

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xenleta 600 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа лефамулинов ацетат, еквивалентен на 600 mg лефамулин (lefamulin).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Синя, овална филмирана таблетка (с дължина 19,8 mm и широчина 9,7 mm) с отпечатан в черно надпис „LEF 600“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Xenleta е показан за лечение на придобита в обществото пневмония (ПОП) при възрастни, когато използването на антибактериални средства, които обикновено се препоръчват за първоначално лечение на ПОП, се счита за неподходящо или при неуспех на лечение с тях (вж. точка 5.1).

Трябва да се вземат предвид официалните насоки относно правилната употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителното дозиране на лефамулин е описано в таблица 1. В зависимост от клиничното им състояние пациентите могат да бъдат лекувани изцяло с перорален лефамулин. Пациентите, при които се започва лечение, като се използва интравенозен път на въвеждане (вж. кратката характеристика на продукта за Xenleta инфузионен разтвор), могат да се прехвърлят на таблетки за перорално приложение при наличие на клинични показания.

Таблица 1: Дозиране на Xenleta

Дозиране	Продължителност на лечението
Само перорален лефамулин: Xenleta 600 mg таблетка перорално на всеки 12 часа	5 дни
Интравенозен лефамулин с възможност за преминаване към перорален лефамулин: 150 mg Xenleta на всеки 12 часа чрез интравенозна инфузия в продължение на 60 минути с възможност за преминаване към Xenleta 600 mg таблетка перорално на всеки 12 часа	7 дни общо лечение чрез интравенозен или комбиниране на интравенозен и перорален път на въвеждане

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата за пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, включително при пациенти на хемодиализа (вж. точка 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на лефамулин при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение

Таблетката трябва да се гълта цяла с вода. Xenleta трябва да се приема на празен стомах поне 1 час преди или 2 часа след хранене (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Свръхчувствителност към други представители от класа на плевомутилините.

Едновременно приложение с умерени или силни индуктори на CYP3A (напр. ефавиренц, фенитоин, рифампицин) или със силни инхибитори на CYP3A (напр. кларитромицин, итраконазол, ритонавир) (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение със субстрати на CYP3A (напр. антипсихотици, еритромицин, трициклически антидепресанти), които удължават QT интервала (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение с лекарствени продукти, които удължават QT интервала, например антиаритмични средства клас IA (напр. хинидин, прокаинамид) или клас III (напр. амиодарон, соталол) (вж. точка 4.5).

Установено удължаване на QT интервала

Електролитни нарушения, особено некоригирана хипокалиемия.

Клинично значима брадикардия, нестабилна застойна сърдечна недостатъчност или анамнеза за симптоматични камерни аритмии.

Едновременно приложение с чувствителни субстрати на CYP2C8 (напр. репаглинид) (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Удължаване на QTc интервала и потенциални клинични условия, свързани с удължаване на QTc интервала

В неклинични и клинични проучвания с лефамулин са наблюдавани промени в електрофизиологията на сърцето. В клинични изпитвания при пациенти с придобита в обществото пневмония средната промяна в QTcF от изходното ниво до ден 3 до 4 е 11,4 msec. След изходното ниво удължаване на QTcF > 30 msec и > 60 msec се наблюдава съответно при 17,9 % и 1,7 % от пациентите и настъпва по-често след интравенозно приложение на лефамулин в сравнение с пероралното приложение.

Лефамулин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с бъбречна недостатъчност, които имат нужда от диализа, тъй като метаболитните разстройства, свързани с бъбречна недостатъчност, могат да доведат до удължаване на QT интервала.

Лефамулин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с лека, умерена или тежка цироза, тъй като метаболитните разстройства, свързани с чернодробната недостатъчност, могат да доведат до удължаване на QT интервала.

Диария, свързана с *Clostridioides* (известна преди като *Clostridium*) *difficile*

Диария, свързана с *C. difficile* (CDAD), е съобщавана във връзка с лефамулин и може да варира от лека диария до колит с летален изход. CDAD трябва да се има предвид при всички пациенти, които имат диария по време на или след приложението на лефамулин (вж. точка 4.8). Необходимо е да се снесе прецизна медицинска анамнеза, тъй като има съобщения за възникване на CDAD повече от два месеца след прилагането на антибактериални лекарствени продукти.

Ако има съмнения или потвърждение за CDAD, може да се наложи прекъсване на употребата на антибактериални лекарствени продукти, които не са насочени срещу *C. difficile*. Следва да се обмислят подходящи поддържащи мерки, както и прилагане на специално лечение за *Clostridioides difficile*.

Нечувствителни микроорганизми

Продължителното използване може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми, което може да изисква прекъсване на лечението или други подходящи мерки.

Ефекти върху чернодробните трансаминази

Препоръчва се наблюдение на чернодробните трансаминази (ALT, AST) по време на лечението, особено при пациенти, при които трансаминазите са повишени на изходното ниво (вж. точка 4.8).

Чернодробно увреждане

При пациентите с умерено (клас В по Child-Pugh) или тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) свързването на лефамулин с протеините е в по-малка степен в сравнение със здрави участници или участници с леко (клас А по Child-Pugh) чернодробно увреждане. Лечението при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане трябва да започне само след внимателна оценка на съотношението полза/риск поради възможните нежелани реакции, свързани с по-високите концентрации на несвързан лефамулин, включително удължаване на QTcF интервала. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на лечението.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Едновременното приложение на лефамулин с други лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала, е противопоказно (вж. точка 4.3).

Фармакокинетични взаимодействия

Ефекти на други лекарствени продукти върху лефамулин

Употреба с умерени и силни индуктори на CYP3A/P-gp

Лекарствените продукти, които са умерени или силни индуктори на CYP3A (напр. рифампицин, жълт кантарион [*Hypericum perforatum*], карбамазепин, фенитоин, бозентан, ефавиренц, примидон) биха могли да намалят значително концентрацията на лефамулин в плазмата и може да доведат до намаляване на терапевтичния ефект на лефамулин. Едновременното приложение на такива лекарствени продукти с лефамулин е противопоказано (вж. точка 4.3).

Употреба със силни инхибитори на CYP3A/P-gp

Лекарствените продукти, които са силни инхибитори на CYP3A и P-gp (напр. кларитромицин, дилтиазем, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, позаконазол, съдържащи ритонавир схеми, вориконазол) може да променят абсорбцията на лефамулин и съответно да повишат концентрацията на лефамулин в плазмата. Едновременното приложение на такива лекарствени продукти или на сок от грейпфрут с лефамулин е противопоказано (вж. точка 4.3).

Потенциал на лефамулин да повлиява други лекарствени продукти

Лефамулин е умерен инхибитор на CYP3A, но няма потенциал за индукция.

Едновременното приложение на перорален лефамулин с лекарствени продукти, които се метаболизират чрез CYP3A, например алпразолам, алфентанил, ибутиниб, ловастатин, симвастатин, триазолам, варденафил и верапамил, може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на тези лекарствени продукти (вж. таблица 2).

Едновременното приложение на лефамулин с лекарствени продукти, които се метаболизират чрез CYP2C8 (напр. репаглинид), може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на тези лекарствени продукти. Едновременното приложение с чувствителни субстрати на CYP2C8 е противопоказано (вж. точка 4.3 и таблица 2).

В клинично проучване за взаимодействия от типа лекарство-лекарство не е наблюдавано клинично значимо взаимодействие, когато лефамулин се прилага едновременно с дигоксин, субстрат на P-gp. Не са провеждани клинични проучвания за лекарствени взаимодействия на лефамулин и субстрати на други транспортери. *In vitro* проучванията показват, че лефамулин действа като инхибитор на OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OCT1 и MATE1 транспортерите. Поради това се препоръчва повишено внимание, когато лефамулин се прилага едновременно с чувствителни субстрати на тези транспортери, особено при субстрати с тесен терапевтичен прозорец.

В таблица 2 са обобщени ефектите върху плазмените концентрации на лефамулин и върху едновременно прилаганите лекарствени продукти, изразени като съотношение на средните стойности по метода на най- малките квадрати (90 % доверителен интервал). Посоката на стрелката показва посоката на промяната в експозицията (C_{max} и AUC), като ↑ показва увеличение с повече от 25 %, ↓ показва намаление с повече от 25 %, а ↔ означава без промяна (равна на или по-малко от 25 % намаление или увеличение). Таблицата по-долу не е изчерпателна.

