ki deaktivirajo ali spreminjajo aminoglikozide.

#### Mehanizem odpornosti

Pri bakteriji *Enterococcus*, ki vsebuje mutacije gena rpsJ, so opazili odpornost proti eravaciklinu. Med eravaciklinom in drugimi skupinami antibiotikov, kot so kinoloni, penicilini, cefalosporini in karbapenemi, ni navzkrižne odpornosti na podlagi prijemališča.

Drugi mehanizmi odpornosti bakterij, ki bi lahko morda vplivali na eravaciklin, so povezani z višjo ravno nespecifičnega intrinzičnega efluksa, odpornega proti več zdravilom (MDR).

#### Mejne koncentracije testiranja občutljivosti

Mejne koncentracije minimalne inhibicijske koncentracije (MIC) za eravaciklin, kot jih je določil Evropski odbor za preverjanje protimikrobne občutljivosti (EUCAST), so:

Preglednica 2 Mejne koncentracije minimalne inhibicijske koncentracije (MIC) eravaciklina za različne patogenePatogen	Mejne koncentracije MIC (µg/ml)	
	Občutljiv (S ≤)	Odporen (R >)
<i>Escherichia coli</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25
<i>Enterococcus spp.</i>	0,125	0,125
Viridans <i>Streptococcus spp.</i>	0,125	0,125

### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Območje pod časovno krivuljo plazemske koncentracije (AUC), deljeno z minimalno inhibicijsko koncentracijo (MIC) eravaciklina, je dokazano najboljši kazalnik učinkovitosti *in vitro*, pri čemer so uporabljene izpostavljenosti v stanju dinamičnega ravnovesja pri človeku v kemostatu, učinkovitost pa je bila potrjena *in vivo* na živalskih modelih okužbe.

### Klinična učinkovitost proti specifičnim patogenom

V kliničnih preskušanjih so dokazali učinkovitost proti patogenom, navedenim za komplicirane intraabdominalne okužbe, ki so bili občutljivi za eravaciklin *in vitro*:

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

### Protibakterijska dejavnost proti drugim zadevnim patogenom

Podatki *in vitro* kažejo, da naslednji patogen ni občutljiv za eravaciklin:

- *Pseudomonas aeruginosa*

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov preskušanj z zdravilom Xerava za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju kompliciranih intraabdominalnih okužb (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Eravaciklin se daje intravensko in je zato 100-odstotno biološko razpoložljiv.

Srednje vrednosti farmakokinetičnih parametrov eravaciklina po enkratnih in večkratnih intravenskih infuzijah (60 minut) 1 mg/kg, ki so bile dane zdravim odraslim vsakih 12 ur, so predstavljene v preglednici 3.

**Preglednica 3 Srednje vrednosti (% KV) plazemskih farmakokinetičnih parametrov eravaciklina po enkratnih in večkratnih intravenskih infuzijah pri zdravih odraslih**

Odmerjanje eravaciklina		Farmakokinetični parametri aritmetična sredina (%KV)			
		C <sub>max</sub> (ng/ml)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC <sub>0-12</sub> <sup>b</sup> (ng*h/ml)	t <sub>1/2</sub> (h)
1,0 mg/kg intravensko vsakih 12 ur (n = 6)	1. dan	2125 (15)	1,0 (1,0–1,0)	4305 (14)	9 (21)
	10. dan	1825 (16)	1,0 (1,0–1,0)	6309 (15)	39 (32)

<sup>a</sup> Predstavljena je srednja vrednost (razpon).

<sup>b</sup> AUC 1. dne = AUC<sub>0-12</sub> po prvem odmerku in AUC za 10. dan = AUC<sub>0-12</sub> v stanju dinamičnega ravnovesja

### Porazdelitev

Vezava eravaciklina *in vitro* na beljakovine v človeški plazmi se povečuje skupaj s povečevanjem koncentracij, pri čemer so deleži (vezanega) pri 0,1, 1 oziroma 10 µg/ml znašali 79, 86 in 90 %. Srednja vrednost (% KV) volumna porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pri zdravih običajnih prostovoljcih po odmerku 1 mg/kg vsakih 12 ur znaša približno 321 l (6,35), kar je več od skupne količine vode v telesu.

### Biotransformacija

Glavni sestavni del v človeški plazmi in urinu, povezan z zdravilom, je nespremenjeni eravaciklin. Eravaciklin se v glavnem presnavlja z oksidacijo pirolidinskega obroča, ki jo posredujeta CYP3A4 in FMO, v TP-6208 in s kemično epimerizacijo na C-4 v TP-498. Z glukuronidacijo, oksidacijo in hidrolizo se tvorijo dodatni manjši presnovki. Velja, da TP-6208 in TP-498 nista farmakološko dejavna.

Eravaciklin je substrat za transportne beljakovine P-gp, OATP1B1 in OATP1B3, ne pa za BCRP.

### Izločanje

Eravaciklin se izloča v urinu in blatu. Ledvični očistek ter žolčno in neposredno črevesno izločanje po dajanju enkratnega intravenskega odmerka 60 mg <sup>14</sup>C-eravaciklina znašajo približno 35 oziroma 48 % celotnega telesnega očistka.

### Linearnost/nelinearnost

Vrednosti C<sub>max</sub> in AUC eravaciklina pri zdravih odraslih se povečujeta približno sorazmerno s povečevanjem odmerka. Po intravenskem odmerjanju 1 mg/kg vsakih 12 ur kopičenje znaša približno 45 %.

V okviru klinično proučenih več intravenskih odmerkov eravaciklina se pri farmakokinetičnih parametrih AUC in C<sub>max</sub> kaže linearnost, s povečevanjem odmerkov pa je povečanje AUC in C<sub>max</sub> nekoliko manjše od sorazmernega z odmerkom.

### Možnost medsebojnega delovanja zdravil

Eravaciklin in njegovi presnovki *in vitro* niso zaviralci CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ali CYP3A4. Eravaciklin, TP-498 in TP-6208 niso induktorji CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4.

Eravaciklin, TP-498 in TP-6208 niso zaviralci prenašalcev BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 ali MATE2-K. Presnovka TP-498 in TP-6208 *in vitro* nista zaviralca P-gp.

## Posebne skupine bolnikov

### *Okvara ledvic*

Geometrijsko povprečje najmanjših kvadratov  $C_{max}$  za eravaciklin se je pri osebah s končno ledvično odpovedjo (*end stage renal disease* – ESRD) v primerjavi z zdravimi osebami povečalo za 8,8 % pri intervalu zaupanja 90 % –19,4, 45,2. Geometrijsko povprečje najmanjših kvadratov  $AUC_{0-inf}$  za eravaciklin se je pri osebah z ESRD v primerjavi z zdravimi osebami zmanjšalo za 4,0 % pri intervalu zaupanja 90 % –14,0, 12,3.

### *Okvara jeter*

Geometrijska srednja vrednost  $C_{max}$  za eravaciklin se je pri osebah z blago (razreda A po Child-Pughu), zmerno (razreda B po Child-Pughu) in hudo (razreda C po Child-Pughu) okvaro jeter v primerjavi z zdravimi osebami povečala za 13,9, 16,3 oziroma 19,7 %. Geometrijska srednja vrednost  $AUC_{0-inf}$  za eravaciklin se je pri osebah z blago, zmerno in hudo okvaro jeter v primerjavi z zdravimi osebami povečala za 22,9, 37,9 oziroma 110,3 %.

### *Spol*

V populacijski farmakokinetični analizi eravaciklina niso opazili klinično pomembnih razlik v vrednosti AUC glede na spol.

### *Starejši ( $\geq 65$ let)*

V populacijski farmakokinetični analizi eravaciklina niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki eravaciklina glede na starost.

### *Telesna masa*

V populacijski farmakokinetični analizi so dokazali, da je dispozicija eravaciklina (očistek in količina) odvisna od telesne mase, vendar posledična razlika v izpostavljenosti eravaciklinu v smislu vrednosti AUC v proučevanem razponu telesne mase ni podlaga za prilagoditve odmerka. O bolnikih, ki tehtajo več kot 137 kg, ni podatkov. Morebitnega vpliva hude debelosti na izpostavljenost eravaciklinu niso proučevali.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V študijah toksičnosti pri ponovljenih odmerkih, ki so jih za eravaciklin izvedli pri podganah, psih in opicah, so odkrili izginjanje limfatičnega tkiva/atrofijo bezgavk, vranice in timusa, zmanjšano število eritrocitov, retikulocitov, levkocitov in trombocitov (pri psih in opicah) v povezavi s hipocelularnim kostnim mozgom in neželene učinke na prebavila (pri psih in opicah). Ti ugotovljeni izvidi so bili v obdobju okrevanja od treh do sedmih tednov reverzibilni ali delno reverzibilni.

Pri podganah in opicah so po 13 tednih odmerjanja odkrili obarvanje kosti (brez histoloških sprememb); to v obdobju okrevanja do sedem tednov ni bilo popolnoma reverzibilno.

V študijah pri podganah in psih so intravensko dajanje visokih odmerkov eravaciklina povezali s kožnimi odzivi (vključno s koprivnico, praskanjem, otekanjem in/ali kožnim eritemom).

V študijah plodnosti pri podganih samcih se je zaradi eravaciklina, danega v odmerku, ki je bil enak približno petkratni klinični izpostavljenosti (na podlagi AUC), pomembno zmanjšalo število brejosti. Po obdobju okrevanja 70 dni (deset tednov), enakovrednega ciklu spermatogeneze pri podganah, so bili ti ugotovljeni izvidi reverzibilni. Pri podganah so v študijah toksičnosti pri ponovljenih odmerkih, ki so trajale 14 dni ali 13 tednov in pri katerih so bile izpostavljenosti večje od deset- ali petkratnika klinične izpostavljenosti na podlagi AUC, opazovali tudi spremembe v zvezi z reproduktivnimi organi pri samcih. Med ugotovitvami so bili degeneracija semenskih cevč, oligospermija in celični drobir v obmodkih, zadrževanje spermatid v semenskih cevčah, povečanje zadrževanja glav spermatid v Sertolijevih celicah ter vakuolacija Sertolijevih celic in zmanjšano število spermijev. Pri samcih podgan niso opazili neželenih učinkov na parjenje ali plodnost.

V študijah zarodkov/plodov pri podganah pri izpostavljenostih, ki so bile primerljive s klinično izpostavljenostjo, ali pri kuncih pri izpostavljenostih, ki so bile za 1,9-krat višje od klinične izpostavljenosti (na podlagi AUC), pri podganah oziroma kuncih niso opazili neželenih učinkov. Odmerki, ki so bili za več kot dva- ali štirikrat večji od klinične izpostavljenosti (na podlagi AUC), so bili povezani s toksičnostjo pri materi (klinične ugotovitve ter zmanjšana telesna masa in uživanje hrane), z zmanjšanimi telesnimi masami plodov in zakasnitvami okostenitve skeleta pri obeh vrstah ter splavi pri kuncih.