Таблица 2: Взаимодействия с други лекарствени продукти и препоръчителни дози на пероралната форма на Xenleta

Лекарствен продукт по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие	Влияние върху нивата на лекарствените продукти	C _{max}	AUC	Клинични коментари
АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА				
Дигоксин 0,5 mg единична доза (инхибиране на P-gp)	— Дигоксин	1,05 (0,88 – 1,26)	1,11 (0,98 – 1,27)	Не се изисква коригиране на дозата.
АНТИДЕПРЕСАНТИ				
Флувоксамин* 100 mg два пъти дневно (слабо инхибиране на CYP3A)	Не е проучвано Очаква се ↔ Лефамулин			Не се изисква коригиране на дозата.
АНТИДИАБЕТНИ СРЕДСТВА				
Метформин 1 000 mg единична доза (инхибиране на МАТЕ, OCT1, OCT2)	Не е проучвано			Препоръчва се повишено внимание. Едновременното приложение с лефамулин може да доведе до по-високи експозиции на метформин. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани.
Репаглинид* 0,25 mg единична доза (инхибиране на CYP3A4, CYP2C8)	Не е проучвано Очаква се ↑ Репаглинид			Едновременното приложение с лефамулин е противопоказано, тъй като може да доведе до по-високи експозиции на репаглинид (вж. точка 4.3).
ПРОТИВОГЪБИЧНИ СРЕДСТВА				
Кетоконазол 200 mg два пъти дневно (силно инхибиране на CYP3A4)	↑ Лефамулин	1,58 (1,38 – 1,81)	2,65 (2,43 – 2,90)	Едновременното приложение със силни инхибитори на CYP3A е противопоказано, тъй като кетоконазол, може да доведе до по-високи експозиции на лефамулин (вж. точка 4.3).
Флуконазол* 400 mg на ден 1 + 200 mg веднъж дневно (умерено инхибиране на CYP3A)	Не е проучвано Очаква се ↑ Лефамулин			Едновременното приложение с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT

Лекарствен продукт по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие	Влияние върху нивата на лекарствените продукти	C _{max}	AUC	Клинични коментари
				интервала, е противопоказано (вж. точка 4.3).
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ СРЕДСТВА				
Рифампицин 600 mg веднъж дневно (силно индуциране на CYP3A)	↓ Лефамулин	0,43 (0,37 – 0,50)	0,28 (0,25 – 0,31)	Едновременното приложение с мощни индуктори на CYP3A е противопоказано, тъй като може да доведе до намаляване на терапевтичния ефект на лефамулин (вж. точка 4.3).
ПРОДУКТИ, СЪДЪРЖАЩИ ЕТИНИЛЕСТРАДИОЛ				
Етинилестрадиол*(ЕЕ) 35 µg веднъж дневно (инхибиране на CYP3A4)	Не е проучвано			Да се използва с повишено внимание. (вж. точка 4.6).
ПРОТИВОВИРУСНИ СРЕДСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА HIV ИНФЕКЦИИ				
Ефавиренц* 600 mg веднъж дневно (умерено индуциране на CYP3A4)	Не е проучвано Очаква се ↓ Лефамулин			Едновременното приложение с умерени индуктори на CYP3A е противопоказано, тъй като може да доведе до намаляване на терапевтичния ефект на лефамулин (вж. точка 4.3).
АНТАГОНИСТИ НА БЕНЗОДИАЗЕПИНОВИТЕ РЕЦЕПТОРИ (BZ1)				
Золпидем* 10 mg единична доза (инхибиране на CYP3A4)	Не е проучвано Очаква се ↑ Золпидем			Наблюдавайте за нежелани реакции по време на едновременно приложение с лефамулин. Да се обмисли коригиране на дозата золпидем [#] .
СРЕДСТВА, ПОТИСКАЩИ/НЕУТРАЛИЗИРАЩИ СТОМАШНАТА КИСЕЛИННОСТ				
Омепразол	Не е проучвано Очаква се: ↔ Лефамулин			Не се изисква коригиране на дозата.
ПРОДУКТИ ОТ РАСТИТЕЛЕН ПРОИЗХОД				

Жълт кантарион (силно индуциране на CYP3A4)	Не е проучвано Очаква се: ↓ Лефамулин			Едновременното приложение с мощни индуктори на CYP3A е противопоказано, тъй като може да доведе до намаляване на терапевтичния ефект на лефамулин (вж. точка 4.3).
Лекарствен продукт по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие	Влияние върху нивата на лекарствените продукти	C _{max}	AUC	Клинични коментари
ИНХИБИТОРИ НА HMG-CoA РЕДУКТАЗАТА				
Розувастатин 20 mg единична доза Аторвастатин, Ловастатин, Правастатин (инхибиране на CYP3A, BCRP, OATP1)	Не е проучвано			Да се използва с повишено внимание.
СЕДАТИВНИ СРЕДСТВА				
Мидазолам 2 mg единична перорална доза (инхибиране на CYP3A4)	— Мидазолам	2,03 (1,84 – 2,23)	3,07 (2,75 – 3,43)	Когато се прилага едновременно с перорален лефамулин, се препоръчва повишено внимание. Да се обмисли коригиране на дозата мидазолам [#] .

*Въз основа на *in vitro* проучвания за взаимодействия е разработен и използван за прогнозиране на взаимодействия физиологично базиран фармакокинетичен модел.

[#]Направете справка със съответната КХП.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с Xenleta. Жените, които приемат перорални контрацептиви, трябва да използват допълнителен бариерен метод за контрацепция.

Бременност

Липсват данни от употребата на лефамулин при бременни жени. Проучванията при животни показват повишена честота на мъртвите раждания (вж. точка 5.3). Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на ембриофеталното развитие (вж. точка 5.3). Употребата на Xenleta не се препоръчва по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали лефамулин/метаболитите му се екскретират в кърмата.

Наличните фармакокинетични данни при животни показват екскреция на лефамулин/метаболитите му в млякото (вж. точка 5.3).
 Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.
 Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Xenleta.

Фертилитет

Ефектите на лефамулин върху фертилитета при хора не са проучени.
 Лефамулин не е предизвикал увреждане на фертилитета или репродуктивната способност при плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Xenleta не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са диария (7 %), гадене (4 %), повръщане (2 %), повишени чернодробни ензими (2 %), главоболие (1 %), хипокалиемия (1 %) и безсъние (1 %).

Стомашно-чревните нарушения са свързани предимно с пероралната лекарствена форма на лефамулин и са довели до прекратяване на лечението при < 1 %.

Най-често съобщаваната сериозна нежелана реакция е предсърдно мъждене (< 1 %).

Табличен списък на нежеланите реакции

Въз основа на сборни данни от изпитвания фаза 3 на интравенозни и перорални форми на лефамулин са идентифицирани следните нежелани реакции. Нежеланите реакции са класифицирани по системно-органи класове и по честота. Категориите по честота са определени по следния начин: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 3: Честота на нежеланите реакции по системно-органи клас от клинични изпитвания

Системо-органи клас	Чести	Нечести
Инфекции и инфестации		Колит, причинен от <i>Clostridioides difficile</i> Орофарингеална кандидоза Вулвовагинална гъбична инфекция
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия Тромбоцитопения
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия	
Психични нарушения	Безсъние	Безпокойство
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замаяност Сънливост
Сърдечни нарушения	Удължен QT интервал на електрокардиограма	Предсърдно мъждене Палпитации
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Орофарингеална болка

Стомашно-чревни нарушения	Диария Гадене Повръщане	Болка в корема Болка в горната част на корема Констипация Диспепсия Дискомфорт в епигастриума Гастрит Ерозивен гастрит
Хепатобилиарни нарушения	Повишена аланин аминотрансфераза* Повишена аспартат аминотрансфераза*	Повишена алкална фосфатаза Повишена гама-глутамил трансфераза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Задържане на урина
Изследвания		Повишена креатин фосфокиназа

*В изпитвания фаза 3 (сборни данни за интравенозна и перорална лекарствена форма) стойности на аланин аминотрансферазата след изходното ниво > 3x и > 5x ГГН (горна граница на нормата) са наблюдавани при 5 % и 2 % от пациентите, получаващи Xenleta, в сравнение с 5 % и 1 % от пациентите, получаващи моксифлоксацин. Стойности на аспартат аминотрансферазата след изходното ниво > 3x и > 5x ГГН са наблюдавани при 4 % и 1 % от пациентите, получаващи Xenleta, в сравнение с 2 % и 1 % от пациентите, получаващи моксифлоксацин. Засегнатите са асимптоматични с обратими отклонения в лабораторните показатели, които обикновено имат пик в рамките на първата седмица след прилагането на Xenleta. Нито един пациент, получаващ Xenleta, не отговаря на критериите по закона на Ну.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Най-високата единична доза лефамулин, прилагана в клиничните изпитвания, е 750 mg перорално при здрави участници, като тя не се свързва със сериозни нежелани реакции. QT интервалът може да се удължи с увеличаване на експозицията на лефамулин. Лечението на предозиране с лефамулин трябва да се състои от провеждане на наблюдение и общи поддържащи мерки. Хемодиализата не отстранява в значима степен лефамулин от системното кръвообращение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антибактериални средства за системно приложение, други антибактериални средства, АТС код: **J01XX12**.

Механизъм на действие

Лефамулин е антибактериално средство от групата на плевомутилините. Той инхибира синтеза на бактериалните протеини чрез взаимодействие с А- и Р- участъка на пептидил трансферазния център (peptidyl transferase centre, PTC) в централната част на домейн V на 23S

pРНК на рибозомна поединица 50S, като предотвратява правилното позициониране на тРНК.

Резистентност

Резистентността на лефамулин при обичайно чувствителни видове може да се дължи на механизми, които включват специфична защита или промяна на таргетната рибозома от протеините от семейство ABC-F като *vga* (A, B, E), Cfr метил трансфераза, или чрез мутации на рибозомните протеини L3 и L4 или в домейн V на 23S рРНК.

Cfr обикновено придава кръстосана резистентност с оксазолидинони, линкозамиди, фениколи и стрептограмини от група А. Протеините от семейство ABC-F могат да придадат кръстосана резистентност с линкозамиди и стрептограмини от група А.

Микроорганизми, които са резистентни към други антибактериални средства от клас плевомутилини, обикновено са с кръстосана резистентност към лефамулин.

Действието на лефамулин не се повлиява от механизми, които придават резистентност към β-лактами, макролиди, хинолони, тетрациклини, фолатни инхибитори, мупироцин и гликопептиди.

Присъща резистентност към лефамулин се наблюдава при Enterobacterales (напр. *Klebsiella pneumoniae*) и неферментиращи грам-отрицателни аероби (напр. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*).

Антибактериална активност в комбинация с други антибактериални средства

In vitro проучванията не показват антагонизъм между лефамулин и амикацин, азитромицин, азтреонам, цефтриаксон, левофлоксацин, линезолид, меропенем, пеницилин, тигециклин, триметоприм/сулфаметоксазол и ванкомицин.

Критерии за тълкуване на резултатите при изпитване за чувствителност

Въз основа на граничните стойности на минималните инхибиращи концентрации (МИК), установени от Европейския комитет за изпитване на антимикробната чувствителност (EUCAST), се препоръчват следните критерии за тълкуване на резултатите:

Микроорганизъм	Минимална инхибираща концентрация (mg/l)	
	Чувствителни (≤ S)	Резистентни (> R)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25

Връзка ФК/ФД

Антимикробната активност на лефамулин срещу *S. pneumoniae* и *S. aureus* корелира най-добре със съотношението на площта под кривата плазмена концентрация-време на несвързаното лекарство за 24 часа към минималната инхибираща концентрация (24-часово съотношение AUC/MIC).

Клинична ефикасност срещу специфични патогени

Ефикасността е демонстрирана в клинични проучвания по отношение на патогени, чувствителни към лефамулин *in vitro*, изброени под всяко показание:

Придобита в обществото пневмония

- Грам-положителни бактерии:
 - *Streptococcus pneumoniae*

- *Staphylococcus aureus*
- Грам-отрицателен бактерии:
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Legionella pneumophila*
- Други бактерии:
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Chlamydophila pneumoniae*

Не е установена клинична ефикасност срещу следните патогени, които имат отношение към одобрените показания, въпреки че *in vitro* проучванията показват, че те биха били чувствителни към лефамулин при липса на придобити механизми на резистентност:

- Грам-отрицателен бактерии:
 - *Haemophilus parainfluenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Xenleta в една или повече подгрупи на педиатричната популация при придобита в обществото пневмония (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Информация от клинични изпитвания

В *post hoc* подгрупов анализ от две изпитвания фаза 3 при пациенти с придобита в обществото пневмония процентът на случаите на клинично излекуване при посещение след лечение при пациенти с положителни резултати от изследване на култура от храчка, хемокултура или изследване на урината за наличие на антигени на *S. pneumoniae* е по-нисък при пациентите, лекувани с лефамулин, в сравнение с пациентите, лекувани с моксифлоксацин. При започване на интравенозното лечение дялът на случаите на излекуване е 28/36 [77,8 %; (95 % доверителни интервали (ДИ) 60,8 % до 89,9 %)] за лефамулин спрямо 26/31 [83,9 %; (95 % ДИ 66,3 % до 94,6%)] за моксифлоксацин. При започване на пероралното лечение дялът на случаите на излекуване е съответно 19/25 (76 %; 95 % ДИ 55,9 % до 90,6 %) спрямо 30/32 (93,8 %; 95 % ДИ 79,2 % до 99,2 %).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на 600 mg таблетка с незабавно освобождаване пероралната бионаличност на лефамулин при прием на гладно е 25,8 %. Експозицията на ден 1 (AUC_{0-12h}) е еквивалентна на експозицията, получена с лефамулин 150 mg, приложен интравенозно.

Едновременното приложение на висококалорична закуска с високо съдържание на мазнини с единична перорална доза лефамулин 600 mg (таблетка с незабавно освобождаване) води до леко намалена абсолютна бионаличност (21,0 %).

Разпределение

Лефамулин се свързва с плазмените протеини в умерена до значителна степен (алфа-1 кисел гликопротеин > човешки серумен албумин) в диапазон 88–97 % при концентрация 1 µg/ml, 83–94 % при концентрация 3 µg/ml и 73–86 % при концентрация 10 µg/ml (в зависимост от анализа), като демонстрира нелинейно, насищамо свързване между 1–10 µg/ml. Обемът на разпределение (V_{ss}) в стационарно състояние е приблизително 2,5 l/kg. Бързо разпределение на лефамулин е установено в кожата и меките тъкани чрез микродиализа, както и в алвеоларната течност (epithelial lining fluid, ELF) – чрез бронхоалвеоларен лаваж.

Биотрансформация

В плазмата между 24 и 42 % от лефамулин се метаболизира предимно чрез реакциите, медирани от CYP3A във фаза I, което води до образуване преди всичко на хидроксилирани метаболити, без антибактериални свойства, най-вече основния метаболит BC-8041 (2R-хидрокси лефамулин). BC-8041 е единственият метаболит в плазмата, представляващ > 10 % (13,6 до 17,3 %) от общия материал, свързан с лекарството, след перорално приложение, докато след интравенозно приложение метаболитите не превишават 10 % ($\leq 6,7$ %).

Елиминиране

Елиминирането е многофазно и терминалният $t_{1/2}$ е в диапазона между 9 и 10 часа след приложение на единична доза перорално или интравенозно. Като цяло основният път на елиминиране на лефамулин не е чрез бъбреците. Между 9,6 и 14,1 % от интравенозната доза лефамулин се екскретира като непроменено лекарствено вещество в урината. Общият телесен клирънс и бъбречният клирънс след 150 mg интравенозна инфузия са съответно около 20 l/h и 1,6 l/h.

Специални популации

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на лефамулин въз основа на пол, раса или тегло.

Старческа възраст

При пациентите с ПОП се наблюдава тенденция към увеличаване на експозицията на лефамулин с възрастта, като увеличението на AUC_{0-24} е ~50 % в стационарно състояние при пациентите на възраст ≥ 85 години в сравнение с пациентите на възраст < 65 години.

Бъбречно увреждане

Проведено е проучване за сравнение на фармакокинетиката на лефамулин след интравенозно приложение на 150 mg при 8 участници с тежко бъбречно увреждане и 7 съответстващи здрави контроли. На други 8 участници, при които е необходима хемодиализа, е приложен 150 mg лефамулин интравенозно непосредствено преди диализа (с диализа) и в ден без диализа (без диализа). AUC , C_{max} и CL на лефамулин и неговия основен метаболит са сравними между участниците с тежко бъбречно увреждане и съответстващите здрави контроли, както и при участниците, при които е необходима хемодиализа, независимо дали е в ден със или без диализа. Лефамулин и неговият основен метаболит не са диализиреми. Бъбречното увреждане не оказва влияние върху елиминирането на лефамулин.

Чернодробно увреждане

Проведено е проучване за сравнение на фармакокинетиката на лефамулин след интравенозно приложение на 150 mg при 8 участници с умерено чернодробно увреждане (клас B по Child-Pugh), 8 участници с тежко чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh) и 11 съответстващи здрави контроли. Не са наблюдавани клинично значими промени в общата AUC , C_{max} и CL на лефамулин и неговия основен метаболит между участниците с умерено или тежко чернодробно увреждане и здравите контроли. Чернодробното увреждане не оказва значимо влияние върху елиминирането на лефамулин. Свързването с плазмените протеини намалява с повишаване на степента на увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

При плъхове не е имало ефекти върху фертилитета при мъжките и женските, които да се считат за свързани с лефамулин. Лефамулин/метаболитите му се екскретират в млякото на плъхове в период на лактация. Максималните концентрации на радиоактивност в плазмата и млякото са

съответно 3,29 и 10,7 µg еквиваленти/g след единична доза 30 mg/kg радиоизотопно маркиран лефамулин. При бременните плъхове лефамулин/метаболитите му преминават през плацентата. В плазмата на плъховете сукалчета експозиция на лефамулин е демонстрирана само в 1 от 3 котила на третираните майки във всяка от групите на средновисоки и високи дози на 4-ия постнатален ден. Нито един от тестваните параметри не е определен количествено в кръвната плазма на малките на 20-ия постнатален ден.

Нежеланите реакции, които се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция, и е възможно да имат значение за клиничната употреба, са, както следва:

В проучване при плъхове за въздействието на лефамулин върху ембриофеталното развитие по време на органогенезата (GD 6–17) има съответно 1, 0, 2 и 1 фетуси с малформации в контролната група и в групите с ниски, средновисоки и високи дози. Находките включват малформации (вълча уста, къса долна челюст, малформации на прешлените и ребрата и киста в областта на шията) в групите със средновисоки и високи дози, но връзката с лекарството се счита за неясна. Забавената или липсваща осификация в редица скелетни елементи във всички третиранни групи може да е признак за свързано с лекарството забавяне в развитието при всички оценявани дози.

В проучването за ембриофеталното развитие по време на органогенезата (GD 6—18) при зайци с лефамулин малкият брой живи фетуси *in utero* при третираните групи ограничава тълкуването на резултатите от проучването. Допълнителните находки в групата с висока доза включват намалено тегло на фетусите и забавено или липсващо вкостяване на скелетни елементи, което може да е показателно за забавяне в развитието.

В проучване за пренаталното и постнаталното развитие при плъхове индексът на живородените малки е намален (87,4 %) в групата с висока доза. При липсата на свързани находки при същото дозово ниво в проучването за ембриофетално развитие при плъхове, мъртвото раждане се счита за ефект, свързан с късния етап на бременността или с раждането.