Študije na živalih kažejo, da eravaciklin prehaja prek posteljice in ga je mogoče najti v plazmi ploda. Eravaciklin (in presnovki) se izloča v mleko podgan v obdobju laktacije.

Eravaciklin ni genotoksičen. Študij karcinogenosti z eravaciklinom niso izvedli.

Zdravilo Xerava ima lahko potencial, da se dolgo ohrani v sladkovodnih usedlinah.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

manitol (E421)  
natrijev hidroksid (za prilagoditev pH)  
klorovodikova kislina (za prilagoditev pH)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo po rekonstituciji v viali je bila dokazana za 1 uro pri 25 °C.

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo po redčenju je bila dokazana za 72 ur pri 2 °C–8 °C in 12 ur pri 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik; v normalnih okoliščinah se ne sme preseči 72 ur pri 2 °C–8 °C, razen če rekonstitucija/redčenje poteka v nadzorovanih in potrjenih aseptičnih pogojih.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

10-ml viala iz stekla tipa I z butilnim gumijastim zamaškom in aluminijastim pokrovčkom.

Velikosti pakiranja: 1 viala, 10 vial in skupna pakiranja, ki vsebujejo 12 vial (12 pakiranj s po 1 vialo).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

### Splošni previdnostni ukrepi

Ena viala je samo za enkratno uporabo.

Pri pripravi raztopine za infundiranje je treba upoštevati aseptični postopek.

### *Navodila za rekonstitucijo*

Vsebino vsake viala je treba rekonstituirati s 5 ml vode za injekcije ali 5 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje in nežno obračati, dokler se prašek popolnoma ne raztopi. Viala ne tresite in je ne premikajte hitro, saj lahko sicer nastane pena.

Rekonstituirano zdravilo Xerava mora biti bistra raztopina svetlo rumene do oranžne barve. Če v raztopini opazite kakršne koli delce ali je ta motna, je ne smete uporabiti.

### *Priprava raztopine za infundiranje*

Za dajanje je treba rekonstituirano raztopino dodatno razredčiti z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. Izračunano količino rekonstituirane raztopine je treba dodati v infuzijsko vrečo do ciljne koncentracije 0,3 mg/ml, v razponu od 0,2 do 0,6 mg/ml. Glejte primere izračunov v preglednici 4.

Nežno obračajte vrečo, da zmešate raztopino.

**Preglednica 4 Primeri izračunov za telesne mase od 40 do 200 kg<sup>1</sup>**

Telesna masa bolnika (kg)	Celotni odmerek (mg)	Število vial, potrebnih za rekonstitucijo	Celotna količina, ki bo razredčena (ml)	Priporočena velikost infuzijske vreče
40	40	1	2	100 ml
60	60	1	3	250 ml
80	80	1	4	250 ml
100	100	1	5	250 ml
150	150	2	7,5	500 ml
200	200	2	10	500 ml

<sup>1</sup> Natančen odmerek je treba izračunati na podlagi telesne mase posameznega bolnika.

Za bolnike, ki tehtajo **≥ 40–49 kg**:

Izračunajte zahtevano količino rekonstituirane raztopine na podlagi telesne mase bolnika in jo injicirajte v 100-mililitrsko infuzijsko vrečo.

Za bolnike, ki tehtajo **50–100 kg**:

Izračunajte zahtevano količino rekonstituirane raztopine na podlagi telesne mase bolnika in jo injicirajte v 250-mililitrsko infuzijsko vrečo.

Za bolnike, ki tehtajo **> 100 kg**:

Izračunajte zahtevano količino rekonstituirane raztopine na podlagi telesne mase bolnika in jo injicirajte v 500-mililitrsko infuzijsko vrečo.

### *Infuzija*

Pred dajanjem raztopine, pripravljene za uporabo, jo je treba vizualno pregledati, da ne vsebuje trdnih delcev.

Rekonstituirane in razredčene raztopine, ki vsebujejo vidne delce ali so na videz motne, je treba zavreči.

Po redčenju je treba zdravilo Xerava dajati intravensko približno eno uro.



Rekonstituirana in razredčena raztopina se lahko da samo v obliki intravenske infuzije. Ne sme se dajati v obliki intravenskega bolusa.

Če se za zaporedno infuzijo več različnih zdravil uporablja ista intravenska linija, jo je treba pred infuzijo in po njej splakniti z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

#### Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Nemčija

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z**

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

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 20. september 2018  
Datum zadnjega podaljšanja:

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Xerava 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

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

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Nemčija  
Tel: +800 4453 4453  
E-naslov: [info@paion.com](mailto:info@paion.com)

Xerava 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redna posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA: 1 VIALA****1. IME ZDRAVILA**

Xerava 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
eravaciklin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 50 mg eravaciklina,  
Po rekonstituciji 1 ml vsebuje 10 mg eravaciklina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

manitol (E421), natrijev hidroksid, klorovodikova kislina.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
1 viala

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**Shranjujte v hladilniku.** Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/18/1312/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ZUNANJA ŠKATLA: SKUPNO PAKIRANJE, Z MODRIM OKENCEM**

**1. IME ZDRAVILA**

Xerava 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
eravaciklin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 50 mg eravaciklina,  
Po rekonstituciji 1 ml vsebuje 10 mg eravaciklina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

manitol (E421), natrijev hidroksid, klorovodikova kislina.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
Skupno pakiranje: 12 (12 × 1) vial

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**Shranjujte v hladilniku.** Vialo shranjujte v notranji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/18/1312/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA - V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**NOTRANJA ŠKATLA: SKUPNO PAKIRANJE, BREZ MODREGA OKENCA**