Доказателствата за зависима от дозата регенеративна анемия при двата вида показват, че лефамулин потенциално има хемолитични свойства при концентрации, които са по-високи от концентрацията на инфузионния разтвор, който ще се използва клинично. Този ефект не е явен при *in vitro* оценка на кръвна съвместимост с използване на човешка кръв в концентрация 0,6 mg/ml.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Манитол (E421)

Повидон

Микрокристална целулоза (E460)

Кроскармелоза натрий (E468)

Талк

Силициев диоксид

Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Поли(винилов алкохол) (частично хидролизиран) (E1203)

Титанов диоксид

Макрогол

Талк

Индигокармин алуминиев лак (E132)

Печатно мастило

Шеллак

Черен железен оксид (E172)

Пропиленгликол

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PE/PCTFE/Al блистери, съдържащи 10 филмирани таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Venipharm

4, Bureaux de la Colline

92210 Saint-Cloud

Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1457/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото издаване на разрешение за употреба: 27 юли 2020 г.

Дата на последното подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подобна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xenleta 150 mg концентрат и разтворител за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон 15 ml с концентрат съдържа лефамулинов ацетат, еквивалентен на 150 mg лефамулин (lefamulin), който трябва да се разрежи до крайна концентрация 0,6 mg/ml.

Помощни вещества с известно действие

Това лекарство съдържа 1 055 mg натрий на доза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат и разтворител за инфузионен разтвор

Концентратът е безцветен разтвор.

Разтворителят е безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Xenleta е показан за лечение на придобита в обществото пневмония (ПОП) при възрастни, когато използването на антибактериални средства, които обикновено се препоръчват за целите на първоначалното лечение на ПОП се счита за неподходящо или при неуспех на лечение с тях (вж. точка 5.1).

Трябва да се вземат предвид официалните насоки относно правилната употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителното дозиране на Xenleta е описано в таблица 1.

В зависимост от клиничното им състояние пациентите могат да бъдат лекувани изцяло с интравенозен лефамулин. Пациентите, при които се започва лечение, като се използва интравенозен път на въвеждане, могат да се прехвърлят на таблетките за перорално приложение (вж. кратката характеристика на продукта за Xenleta 600 mg таблетки) при наличие на клинични показания.

Таблица 1: Дозиране на Xenleta

Дозиране	Продължителност на лечението
Само интравенозен лефамулин:	7 дни
Дозиране	Продължителност на лечението
150 mg Xenleta на всеки 12 часа чрез интравенозна инфузия в продължение на 60 минути като директна инфузия или чрез набор за интравенозна инфузия тип Y, който може вече да е	

поставен.	
Интравенозен лефамулин с възможност за преминаване към перорален лефамулин: 150 mg Xenleta на всеки 12 часа чрез интравенозна инфузия в продължение на 60 минути с възможност за преминаване към Xenleta 600 mg таблетка перорално на всеки 12 часа	7 дни общо лечение чрез интравенозен или комбиниране на интравенозен и перорален път на въвеждане

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата за пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, включително при пациенти на хемодиализа (вж. точка 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на лефамулин при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Интравенозно приложение

Xenleta се прилага чрез интравенозна инфузия в продължение на 60 минути, обемът на инфузията е 250 ml. Препоръчителната скорост на инфузията не трябва да се превишава.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Свръхчувствителност към други представители от класа на плевомутилините.

Едновременно приложение с умерени или силни индуктори на CYP3A (напр. ефавиренц, фенитоин, рифампицин) (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение със субстрати на CYP3A (напр. антипсихотици, еритромицин, трициклични антидепресанти), които удължават QT интервала (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение с лекарствени продукти, които удължават QT интервала, например клас IA (напр. хинидин, прокаинамид) или клас III (напр. амиодарон, соталол) антиаритмици (вж. точка 4.5).

Установено удължаване на QT интервала.

Електролитни нарушения, особено некоригирана хипокалиемия.

Клинично значима брадикардия, нестабилна застойна сърдечна недостатъчност или анамнеза за симптоматични камерни аритмии.

Едновременно приложение с чувствителни към CYP2C8 субстрати (напр. репаглинид) (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Удължаване на QTc интервала и на потенциалните клинични условия, свързани с удължаване на QTc-интервал

В неклинични и клинични проучвания с лефамулин са наблюдавани промени в електрофизиологията на сърцето. В клинични изпитвания при пациенти с придобита в обществото пневмония средната промяна в QTcF от изходното ниво до ден 3 до 4 е 11,4 msec. След изходното ниво QTcF се увеличава > 30 msec и > 60 msec при 17,9 % и при 1,7 % от пациентите и са по-чести след интравенозно прилагане на лефамулин в сравнение с пероралното прилагане.

Размерът на удължаване на QT интервала може да се увеличи с увеличаване на концентрацията на лефамулин или с увеличаване на скоростта на вливане на интравенозната форма. Затова препоръчителната доза и скорост на инфузията не трябва да се превишават.

Лефамулин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с бъбречна недостатъчност, които имат нужда от диализа, тъй като метаболитните разстройства, свързани с бъбречна недостатъчност, могат да доведат до удължаване на QT интервала.

Лефамулин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с лека, умерена или тежка цироза, тъй като метаболитните разстройства, свързани с чернодробната недостатъчност, могат да доведат до удължаване на QT интервала.

Диария, свързана с *Clostridioides* (известна преди като *Clostridium*) *difficile*

Диария, свързана с *C. difficile* (CDAD), е съобщавана във връзка с лефамулин и може да варира от лека диария до колит с летален изход. CDAD трябва да се има предвид при всички пациенти, които имат диария по време на или след приложението на лефамулин (вж. точка 4.8). Необходимо е да се снесе прецизна медицинска анамнеза, тъй като има съобщения за възникване на CDAD повече от два месеца след прилагането на антибактериални лекарствени продукти.

Ако има съмнения или потвърждение за CDAD, може да се наложи прекъсване на употребата на антибактериални лекарствени продукти, които не са насочени срещу *C. difficile*. Следва да се обмислят подходящи поддържащи мерки, както и прилагане на специално лечение за *Clostridioides difficile*.

Нечувствителни микроорганизми

Продължителното използване може да доведе до свръхрастеж на нечувствителните организми, което може да изисква прекъсване на лечението или други подходящи мерки.

Ефекти върху чернодробните трансаминази

Препоръчва се наблюдение на чернодробните трансаминази (ALT, AST) по време на лечението, особено при пациенти, при които трансаминазите са повишени на изходното ниво (вж. точка 4.8).

Чернодробно увреждане

При пациентите с умерено (клас B по Child-Pugh) или тежко чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh) свързването на лефамулин с протеините е в по-малка степен в сравнение със здрави участници или участници с леко (клас A по Child-Pugh) чернодробно увреждане. Лечението при

пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане трябва да започне само след внимателна оценка на съотношението полза/риск поради възможните нежелани реакции, свързани с по-високите концентрации на несвързан лефамулин, включително удължаване на QTcF интервала. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на лечението.

Помощни вещества

Това лекарство съдържа 1 055 mg натрий на доза, които са еквивалентни на 52,75 % от препоръчителния максимален дневен прием на 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Едновременното приложение с други лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала, е противопоказно (вж. точка 4.3).

Фармакокинетични взаимодействия

Ефекти на други лекарствени продукти върху лефамулин

Употреба с умерени и силни индуктори на CYP3A/P-gp

Лекарствените продукти, които са умерени или силни индуктори на CYP3A (напр. рифампицин, жълт кантарион [*Hypericum perforatum*], карбамазепин, фенитоин, бозентан, ефавиренц, примидон) биха могли да намалят значително концентрацията на лефамулин в плазмата и може да доведат до намаляване на терапевтичния ефект на лефамулин. Едновременното приложение на такива лекарствени продукти с лефамулин е противопоказано (вж. точка 4.3).

Потенциал на лефамулин да повлиява други лекарствени продукти

Едновременното приложение на лефамулин с чувствителни субстрати на CYP2C8, например репаглинид, може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на тези лекарствени продукти. Едновременното приложение с чувствителни към CYP2C8 субстрати е противопоказано (вж. точка 4.3 и таблица 2).

В клинично проучване за взаимодействия от типа лекарство-лекарство не е наблюдавано клинично значимо взаимодействие, когато лефамулин се прилага едновременно с дигоксин, субстрата на P- гликопротеин. Не са провеждани клинични проучвания за лекарствени взаимодействия на лефамулин и субстрати на други транспортери. *In vitro* проучванията показват, че лефамулин действа като инхибитор на OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OCT2 и MATE1 транспортерите.

Поради това се препоръчва повишено внимание, когато лефамулин се прилага едновременно с чувствителни към тези транспортери субстрати, особено при субстрати с тесен терапевтичен прозорец.

В таблица 2 са обобщени ефектите върху плазмените концентрации на лефамулин в плазмата и върху едновременно прилаганите лекарствени продукти, изразени като средно съотношение на най-малките квадрати (90 % доверителен интервал). Посоката на стрелката показва посоката на промяната в експозициите (C_{max} и AUC), където ↑ показва увеличение с повече от 25 %, ↓ показва намаление с повече от 25 %, а ↔ означава без промяна (равна на или по-малко от 25 % намаление или увеличение). Таблицата по-долу не е изчерпателна.