**1. IME ZDRAVILA**

Xerava 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje eravaciklin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 50 mg eravaciklina,  
Po rekonstituciji 1 ml vsebuje 10 mg eravaciklina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

manitol (E421), natrijev hidroksid, klorovodikova kislina.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
1 viala. Del skupnega pakiranja, ne sme se prodajati ločeno.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**Shranjujte v hladilniku.** Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/18/1312/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA - V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NALEPKA NA VIALI**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Xerava 50 mg prašek za koncentrat  
eravaciklin  
i.v. po rekonstituciji in razredčenju

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA: 1 VIALA, 10 VIAL****1. IME ZDRAVILA**

Xerava 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
eravaciklin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 100 mg eravaciklina,  
Po rekonstituciji 1 ml vsebuje 20 mg eravaciklina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

manitol (E421), natrijev hidroksid, klorovodikova kislina.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
1 viala  
10 vial

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**Shranjujte v hladilniku.** Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/18/1312/003 1 viala  
EU/1/18/1312/005 10 vial

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA: SKUPNO PAKIRANJE, Z MODRIM OKENCEM****1. IME ZDRAVILA**

Xerava 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
eravaciklin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 100 mg eravaciklina,  
Po rekonstituciji 1 ml vsebuje 20 mg eravaciklina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

manitol (E421), natrijev hidroksid, klorovodikova kislina.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
Skupno pakiranje: 12 (12 × 1) vial

**5. POSTOPEK IN POT(D) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**Shranjujte v hladilniku.** Vialo shranjujte v notranji škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.



**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/18/1312/004

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA - V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**NOTRANJA ŠKATLA: SKUPNO PAKIRANJE, BREZ MODREGA OKENCA**

**1. IME ZDRAVILA**

Xerava 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje eravaciklin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 100 mg eravaciklina,  
Po rekonstituciji 1 ml vsebuje 20 mg eravaciklina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

manitol (E421), natrijev hidroksid, klorovodikova kislina.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
1 viala. Del skupnega pakiranja, ne sme se prodajati ločeno.

**5. POSTOPEK IN POT(D) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**Shranjujte v hladilniku.** Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/18/1312/004

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA - V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NALEPKA NA VIALI**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Xerava 100 mg prašek za koncentrat  
eravaciklin  
i.v. po rekonstituciji in razredčenju

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Xerava 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje eravaciklin

**Pred začetkom prejemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Xerava in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Xerava
3. Kako vam bodo dajali zdravilo Xerava
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Xerava
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Xerava in za kaj ga uporabljamo

##### Kaj je zdravilo Xerava

Zdravilo Xerava je zdravilo z antibiotičnim delovanjem in vsebuje učinkovino eravaciklin. Spada v skupino antibiotikov, imenovanih tetraciklini. Ti delujejo tako, da ustavijo rast določenih bakterij, ki povzročijo okužbo.

##### Za kaj se zdravilo Xerava uporablja

Zdravilo Xerava se uporablja za zdravljenje odraslih z zapleteno okužbo v trebuhu.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Xerava

##### Zdravila Xerava ne smete prejeti

- če ste alergični na eravaciklin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste alergični na kateri koli tetraciklinski antibiotik (npr. minociklin in doksiciklin), ker ste morda alergični tudi na eravaciklin.

##### Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden prejmete zdravilo Xerava, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če vas skrbi kar koli od naslednjega:

##### Anafilaktične reakcije

Pri drugih tetraciklinskih antibiotikih so poročali o anafilaktičnih (alergijskih) reakcijah. Do njih lahko pride nenadno in so lahko tudi smrtno nevarne. **Poiščite nujno zdravniško pomoč**, če sumite, da se je med prejemanjem zdravila Xerava pri vas pojavila anafilaktična reakcija. Simptomi, na katere morate biti pozorni, so izpuščaj, otekanje obraza, omotica ali omedlevica, stiskanje v prsih, težave z dihanjem, hiter srčni utrip ali izguba zavesti (glejte tudi poglavje 4).

### Driska

Če imate drisko, se pred prejetjem zdravila Xerava posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Če imate med zdravljenjem ali po njem drisko, **o tem takoj obvestite zdravnika**. Ne jemljite nobenih zdravil za zdravljenje driske, ne da bi se najprej posvetovali z zdravnikom (glejte poglavje 4).

### Reakcije na mestu infuzije

Zdravilo Xerava se daje z infundiranjem (kapalno infuzijo) neposredno v veno. **Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro**, če na mestu infuzije med zdravljenjem ali po njem opazite kar koli od naslednjega: pordečitev kože, izpuščaj, vnetje, bolečina ali občutljivost.

### Nova okužba

Čeprav zdravilo Xerava deluje na določene bakterije, lahko druge bakterije in glive še naprej rastejo. To se imenuje razraščanje ali superinfekcija. Zdravnik bo skrbno spremljal, ali so se pri vas pojavile kakršne koli nove okužbe, ali pa bo po potrebi prekinil zdravljenje z zdravilom Xerava in vam predpisal novo zdravljenje.

### Pankreatitis

Huda bolečina v trebuhu in hrbtu s povišano telesno temperaturo je lahko znak vnetja trebušne slinavke. Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če med zdravljenjem z zdravilom Xerava opazite katerega koli od teh neželenih učinkov.

### Težave z jetri

Če imate težave z jetri ali ste pretežki, še posebej, če hkrati jemljete itraconazol (zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb), ritonavir (zdravilo za zdravljenje virusnih okužb) ali klaritromicin (antibiotik), se posvetujte z zdravnikom, saj bo ta spremljal neželene učinke pri vas.

## **Otroci in mladostniki**

To zdravilo se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, saj pri teh populacijah ni dovolj proučeno. Zdravila Xerava se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od osem let, ker lahko trajno vpliva na njihove zobe, npr. jih obarva.

## **Druga zdravila in zdravilo Xerava**

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z rifampicinom in klaritromicinom (antibiotikoma), fenobarbitalom, karbamazepinom in fenitoinom (ki se uporabljajo za zdravljenje epilepsije), šentjanževko (zeliščnim zdravilom za zdravljenje depresije in tesnobe), itraconazolom (zdravilom za zdravljenje glivičnih okužb), ritonavirjem, atazanavirjem, lopinavirjem in sakvinavirjem (zdravili za zdravljenje virusnih okužb) in ciklosporinom (zdravilom za zaviranje imunskega sistema).

## **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo. Zdravila Xerava med nosečnostjo ni priporočljivo uporabljati, saj lahko:

- trajno obarva zobe nerojenega otroka;
- zakasni naravno tvorbo kosti nerojenega otroka.

Ni še znano, ali se zdravilo Xerava izloča v materino mleko. Če doječe matere dolgo časa uporabljajo druga podobna antibiotična zdravila, lahko to trajno obarva otrokove zobe. Preden začnete dojiti otroka, se posvetujte z zdravnikom.

## **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Xerava lahko vpliva na sposobnost varnega upravljanja vozil in strojev. Če se vam po prejemu tega zdravila vrti ali se počutite omotični ali nestabilni, ne upravljajte vozil in strojev.

### 3. Kako vam bodo dajali zdravilo Xerava

Zdravilo Xerava vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra.

Priporočeni odmerek za odrasle temelji na telesni masi, znaša pa 1 mg/kg vsakih 12 ur.

Če jemljete druga zdravila, vključno z rifampicinom, fenobarbitalom, karbamazepinom, fenitoinom ali šentjanževko, vam zdravnik lahko odmerek poveča (na 1,5 mg/kg vsakih 12 ur).

S kapalno infuzijo vam ga bodo približno eno uro dajali neposredno v veno (intravensko).

Zdravljenje običajno traja od 4 do 14 dni. Zdravnik bo določil, koliko časa naj traja zdravljenje.

#### Če ste prejeli večji odmerek zdravila Xerava, kot bi smeli

Zdravilo Xerava vam bo v bolnišnici dal zdravnik ali medicinska sestra. Zato je malo verjetno, da bi vam ga dali preveč. Če vas skrbi, da ste morda prejeli preveč zdravila Xerava, o tem takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.

#### Če niste prejeli odmerka zdravila Xerava

Zdravilo Xerava vam bo v bolnišnici dal zdravnik ali medicinska sestra. Zato je malo verjetno, da odmerka ne bi prejeli. Če vas skrbi, da odmerka morda niste prejeli, o tem takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.

### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Poiščite nujno zdravniško pomoč**, če sumite, da se je med prejetjem zdravila Xerava pri vas pojavila anafilaktična reakcija, ali če se je pojavil kateri koli od teh simptomov:

- izpuščaji;
- zabuhel obraz;
- omotičnost ali omedlevica;
- stiskanje v prsih;
- oteženo dihanje;
- hiter srčni utrip;
- izguba zavesti.

Če med zdravljenjem ali po njem dobite drisko, o tem **takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro**. Ne jemljite nobenih zdravil za zdravljenje driske, ne da bi se najprej posvetovali z zdravnikom.

#### Drugi neželeni učinki so lahko:

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- navzea
- bruhanje;
- vnetje in bolečina, ki jo povzročajo krvni strdki na mestu vboda (tromboflebitis);
- vnetje vene, ki povzroča bolečino in otekanje (flebitis);
- pordelost ali otekanje na mestu vboda.

**Občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):



- driska;
- alergijska reakcija;
- vnetje trebušne slinavke, ki povzroča hude bolečine v trebuhu ali hrbtu (pankreatitis);
- izpuščaji;
- omotica;
- glavobol;
- povečano potenje;
- nenormalni rezultati krvnih jetrnih testov.

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če opazite katerega od teh neželenih učinkov.

#### Drugi tetraciklinski antibiotiki

Pri drugih tetraciklinskih antibiotikih, vključno z minociklinom in doksiciklinom, so poročali o drugih neželenih učinkih. Med njimi so občutljivost za svetlobo, glavoboli, težave z vidom ali nenormalni krvni testi. Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če med zdravljenjem z zdravilom Xerava opazite katerega od teh neželenih učinkov.

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

### **5. Shranjevanje zdravila Xerava**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki na viali in škatli poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ko se iz praška pripravi raztopina in je ta razredčena tako, da je pripravljena za uporabo, morate raztopino prejeti takoj. Če je ne prejmete takoj, jo je mogoče shraniti pri sobni temperaturi in uporabiti v naslednjih 12 urah.

Rekonstituirano zdravilo Xerava mora biti bistra raztopina svetlo rumene do oranžne barve. Če se zdi, da so v raztopini kakršni koli delci, ali če je raztopina motna, se ne sme uporabiti.

### **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

#### **Kaj vsebuje zdravilo Xerava**

- Učinkovina je eravaciklin. Ena viala vsebuje 50 mg eravaciklina.
- Druge sestavine so manitol (E421), klorovodikova kislina (za prilagoditev pH) in natrijev hidroksid (za prilagoditev pH).