Таблица 2: Взаимодействия с други лекарствени продукти и препоръчителни дози на интравенозната форма на Xenleta

Лекарствен продукт по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие	Влияние върху нивата на лекарствените продукти	C _{max}	AUC	Клинични коментари
АНТИДЕПРЕСАНТИ				
Флувоксамин* 100 mg два пъти дневно (слабо инхибиране на CYP3A)	Не е проучвано Очаква се ↔ Лефамулин			Не се изисква корекция на дозата лефамулин, прилаган интравенозно.
АНТИДИАБЕТНИ СРЕДСТВА				
Метформин 1 000 mg единична доза (инхибиране на МАТЕ, OCT1, OCT2)	Не е проучвано			Препоръчва се повишено внимание. Едновременното приложение с лефамулин може да доведе до по-високи експозиции на метформин. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани.
Репаглинид* 0,25 mg единична доза (инхибиране на CYP3A4, CYP2C8)	Не е проучвано Очаква се ↑Репаглинид			Едновременното приложение с лефамулин е противопоказано, тъй като може да доведе до по-високи експозиции на репаглинид (вж. точка 4.3).
ПРОТИВОГЪБИЧНИ СРЕДСТВА				
Кетоконазол 200 mg два пъти дневно (силно инхибиране на CYP3A4)	↑ Лефамулин	1,06 (0,96 – 1,16)	1,26 (1,14 – 1,41)	Няма корекция на дозата лефамулин, прилаган интравенозно.
Флуконазол* 400 mg на ден 1 + 200 mg веднъж дневно (умерено инхибиране на CYP3A)	Не е проучвано Очаква се ↔ Лефамулин			Едновременното приложение с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала, е противопоказано (вж. точка 4.3).
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ СРЕДСТВА				
Рифампицин 600 mg веднъж дневно (силно индуциране на CYP3A)	↓ Лефамулин	0,92 (0,87 – 0,97)	0,73 (0,70 – 0,76)	Едновременното приложение с мощни индуктори на CYP3A е противопоказано, тъй като може да доведе до намаляване

Лекарствен продукт по терапевтични области/възможен механизъм на взаимодействие	Влияние върху нивата на лекарствените продукти	C _{max}	AUC	Клинични коментари
				на терапевтичния ефект на лефамулин (вж. точка 4.3).
ПРОДУКТИ, СЪДЪРЖАЩИ ЕТИНИЛЕСТРАДИОЛ				
Етинилестрадиол*(ЕЕ) 35 µg веднъж дневно (инхибиране на CYP3A4)	Не е проучвано Очаква се ↔ ЕЕ			Да се използва с повишено внимание. (вж. точка 4.6).
ПРОТИВОВИРУСНИ СРЕДСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА HIV ИНФЕКЦИИ				
Ефавиренц* 600 mg веднъж дневно (умерено индуциране на CYP3A4)	Не е проучвано Очаква се ↓ Лефамулин			Едновременното приложение с мощни индуктори на CYP3A е противопоказано, тъй като може да доведе до намаляване на терапевтичния ефект на лефамулин (вж. точка 4.3).
АГОНИСТИ НА БЕНЗОДИАЗЕПИНОВИТЕ РЕЦЕПТОРИ (BZ1)				
Золпидем* 10 mg единична доза (инхибиране на CYP3A4)	Не е проучвано Очаква се — Золпидем			Не се изисква коригиране на дозата.
РАСТИТЕЛНИ ПРОДУКТИ				
Жълт кантарион (силно индуциране на CYP3A4)	Не е проучвано Очаква се ↓ Лефамулин			Едновременното приложение с мощни индуктори на CYP3A е противопоказано, тъй като може да доведе до намаляване на терапевтичния ефект на лефамулин (вж. точка 4.3).
ИНХИБИТОРИ НА HMG-CoA РЕДУКТАЗАТА				
Розувастатин 20 mg единична доза Аторвастатин, Ловастатин, Провастатин (инхибиране на BCRP, OATP1)	Не е проучвано			Да се използва с повишено внимание.
СЕДАТИВНИ СРЕДСТВА				
Мидазолам 2 mg единична перорална доза (инхибиране на CYP3A4)	— Мидазолам	1,03 (0,82 – 1,3)	1,17 (0,82 – 1,67)	Не се изисква коригиране на дозата, когато лефамулин се прилага интравенозно.

*Въз основа на *in vitro* проучвания за клинични взаимодействия е разработен и използван за прогнозиране на взаимодействия физиологично базиран фармакокинетичен модел.

#Направете справка със съответната КХП.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с Xenleta. Жените, които приемат перорални контрацептиви, следва да използват допълнителен бариерен метод за контрацепция.

Бременност

Липсват данни от употребата на лефамулин при бременни жени.

Проучванията при животни показват повишена честота на мъртвите раждания (вж. точка 5.3).

Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на ембриофеталното развитие (вж. точка 5.3).

Употребата на Xenleta не се препоръчва по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали лефамулин/метаболитите му се екскретират в кърмата.

Наличните фармакокинетични данни при животни показват екскреция на лефамулин/метаболитите му в млякото (вж. точка 5.3).

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Xenleta.

Фертилитет

Ефектите на лефамулин върху фертилитета при хора не са проучени.

Лефамулин не е предизвикал увреждане на фертилитета или репродуктивната способност при плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Xenleta не повлиява способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са реакции на мястото на приложение (7 %), диария (7 %), гадене (4 %), повръщане (2 %), повишени чернодробни ензими (2 %), главоболие (1 %), хипокалиемия (1 %) и безсъние (1 %).

Реакции на мястото на приложение настъпват при интравенозно приложение и са довели до прекъсване на лечението при < 1 %. Стомашно-чревните нарушения са свързани предимно с пероралната лекарствена форма на лефамулин и са довели до прекратяване на лечението при < 1 %.

Най-често съобщаваната сериозна нежелана реакция е предсърдно мъждене (< 1 %).

Табличен списък на нежеланите реакции

Въз основа на сборни данни от изпитвания фаза 3 на интравенозни и перорални форми на лефамулин са идентифицирани следните нежелани реакции. Нежеланите реакции са класифицирани по системо-органи класове и по честота. Категориите по честота са

определени по следния начин: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 3: Честота на нежеланите реакции по системо-органен клас от клинични изпитвания

Системо-органен клас	Чести	Нечести
Инфекции и инфестации		Колит, причинен от <i>Clostridioides difficile</i> Орофарингеална кандидоза Вулвовагинална гъбична инфекция
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия Тромбоцитопения
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия	
Психични нарушения	Безсъние	Безпокойство
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замаяност Сънливост
Сърдечни нарушения	Удължен QT интервал на електрокардиограма	Предсърдно мъждене Палпитации
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Орофарингеална болка
Стомашно-чревни нарушения	Диария Гадене Повръщане	Болки в корема Болки в горната част на корема Констипация Диспепсия Дискомфорт в епигастриума Гастрит Ерозивен гастрит
Хепатобилиарни нарушения	Повишена аланин аминотрансфераза* Повишена аспартат аминотрансфераза*	Повишена алкална фосфатаза Повишена гама-глутамил трансфераза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Задържане на урина
Общи нарушения и реакции на мястото на приложение	Болка на мястото на инфузията Флебит на мястото на инфузията Еритема на мястото на инфузията	Посиняване на мястото на инфузията Студенина на мястото на инфузията
Изследвания		Повишена креатин фосфокиназа

*В изпитвания фаза 3 (сборни данни за интравенозната и пероралната лекарствени форми) стойности на аланин аминотрансфераза след изходното ниво от $> 3x$ и $> 5x$ ГГН (горната граница на нормата) са наблюдавани при 5 % и 2 % от пациентите, получаващи Xenleta, в сравнение с 5 % и 1 % от пациентите, получаващи моксифлоксацин. Стойности на аспартат аминотрансфераза след изходното ниво $> 3x$ и $> 5x$ ГГН са наблюдавани при 4 % и 1 % от пациентите, получаващи Xenleta, в сравнение с 2 % и 1 % от пациентите, получаващи моксифлоксацин. Засегнатите са асимптоматични с обратими отклонения в лабораторните

показатели, които обикновено имат пик в рамките на първата седмица след прилагането на Xenleta. Нито един пациент, получаващ Xenleta, не отговаря на критериите по закона на

Ну.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Най-високата единична доза лефамулин, прилагана в клиничните изпитвания е 750 mg перорално при здрави участници, тя не се свързва със сериозни нежелани реакции. QT интервалът може да се увеличи с увеличаване на експозицията на лефамулин. Лечението на предозиране с лефамулин трябва да се състои от провеждане на наблюдение и общи поддържащи мерки. Хемодиализата не отстранява в значима степен лефамулин от системното кръвообращение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антибактериални средства за системна употреба, други антибактериални средства, АТС код: J01XX12

Механизъм на действие

Лефамулин е антибактериално средство от групата на плевромутилините. Той инхибира синтеза на протеини в бактериите чрез взаимодействие с А- и Р- участъка на пептидил трансферазния център (peptidyl transferase centre, PTC) в централната част на домейн V на 23S рРНК на рибозомна подединица 50S, като предотвратява правилното позициониране на тРНК.

Резистентност

Резистентността на лефамулин при нормално възприемчиви видове може да се дължи на механизми, които включват специфична защита или промяна на таргетната рибозома от протеините от семейство ABC-F като *vga* (A, B, E), Cfr метил трансфераза, или чрез мутации на рибозомни протеини L3 и L4 или в домейн V на 23S рРНК.

Cfr обикновено придава кръстосана резистентност с оксазолидинони, линкозамиди, фениколи и стрептограмини от група А. Протеините от семейство ABC-F могат да придадат кръстосана резистентност с линкозамиди и стрептограмини от група А.

Организми, които са резистентни към други антибактериални средства от клас плевромутилини, обикновено са с кръстосана резистентност към лефамулин.