#### **Izgled zdravila Xerava in vsebina pakiranja**

Zdravilo Xerava je skupek svetlo do temno rumene barve v 10-mililitrski stekleni viali. Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat) se rekonstituira v viali s 5 ml vode za

injekcije. Rekonstituirana raztopina se v bolnišnici odvzame iz viala in doda v infuzijsko vrečo z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

Zdravilo Xerava je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1 vialo, ali skupnih pakiranjih z 12 škatlami, od katerih vsaka vsebuje 1 vialo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Nemčija

### **Izdelovalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

#### Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

#### Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Pomembno: Pred predpisovanjem preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Zdravilo Xerava je treba rekonstituirati z vodo za injekcije in nato razredčiti z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

Zdravila Xerava ne smemo mešati z drugimi zdravili. Če se za zaporedno infuzijo različnih zdravil uporablja ista intravenska linija, jo je treba pred infuzijo in po njej splakniti z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

Odmerek je treba izračunati glede na telesno maso bolnika (1 mg/kg telesne mase).

#### Navodila za rekonstitucijo

Pri pripravi raztopine za infundiranje je treba upoštevati aseptični postopek. Vsako vialo je treba rekonstituirati s 5 ml vode za injekcije in nežno obračati, dokler se prašek popolnoma ne raztopi. Vialo ne tresite in je ne premikajte hitro, saj lahko sicer nastane pena.

Rekonstituirano zdravilo Xerava mora biti bistra raztopina svetlo rumene do oranžne barve. Če v raztopini opazite delce ali je ta motna, je ne smete uporabiti.

### **Priprava raztopine za infundiranje**

Za dajanje je treba rekonstituirano raztopino dodatno razredčiti z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. Izračunano količino rekonstituirane raztopine je treba dodati v infuzijsko vrečo do ciljne koncentracije 0,3 mg/ml, v razponu od 0,2 do 0,6 mg/ml. Glejte primere izračunov v preglednici 1.

Nežno obračajte vrečo, da zmešate raztopino.

**Preglednica 1 Primeri izračunov za telesne mase od 40 do 200 kg<sup>1</sup>**

<b>Telesna masa bolnika (kg)</b>	<b>Celotni odmerek (mg)</b>	<b>Število vial, potrebnih za rekonstitucijo</b>	<b>Celotna količina, ki bo razredčena (ml)</b>	<b>Priporočena velikost infuzijske vreče</b>
40	40	1	4	100 ml
60	60	2	6	250 ml
80	80	2	8	250 ml
100	100	2	10	250 ml
150	150	3	15	500 ml
200	200	4	20	500 ml

<sup>1</sup> Natančen odmerek je treba izračunati na podlagi telesne mase posameznega bolnika.

Za bolnike, ki tehtajo **≥ 40–49 kg**:

Izračunajte zahtevano količino rekonstituirane raztopine na podlagi telesne mase bolnika in jo injicirajte v 100-mililitrsko infuzijsko vrečo.

Za bolnike, ki tehtajo **50–100 kg**:

Izračunajte zahtevano količino rekonstituirane raztopine na podlagi telesne mase bolnika in jo injicirajte v 250-mililitrsko infuzijsko vrečo.

Za bolnike, ki tehtajo **> 100 kg**:

Izračunajte zahtevano količino rekonstituirane raztopine na podlagi telesne mase bolnika in jo injicirajte v 500-mililitrsko infuzijsko vrečo.

### **Infuzija**

Pred dajanjem raztopine za infundiranje jo je treba vizualno pregledati, da ne vsebuje trdnih delcev. Rekonstituirane in razredčene raztopine, ki vsebujejo vidne delce ali so na videz motne, je treba zavreči.

Po redčenju je treba zdravilo Xerava dajati intravensko približno eno uro. Priporočeni režim odmerjanja zdravila Xerava je 1 mg/kg vsakih 12 ur od 4 do 14 dni.

Rekonstituirana in razredčena raztopina se lahko da samo v obliki intravenske infuzije. Ne sme se dajati v obliki intravenskega bolusa.

Samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

## Navodilo za uporabo

### Xerava 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje eravaciklin

**Pred začetkom prejemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Xerava in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Xerava
3. Kako vam bodo dajali zdravilo Xerava
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Xerava
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Xerava in za kaj ga uporabljamo

##### Kaj je zdravilo Xerava

Zdravilo Xerava je zdravilo z antibiotičnim delovanjem in vsebuje učinkovino eravaciklin. Spada v skupino antibiotikov, imenovanih tetraciklini. Ti delujejo tako, da ustavijo rast določenih bakterij, ki povzročijo okužbo.

##### Za kaj se zdravilo Xerava uporablja

Zdravilo Xerava se uporablja za zdravljenje odraslih z zapleteno okužbo v trebuhu.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Xerava

##### Zdravila Xerava ne smete prejeti

- če ste alergični na eravaciklin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste alergični na kateri koli tetraciklinski antibiotik (npr. minociklin in doksiciklin), ker ste morda alergični tudi na eravaciklin.

##### Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden prejmete zdravilo Xerava, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če vas skrbi kar koli od naslednjega:

##### Anafilaktične reakcije

Pri drugih tetraciklinskih antibiotikih so poročali o anafilaktičnih (alergijskih) reakcijah. Do njih lahko pride nenadno in so lahko tudi smrtno nevarne. **Poiščite nujno zdravniško pomoč**, če sumite, da se je med prejemanjem zdravila Xerava pri vas pojavila anafilaktična reakcija. Simptomi, na katere morate biti pozorni, so izpuščaj, otekanje obraza, omotica ali omedlevica, stiskanje v prsih, težave z dihanjem, hiter srčni utrip ali izguba zavesti (glejte tudi poglavje 4).