Действието на лефамулин не се повлиява от механизми, които придават резистентност към β -лактами, макролиди, хинолони, тетрациклини, фолатни инхибитори, мупироцин и гликопептиди.

Присъщата резистентност към лефамулин се наблюдава при *Enterobacterales* (напр. *Klebsiella pneumoniae*) и неферментиращи грам-отрицателни аероби (напр. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*).

Антибактериална активност в комбинация с други антибактериални средства

In vitro проучванията не показват антагонизъм между лефамулин и амикацин, азитромицин, азтреонам, цефтриаксон, левофлоксацин, линезолид, меропенем, пеницилин, тигециклин, триметоприм/сулфаметоксазол и ванкомицин.

Критерии за тъкуване на резултатите при изпитване на чувствителност

Въз основа на граничните стойности на минималните инхибиращи концентрации (МИК), установени от Европейския комитет за изпитване на антимикробната чувствителност (EUCAST), се препоръчват следните критерии за тъкуване на резултатите:

Организъм	Минимална инхибираща концентрация (mg/l)	
	Чувствителни ($\leq S$)	Резистентни ($> R$)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25

Връзка ФК/ФД

Антимикробната активност на лефамулин срещу *S. pneumoniae* и *S. aureus* корелира най-добре с отношението на площта под кривата „плазмена концентрация-време“ на несвързаното лекарство за 24 часа към минималната инхибираща концентрация (24-часово съотношение AUC/MIC).

Клинична ефикасност срещу специфични патогени

Ефикасността е демонстрирана в клинични проучвания по отношение на патогени, чувствителни към лефамулин *in vitro*, изброени под всяко показание:

Придобита в обществото пневмония

- Грам-положителни бактерии:
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Staphylococcus aureus*
- Грам-отрицателен бактерии:
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Legionella pneumophila*
- Други бактерии:
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Chlamydophila pneumoniae*

Не е установена клинична ефикасност срещу следните патогени, които имат отношение към одобрените показания, въпреки че *in vitro* проучванията показват, че те биха били чувствителни към лефамулин при липса на придобити механизми на резистентност:

- Грам-отрицателен бактерии:
 - *Haemophilus parainfluenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Xenleta в една или повече подгрупи на педиатричната популация при придобита в обществото пневмония (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Информация от клинични изпитвания

В post-hoc анализ по подгрупи от две изпитвания фаза 3 при пациенти с придобита в обществото пневмония процентът на случаите на клинично излекуване при посещение след лечение при пациенти с положителни резултати от изследване на култура от храчка, хемокултура или изследване на урината за наличие на антигени на *S. pneumoniae* е по-нисък при пациентите, лекувани с лефамулин, в сравнение с пациентите, лекувани с моксифлоксацин. При започване на интравенозното лечение дялът на случаите на излекуване е 28/36 [77,8 %; (95 % доверителни интервали (ДИ) 60,8 % до 89,9 %)] за лефамулин спрямо 26/31 [83,9 %; (95 % ДИ 66,3 % до 94,6%)] за моксифлоксацин. При започване на пероралното лечение дялът на случаите на излекуване е съответно 19/25 (76 %; 95 % ДИ 55,9 % до 90,6 %) спрямо 30/32 (93,8 %; 95 % ДИ 79,2 % до 99,2 %).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Неприложимо

Разпределение

Лефамулин се свързва с плазмените протеини в умерена до значителна степен (алфа-1 киселинен гликопротеин > човешки серумен албумин) в диапазон от 88–97 % при концентрация от 1 µg/ml, 83–94 % при концентрация от 3 µg/ml и 73–86 % при концентрация от 10 µg/ml (в зависимост от анализа), като демонстрира нелинейно, насищавемо свързване. Обемът на разпределение (V_{ss}) в стационарно състояние е приблизително 2,5 l/kg. Установено е чрез микродиализа бързо разпределение на лефамулин в кожата и меките тъкани, както и в алвеоларната течност (epithelial lining fluid, ELF) чрез бронхоалвеоларен лаваж.

Биотрансформация

В плазмата между 24 и 42 % от лефамулин се метаболизира предимно чрез реакциите, медиирани от CYP3A във фаза I, което води до образуване преди всичко на хидроксилирани метаболити, без антибактериални свойства, най-вече основния метаболит BC-8041 (2*R*-хидрокси лефамулин). BC-8041 е единственият метаболит в плазмата, представляващ > 10 % (13,6 до 17,3 %) от общия материал, свързан с лекарството, след перорално приложение, докато след интравенозно приложение метаболитите не превишават 10 % ($\leq 6,7$ %).

Елиминиране

Елиминирането е многофазно и терминалният $t_{1/2}$ е в диапазон между 9 и 10 часа след приложение на единична доза перорално или интравенозно. Като цяло основният път на елиминиране на лефамулин не е през бъбреците. Между 9,6 и 14,1 % от интравенозната доза лефамулин се екскретира като непроменено лекарствено вещество в урината. Общият телесен клирънс и бъбречен клирънс след 150 mg интравенозна инфузия са съответно около 20 l/h и 1,6 l/h.

Специални популации

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на лефамулин въз основа на пол, раса или тегло.

Старческа възраст

При пациентите с ПОП се наблюдава тенденция към увеличаване на експозицията на лефамулин с възрастта, като увеличението на AUC_{0-24} е ~50 % в стационарно състояние при пациентите на възраст ≥ 85 години в сравнение с пациентите на възраст < 65 години.

Бъбречно увреждане

Проведено е проучване за сравнение на фармакокинетиката на лефамулин след интравенозно приложение на 150 mg при 8 участници с тежко бъбречно увреждане и 7 съответстващи здрави

контроли. На други 8 участници, при които е необходима хемодиализа, е приложен 150 mg лефамулин интравенозно непосредствено преди диализа (с диализа) и в ден без диализа (без диализа). AUC, $C_{\max}$ и CL на лефамулин и неговият основен метаболит са сравними между участниците с тежко бъбречно увреждане и съответстващите здрави контролни участници, както и при участници, при които е необходима хемодиализа, независимо дали е в ден със или без диализа. Лефамулин и неговият основен метаболит не са диализиреми. Бъбречното увреждане не оказва влияние върху елиминирането на лефамулин.

Чернодробно увреждане

Проведено е проучване за сравнение на фармакокинетиката на лефамулин след интравенозно приложение на 150 mg при 8 участници с умерено чернодробно увреждане (клас B по Child-Pugh), 8 участници с тежко чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh) и 11 съответстващи здрави контролни участници. Не са наблюдавани клинично значими промени в общата AUC, $C_{\max}$ и CL на лефамулин и неговите основни метаболити между участниците с умерено или тежко чернодробно увреждане и здравите контролни участници. Чернодробното увреждане не оказва значимо влияние върху елиминирането на лефамулин. Свързването с плазмените протеини намалява с повишаване на степента на увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно приложение и генотоксичност.

При плъхове не е имало ефекти върху мъжкия или женския фертилитет, които да се считат за свързани с лефамулин. Лефамулин/метаболитите му се екскретират в млякото на плъхове в период на лактация. Максималните концентрации на радиоактивност в плазмата и млякото са съответно 3,29 и 10,7 μg еквиваленти/g след единична доза 30 mg/kg радиоизотопно маркиран лефамулин. При бременните плъхове, лефамулин/метаболитите му преминават през плацентата. В плазмата на бозаещите плъхчета експозиция на лефамулин е демонстрирана само в 1 от 3 котила на третираните майки във всяка от средно- и високодозираните групи на 4-ия постнатален ден. Нито един от тестваните параметри не е определян количествено в кръвната плазма на малките на 20-ия следродил ден.

Нежеланите реакции, които се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция, и е възможно да имат значение за клиничната употреба, са, както следва:

В проучване върху плъхове за въздействието на лефамулин върху ембриофеталното развитие по време на органогенезата (GD 6–17) има съответно 1, 0, 2 и 1 фетуси с малформации в контролната група и в групите с ниско, средно и високо дозово ниво. Находките включват малформации (вълча уста, къса долна челюст, малформации на прешлените и ребрата и киста в областта на шията) в групите със средни и високи дози, но връзката с лекарството се счита за неясна. Забавената или липсваща осификация в редица скелетни елементи във всички третирани групи може да е признак за свързано с лекарството забавяне на развитието при всички оценявани дози.

В проучване върху зайци за въздействието на лефамулин върху ембриофеталното развитие по време на органогенезата (GD 6–18) малкият брой живи фетуси в утробата при третирани групи е затруднил тълкуването на резултатите от проучването. Допълнителните находки в групата с висока доза включват намалено тегло на фетусите и забавено или липсващо вкостяване на скелетните елементи, което може да е показателно за забавяне в развитието.

В проучване за пренатално и постнатално развитие при плъхове индексът на живородените малки е намален (87,4 %) в групата с висока доза. При липсата на свързани находки при същото дозово ниво в проучването за ембриофетално развитие при плъхове, мъртвото раждане се счита за ефект, свързан с късния етап на бременността или с раждането.

Доказателствата за зависима от дозата регенеративна анемия при двата вида показват, че

лефамулин потенциално има хемолитични свойства при концентрации, които са по-високи от концентрацията на инфузионния разтвор, който ще се използва клинично. Този ефект не е явен при *in vitro* оценка на кръвна съвместимост с използване на човешка кръв в концентрация 0,6 mg/ml.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Концентрат

Натриев хлорид
Вода за инжекции

Разтворител

Лимонена киселина
Натриев цитрат
Натриев хлорид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

4 години.

След разреждане

Доказана е химична и физична стабилност на разредения разтвор при употреба в продължение на 24 часа при стайна температура и 48 часа при 2 до 8°C. От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2 до 8°C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Концентрат

Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C). Да не се замразява.

Разтворител

Да се съхранява под 25°C. Да не се замразява.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Концентрат

Съклен флакон с хлорбутилова гумена запушалка и алуминиева обкатка с отчупващо се пластмасово капаче.

Разтворител

Полипропиленов инфузионен сак

Вид опаковка

Една опаковка съдържа 2 флакона, всеки, съдържащ 15 ml концентрат, и 2 сака, всеки, съдържащ 250 ml разтворител.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Общи предпазни мерки

Всеки флакон и инфузионен сак са само за еднократна употреба.

За приготвяне и приложение на разтвора трябва да се използва стандартна асептична техника.

Указания за разреждане и инфузия

Концентратът Xenleta трябва да се добави в сака с разтворител, съдържащ 250 ml физиологичен разтвор, буфериран с 10 mM цитрат, и да се приложи чрез инфузия.

1. Асептично изтеглете 15 ml Xenleta от флакона с концентрат.
2. Прехвърлете концентрата в сака с разтворител, съдържащ 250 ml разтвор на натриев хлорид 0,9 %, буфериран с 10 mM цитрат.
3. Изхвърлете неизползаното количество от флакона с концентрат. Флаконът с концентрат и сакът с разтворител са само за еднократна употреба.
4. Разрежденият разтвор трябва да е бистър и безцветен. Преди употреба парентералните лекарствени продукт трябва да се проверят визуално за наличие на видими частици и за промяна на цвета преди употреба, когато разтворът и опаковката позволяват това.
5. Прилагайте чрез интравенозна инфузия за период от 60 минути като директна инфузия или чрез набор за интравенозна инфузия тип Y, който вече може вече да е поставен. Избягвайте бърза интравенозна инфузия или болус.
6. Прилагайте само чрез интравенозна инфузия.

Не е установена съвместимостта на реконституирания Xenleta с интравенозни лекарствени продукти, добавки или вещества, различни от 0,9 % натриев хлорид инфузионен разтвор, буфериран с 10 mM цитрат, и 0,9 % натриев хлорид инфузионен разтвор. Ако се използва обща интравенозна система за приложение на други лекарствени продукти в допълнение към Xenleta, системата трябва да се промие преди и след всяко приложение на Xenleta с 0,9 % натриев хлорид инфузионен разтвор.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Venipharm

4, Bureaux de la Colline

92210 Saint-Cloud

Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1457/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото издаване на разрешение за употреба: 27 юли 2020 г.

Дата на последното подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партиди

Nabriva Therapeutics Ireland DAC
Alexandra House, Office 225/227
The Sweepstakes Ballsbridge
Dublin 4
D04 C7H2
Ирландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xenleta 600 mg филмирани таблетки
лефамулин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа лефамулинов ацетат, еквивалентен на 600 mg лефамулин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Venipharm
4, Bureaux de la Colline
92210 Saint-Cloud

Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1457/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Xenleta

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ФОЛИО НА БЛИСТЕРА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xenleta 600 mg филмирани
таблетки лефамулин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Venipharma

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА КОМПЛЕКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xenleta 150 mg концентрат и разтворител за инфузионен разтвор
лефамулин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон с концентрат съдържа лефамулинов ацетат, еквивалентен на 150 mg лефамулин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Концентрат:
Натриев хлорид
Вода за инжекции

Сак с разтворител:
Натриев хлорид
Натриев цитрат
Лимонена киселина
Вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат и разтворител за инфузионен разтвор
2 флакона с лефамулин концентрат
2 сака с разтворител

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение след разреждане
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Venipharm
4, Bureaux de la Colline
92210 Saint-Cloud
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1457/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ФЛАКОНИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xenleta 150 mg концентрат за инфузионен разтвор
лефамулин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа лефамулинов ацетат, еквивалентен на 150 mg лефамулин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев хлорид
Вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

2 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение след разреждане
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

, Venipharm
4, Bureaux de la Colline
92210 Saint-Cloud, Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1457/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка на разтворител за инфузионен разтвор

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Разтворител за Xenleta
Разтворител за инфузионен разтвор

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев хлорид, натриев цитрат и лимонена киселина във вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Разтворител за инфузионен разтвор
2 сака по 250 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение
Еднократна употреба

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.
Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Venipharm
4, Bureaux de la Colline
92210 Saint-Cloud
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1457/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ФЛАКОН С КОНЦЕНТРАТ (15 ml)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xenleta 150 mg концентрат за инфузионен разтвор
лефамулин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа лефамулинов ацетат, еквивалентен на 150 mg лефамулин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа натриев хлорид и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

15 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение след разреждане
Еднократна употреба
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

, Venipharma
4, Bureaux de la Colline
92210 Saint-Cloud, Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1457/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Етикет на инфузионен сак с разтворител

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Разтворител за Xenleta
i.v.

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всеки сак съдържа: натриев хлорид, натриев цитрат и лимонена киселина във вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Разтворител за инфузионен разтвор
250 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение
Еднократна употреба

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.
Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

, Venipharm
4, Bureaux de la Colline
92210 Saint-Cloud, Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1457/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Xenleta 600 mg филмирани таблетки лефамулин (lefamulin)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Xenleta и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xenleta
3. Как да приемате Xenleta
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Xenleta
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Xenleta и за какво се използва

Xenleta е антибиотик, който съдържа активното вещество лефамулин. Той принадлежи към група лекарства, наричани „плевомутилини“.

Лефамулин действа, като убива определени бактерии, причиняващи инфекции.

Xenleta се използва за лечение на бактериални инфекции на белия дроб, известни още като пневмония, когато други лечения за пневмония не се считат за подходящи.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xenleta

Не приемайте Xenleta:

- ако сте **алергични към лефамулин** или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6),
- ако сте **алергични към други лекарства** от класа на плевомутилините,
- ако **приемате определени лекарства**, които могат да взаимодействат с Xenleta. Това се дължи на факта, че някои лекарства могат да спрат действието на Xenleta или да доведат до нежелани реакции, ако се прилагат в комбинация с Xenleta. За примери вижте по-долу **Други лекарства и Xenleta**.
- ако **приемате лекарства**, които могат да предизвикат промени в електрическата активност на сърцето, които се установяват с ЕКГ (вижте по-долу **Други лекарства и Xenleta**). Това се дължи на факта, че лефамулин може да предизвика удължаване на QT интервала, т.е. отклонение в електрическа активност на сърцето, която засяга сърдечния ритъм,
- ако имате **дисбаланс на солите** в кръвта (особено ниски стойности на калий или магнезий в кръвта),
- ако имате или сте имали **неравномерен сърдечен ритъм или отклонение в ЕКГ, наречено удължаване на QT интервала**
- ако имате **много бавен сърдечен ритъм** (брадикардия),

- ако сърцето Ви не работи достатъчно добре (сърдечна недостатъчност),

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Xenleta:

- ако имате **бъбречна недостатъчност** и се нуждаете от диализа,
- ако имате цироза (**тежко чернодробно заболяване**).

Ако някое от гореизброените състояния се отнася за Вас или ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, преди да приемете Xenleta.

Ако развие тежка диария по време на или след приема на таблетките Xenleta, говорете с Вашия лекар, тъй като може да се наложи да спрете лекарството или да се наложи да вземете друго лекарство за лечение на диарията. Антибиотиците могат да доведат до прекомерен растеж на някои бактерии в дебелото черво (червата), които могат да увредят дебелото черво и да предизвикат тежка диария.

Ако кожата Ви придобие жълт цвят (жълтеница) или бялото на очите Ви пожълтее (иктер на склерите), говорете с Вашия лекар, тъй като може да се наложи да спрете да приемате Xenleta или някое от другите лекарства.

Други инфекции

Има малка вероятност по време на лечението с Xenleta или след това да получите инфекция, причинена от други бактерии. Вашият лекар ще Ви наблюдава внимателно за наличието на нови инфекции и ще Ви приложи друго лечение, ако е необходимо.

Деца и юноши

Xenleta **не се препоръчва** за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Xenleta

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, тъй като някои от тях биха могли да повлияят на или да се повлияят от Xenleta. Изброените по-долу са само някои примери за лекарства, които трябва да се избягват при приема на лефамулин или които трябва да се прилагат с повишено внимание заедно с лефамулин. Вашият лекар ще ви консултира дали лефамулин е подходящ за Вас.

Не трябва да приемате нито едно от следните лекарства заедно с лефамулин:

- карбамазепин, фенитоин, примидон (за епилепсия)
- ефавиренц, ритонавир (за ХИВ)
- жълт кантарион, билково лекарство (за депресия или понижено настроение)
- бозентан, дилтиазем, амиодарон, соталол, хинидин, прокаинамид (за стенокардия, високо кръвно налягане или нарушения на сърдечния ритъм)
- рифампицин, кларитромицин, еритромицин (за бактериални инфекции)
- флуконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол (за гъбични инфекции)
- кетоконазол (за болестта на Кушинг)
- репаглидин (за диабет)
- нефазодон, амитриптилин или пимозид (за депресия или други психични заболявания)

Може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата на някои лекарства, докато приемате лефамулин. Тези лекарства включват:

- алпразолам, мидазолам, триазолам или други лекарства, наречени бензодиазепини (за тревожност)
- алфентанил (опиоидно лекарство за болка)
- варденафил (за мъжка еректилна дисфункция)
- ибрутиниб (за някои видове ракови заболявания)
- ловастатин, розувастатин или симвастатин (за намаляване на нивата на холестерола)
- метформин (за диабет)

- зопидем (за безсъние)
- етинилестрадиол (използван в противозачатъчни таблетки)
- верапамил (за високо кръвно налягане)

Xenleta с храна и напитки

Xenleta трябва да се приема на празен стомах, поне един час преди или два часа след хранене. Това се дължи на факта, че храните и някои напитки могат да окажат влияние върху начина, по който действат лекарствата.