### Driska

Če imate drisko, se pred prejetjem zdravila Xerava posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Če imate med zdravljenjem ali po njem drisko, **o tem takoj obvestite zdravnika**. Ne jemljite nobenih zdravil za zdravljenje driske, ne da bi se najprej posvetovali z zdravnikom (glejte poglavje 4).

### Reakcije na mestu infuzije

Zdravilo Xerava se daje z infundiranjem (kapalno infuzijo) neposredno v veno. **Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro**, če na mestu infuzije med zdravljenjem ali po njem opazite kar koli od naslednjega: pordečitev kože, izpuščaj, vnetje, bolečina ali občutljivost.

### Nova okužba

Čeprav zdravilo Xerava deluje na določene bakterije, lahko druge bakterije in glive še naprej rastejo. To se imenuje razraščanje ali superinfekcija. Zdravnik bo skrbno spremljal, ali so se pri vas pojavile kakršne koli nove okužbe, ali pa bo po potrebi prekinil zdravljenje z zdravilom Xerava in vam predpisal novo zdravljenje.

### Pankreatitis

Huda bolečina v trebuhu in hrbtu s povišano telesno temperaturo je lahko znak vnetja trebušne slinavke. Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če med zdravljenjem z zdravilom Xerava opazite katerega koli od teh neželenih učinkov.

### Težave z jetri

Če imate težave z jetri ali ste pretežki, še posebej, če hkrati jemljete itrakonazol (zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb), ritonavir (zdravilo za zdravljenje virusnih okužb) ali klaritromicin (antibiotik), se posvetujte z zdravnikom, saj bo ta spremljal neželene učinke pri vas.

## **Otroci in mladostniki**

To zdravilo se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, saj pri teh populacijah ni dovolj proučeno. Zdravila Xerava se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od osem let, ker lahko trajno vpliva na njihove zobe, npr. jih obarva.

## **Druga zdravila in zdravilo Xerava**

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z rifampicinom in klaritromicinom (antibiotikoma), fenobarbitalom, karbamazepinom in fenitoinom (ki se uporabljajo za zdravljenje epilepsije), šentjanževko (zeliščnim zdravilom za zdravljenje depresije in tesnobe), itrakonazolom (zdravilom za zdravljenje glivičnih okužb), ritonavirjem, atazanavirjem, lopinavirjem in sakvinavirjem (zdravili za zdravljenje virusnih okužb) in ciklosporinom (zdravilom za zaviranje imunskega sistema).

## **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo. Zdravila Xerava med nosečnostjo ni priporočljivo uporabljati, saj lahko:

- trajno obarva zobe nerojenega otroka;
- zakasni naravno tvorbo kosti nerojenega otroka.

Ni še znano, ali se zdravilo Xerava izloča v materino mleko. Če doječe matere dolgo časa uporabljajo druga podobna antibiotična zdravila, lahko to trajno obarva otrokove zobe. Preden začnete dojiti otroka, se posvetujte z zdravnikom.

## **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Xerava lahko vpliva na sposobnost varnega upravljanja vozil in strojev. Če se vam po prejemu tega zdravila vrti ali se počutite omotični ali nestabilni, ne upravljajte vozil in strojev.

### 3. Kako vam bodo dajali zdravilo Xerava

Zdravilo Xerava vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra.

Priporočeni odmerek za odrasle temelji na telesni masi, znaša pa 1 mg/kg vsakih 12 ur.

Če jemljete druga zdravila, vključno z rifampicinom, fenobarbitalom, karbamazepinom, fenitoinom ali šentjanževko, vam zdravnik lahko odmerek poveča (na 1,5 mg/kg vsakih 12 ur).

S kapalno infuzijo vam ga bodo približno eno uro dajali neposredno v veno (intravensko).

Zdravljenje običajno traja od 4 do 14 dni. Zdravnik bo določil, koliko časa naj traja zdravljenje.

#### Če ste prejeli večji odmerek zdravila Xerava, kot bi smeli

Zdravilo Xerava vam bo v bolnišnici dal zdravnik ali medicinska sestra. Zato je malo verjetno, da bi vam ga dali preveč. Če vas skrbi, da ste morda prejeli preveč zdravila Xerava, o tem takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.

#### Če niste prejeli odmerka zdravila Xerava

Zdravilo Xerava vam bo v bolnišnici dal zdravnik ali medicinska sestra. Zato je malo verjetno, da odmerka ne bi prejeli. Če vas skrbi, da odmerka morda niste prejeli, o tem takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.

### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Poiščite nujno zdravniško pomoč**, če sumite, da se je med prejemanjem zdravila Xerava pri vas pojavila anafilaktična reakcija, ali če se je pojavil kateri koli od teh simptomov:

- izpuščaj;
- zabuhel obraz;
- omotičnost ali omedlevica;
- stiskanje v prsih;
- oteženo dihanje;
- hiter srčni utrip;
- izguba zavesti.

Če med zdravljenjem ali po njem dobite drisko, o tem **takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro**. Ne jemljite nobenih zdravil za zdravljenje driske, ne da bi se najprej posvetovali z zdravnikom.

#### Drugi neželeni učinki so lahko:

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- navzea
- bruhanje;
- vnetje in bolečina, ki jo povzročajo krvni strdki na mestu vboda (tromboflebitis);
- vnetje vene, ki povzroča bolečino in otekanje (flebitis);
- pordelost ali otekanje na mestu vboda.

**Občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- driska;
- alergijska reakcija;
- vnetje trebušne slinavke, ki povzroča hude bolečine v trebuhu ali hrbtu (pankreatitis);
- izpuščaji;
- omotica;
- glavobol;
- povečano potenje;
- nenormalni rezultati krvnih jetrnih testov.

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če opazite katerega od teh neželenih učinkov.

#### Drugi tetraciklinski antibiotiki

Pri drugih tetraciklinskih antibiotikih, vključno z minociklinom in doksiciklinom, so poročali o drugih neželenih učinkih. Med njimi so občutljivost za svetlobo, glavoboli, težave z vidom ali nenormalni krvni testi. Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če med zdravljenjem z zdravilom Xerava opazite katerega od teh neželenih učinkov.

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

### **5. Shranjevanje zdravila Xerava**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki na viali in škatli poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Vialo shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ko se iz praška pripravi raztopina in je ta razredčena tako, da je pripravljena za uporabo, morate raztopino prejeti takoj. Če je ne prejmete takoj, jo je mogoče shraniti pri sobni temperaturi in uporabiti v naslednjih 12 urah.

Rekonstituirano zdravilo Xerava mora biti bistra raztopina svetlo rumene do oranžne barve. Če se zdi, da so v raztopini kakršni koli delci, ali če je raztopina motna, se ne sme uporabiti.

### **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

#### **Kaj vsebuje zdravilo Xerava**

- Učinkovina je eravaciklin. Ena viala vsebuje 100 mg eravaciklina.
- Druge sestavine so manitol (E421), klorovodikova kislina (za prilagoditev pH) in natrijev hidroksid (za prilagoditev pH).

#### **Izgled zdravila Xerava in vsebina pakiranja**

Zdravilo Xerava je skupek svetlo do temno rumene barve v 10-mililitrski stekleni viali. Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat) se rekonstituira v viali s 5 ml vode za



injekcije ali 5 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. Rekonstituirana raztopina se v bolnišnici odvzame iz vialo in doda v infuzijsko vrečo z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

Zdravilo Xerava je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1 vialo, 10 vial, ali skupnih pakiranjih z 12 škatlami, od katerih vsaka vsebuje 1 vialo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Nemčija

### **Izdelovalec**

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

PAION Deutschland GmbH  
Heussstraße 25  
52078 Aachen  
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

### Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

### Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Pomembno: Pred predpisovanjem preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Zdravilo Xerava je treba rekonstituirati z vodo za injekcije in nato razredčiti z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje ali raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

Zdravila Xerava ne smemo mešati z drugimi zdravili. Če se za zaporedno infuzijo različnih zdravil uporablja ista intravenska linija, jo je treba pred infuzijo in po njej splakniti z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

Odmerek je treba izračunati glede na telesno maso bolnika (1 mg/kg telesne mase).

### Navodila za rekonstitucijo

Pri pripravi raztopine za infundiranje je treba upoštevati aseptični postopek. Vsako vialo je treba rekonstituirati s 5 ml vode za injekcije ali 5 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje in nežno obračati, dokler se prašek popolnoma ne raztopi. Viale ne tresite in je ne premikajte hitro, saj lahko sicer nastane pena.

Rekonstituirano zdravilo Xerava mora biti bistra raztopina svetlo rumene do oranžne barve. Če v raztopini opazite delce ali je ta motna, je ne smete uporabiti.

### ***Priprava raztopine za infundiranje***

Za dajanje je treba rekonstituirano raztopino dodatno razredčiti z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. Izračunano količino rekonstituirane raztopine je treba dodati v infuzijsko vrečo do ciljne koncentracije 0,3 mg/ml, v razponu od 0,2 do 0,6 mg/ml. Glejte primere izračunov v preglednici 1.

Nežno obračajte vrečo, da zmešate raztopino.

### **Preglednica 1 Primeri izračunov za telesne mase od 40 do 200 kg<sup>1</sup>**

<b>Telesna masa bolnika (kg)</b>	<b>Celotni odmerek (mg)</b>	<b>Število vial, potrebnih za rekonstitucijo</b>	<b>Celotna količina, ki bo razredčena (ml)</b>	<b>Priporočena velikost infuzijske vreče</b>
40	40	1	2	100 ml
60	60	1	3	250 ml
80	80	1	4	250 ml
100	100	1	5	250 ml
150	150	2	7,5	500 ml
200	200	2	10	500 ml

<sup>1</sup> Natančen odmerek je treba izračunati na podlagi telesne mase posameznega bolnika.

Za bolnike, ki tehtajo **≥ 40–49 kg**:

Izračunajte zahtevano količino rekonstituirane raztopine na podlagi telesne mase bolnika in jo injicirajte v 100-mililitrsko infuzijsko vrečo.

Za bolnike, ki tehtajo **50–100 kg**:

Izračunajte zahtevano količino rekonstituirane raztopine na podlagi telesne mase bolnika in jo injicirajte v 250-mililitrsko infuzijsko vrečo.

Za bolnike, ki tehtajo **> 100 kg**:

Izračunajte zahtevano količino rekonstituirane raztopine na podlagi telesne mase bolnika in jo injicirajte v 500-mililitrsko infuzijsko vrečo.

### ***Infuzija***

Pred dajanjem raztopine za infundiranje jo je treba vizualno pregledati, da ne vsebuje trdnih delcev. Rekonstituirane in razredčene raztopine, ki vsebujejo vidne delce ali so na videz motne, je treba zavreči.

Po redčenju je treba zdravilo Xerava dajati intravensko približno eno uro. Priporočeni režim odmerjanja zdravila Xerava je 1 mg/kg vsakih 12 ur od 4 do 14 dni.

Rekonstituirana in razredčena raztopina se lahko da samo v obliki intravenske infuzije. Ne sme se dajati v obliki intravenskega bolusa.

Samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