Не трябва да ядете грейпфрути или да пиете сок от грейпфрут, докато се лекувате с Xenleta, тъй като той може да взаимодейства с Xenleta и да увеличи нежеланите реакции.

Бременност, кърмене

Не приемайте Xenleta, ако сте бременна или кърмите. Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна, или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Приемът на Xenleta не оказва влияние върху способността за шофиране или работа с машини.

Xenleta съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Xenleta

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е една таблетка от 600 mg Xenleta, приемана на всеки 12 часа в продължение на 5 дни. Таблетката трябва да се гълта цяла с вода.

Таблетките Xenleta могат да се приемат също и след като е започнато лечение с Xenleta инфузия чрез интравенозно вливане. В такъв случай броят на дните, през които трябва да приемате таблетките Xenleta, зависи от броя на дните, в които Ви е прилагано лечение чрез вливане.

Вашият лекар ще Ви каже за колко време трябва да приемате Xenleta. Важно е да завършите курса на лечение.

Ако сте приели повече от необходимата доза Xenleta

Ако случайно вземете твърде много таблетки, свържете се с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Xenleta

Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка. Трябва да продължите с курса на лечение от следващата планирана доза.

Ако сте спрели приема на Xenleta

Трябва да приемете всички таблетки за курса на лечение, предписани от Вашия лекар, дори ако започнете да се чувствате по-добре, преди да сте приели всичките. Ако спрете да приемате таблетките твърде рано, инфекцията може да се възобнови или състоянието Ви да се влоши.

Някои бактерии могат да останат в организма и да станат неподатливи на лечение с антибиотици, ако не завършите курса на лечение или ако не вземате таблетките в правилния момент. Това може да доведе до възобновяване на инфекцията или до спиране на действието на

антибиотика, ако инфекцията се възобнови.

Ако получите нежелана реакция, която Ви безпокои, кажете незабавно на лекаря си, за да Ви даде съвет, преди да приемете следващата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Чести: може да засегнат не повече от 1 на 10 души

- ниско ниво на калий в кръвта (хипокалиемия), което може да причини мускулна слабост, потрепване или отклонения в сърдечния ритъм
- безсъние (инсомния)
- главоболие
- промяна на сърдечния ритъм (вижда се на ЕКГ, когато се проследява електрическата активност на сърцето)
- диария
- гадене или повръщане
- повишаване на определени ензими в кръвта (трансаминази)

Нечести: може да засегнат не повече от 1 на 100 души

- възпаление на червата, предизвикващо диария (колит), което се дължи на инфекция с вид бактерия, наречена *Clostridioides difficile* (наричана преди *Clostridium difficile*)
- инфекция с гъбички (дрожди) на гърлото и устата (млечница или инфекция с кандида)
- инфекция с гъбички (дрожди) на вагината и вулвата (бяло течение или инфекция с кандида)
- намаляване на броя на червените кръвни клетки (анемия), поради което кожата може да стане бледа и да се появи слабост или задух
- намаляване на броя на тромбоцитите (кръвни клетки, които помагат за съсирването на кръвта), което увеличава риска от кървене или образуване на синини
- тревожност
- замаяност
- умора или сънливост
- неравномерен сърдечен ритъм или сърцебиене
- болка в задната част на носа и гърлото
- стомашна болка, болка в коремната област или около стомаха
- запек
- лошо храносмилане, стомашни киселини или възпаление на лигавицата на стомаха (гастрит)
- повишение на чернодробните ензими в кръвта (гама-глутамил трансфераза и алкална фосфатаза)
- повишение на ензимите, които се образуват в мускулите, в кръвта (креатин фосфокиназа)
- затруднения при уриниране или при пълното изпразване на пикочния мехур (задържане на урина)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Xenleta

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Xenleta

- Активно вещество: лефамулин. Всяка филмирана таблетка съдържа лефамулинов ацетат, еквивалентен на 600 mg лефамулин.
- Други съставки: силициев диоксид (E551), кроскармелоза натрий (E468), магнезиев стеарат (E572), манитол (E421), микрокристална целулоза (E460), повидон K30 и талк (E553b).
- Филмово покритие: индигокармин лак (E132), макрогол, поли(винилов алкохол) (E1203), талк, титанов диоксид (E171).
- Печатно мастило: шеллак (E904), черен железен оксид (E172), пропиленгликол.

Как изглежда Xenleta и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки Xenleta 600 mg са сини, овални филмирани таблетки с отпечатан в черно надпис „LEF 600“ от едната страна.

Филмираните таблетки Xenleta се предлагат в блистери, съдържащи по 10 таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

Venipharm
4, Bureaux de la Colline
92210 Saint-Cloud
Франция

Производител

Nabriva Therapeutics Ireland DAC
Alexandra House, Office 225/227
The Sweepstakes Ballsbridge
Dublin 4
D04 C7H2
Ирландия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за пациента

Xenleta 150 mg концентрат и разтворител за инфузионен разтвор лефамулин (lefamulin)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Xenleta и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Xenleta
3. Как ще Ви приложат Xenleta
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Xenleta
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Xenleta и за какво се използва

Xenleta е антибиотик, който съдържа активното вещество лефамулин. Той принадлежи към групата на лекарствата, наричани „плевомутилини“.

Лефамулин действа, като убива определени бактерии, причиняващи инфекции.

Xenleta се използва за лечение на бактериални инфекции на белия дроб, известни още като пневмония, когато други лечения за пневмония не се считат за подходящи.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете

Xenleta Не трябва да приемате Xenleta:

- ако сте **алергични към лефамулин** или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6),
- ако сте **алергични към други лекарства** от класа на плевомутилините,
- ако **приемате определени лекарства**, които могат да взаимодействат с Xenleta. Това се дължи на факта, че някои лекарства могат да спрат действието на Xenleta или да доведат до нежелани реакции, ако се прилагат в комбинация с Xenleta. За примери вижте по-долу **Други лекарства и Xenleta**.
- ако **приемате лекарства**,
- които могат да предизвикат промени в електрическата активност на сърцето, които се установяват с ЕКГ (вж. по-долу **Други лекарства и Xenleta**). Това се дължи на факта, че лефамулин може да предизвика удължаване на QT интервала, т.е. отклонение в електрическа активност на сърцето, която засяга сърдечния ритъм,
- ако имате **дисбаланс на солите** в кръвта (особено ниски стойности на калий или магнезий в кръвта),
- ако имате дисбаланс на солта в кръвта (особено ниско съдържание на калий или магнезий в кръвта),
- ако имате или сте имали неварномерен сърдечен ритъм или отклонения в резултатите от ЕКГ, наречен удължаване на QT интервала

- ако имате много бавен сърдечен ритъм (брадикардия),
- ако сърцето Ви не работи достатъчно добре (сърдечна недостатъчност)

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Xenleta:

- ако имате **бъбречна недостатъчност** и се нуждаете от диализа,
- ако имате цироза (**тежко чернодробно заболяване**).

Ако някое от гореизброените състояния се отнася за Вас или ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложен Xenleta.

Ако развие тежка диария по време на или след прилагането на Xenleta, уведомете Вашия лекар незабавно, тъй като може да е необходимо да прекъснете лечението. Антибиотиците могат да доведат до прекомерен растеж на някои бактерии във Вашето дебело черво (черва), които могат да увредят дебелото черво и да предизвикат тежка диария.

Ако кожата Ви придобие жълт цвят (жълтеница) или бялото на очите Ви пожълтее (иктер на склерите), говорете с Вашия лекар, тъй като може да се наложи да спрете да приемате Xenleta или някое от другите лекарства.

Други инфекции

Има малка вероятност по време на лечението с Xenleta или след това да получите инфекция, причинена от други бактерии. Вашият лекар ще Ви наблюдава внимателно за наличието на нови инфекции или ще Ви приложи друго лечение, ако е необходимо.

Деца и юноши

Xenleta **не се препоръчва** за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Xenleta

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, тъй като някои от тях биха могли да повлияят или да се повлияят от Xenleta. Изброените по-долу са само някои примери за лекарства, които трябва да се избягват при приема на лефамулин или които трябва да се прилагат с повишено внимание заедно с лефамулин. Вашият лекар ще ви консултира дали лефамулин е подходящ за Вас.

Не трябва да приемате нито едно от следните лекарства заедно с лефамулин:

- карбамазепин, фенитоин, примидон (за епилепсия)
- ефавиренц (за ХИВ)
- жълт кантарион, билково лекарство (за депресия или понижено настроение)
- бозентан дилтиазем, амиодарон, соталол, хинидин, прокаинамид (за стенокардия, високо кръвно налягане или нарушения на сърдечния ритъм)
- рифампицин, кларитромицин, еритромицин (за бактериални инфекции)
- флуконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол (за гъбични инфекции)
- кетоконазол (за болестта на Кушинг)
- репаглидин (за диабет)
- нефазодон, амитриптилин или пимозид (за депресия или други психични заболявания)

Може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата на някои лекарства, докато приемате лефамулин. Тези лекарства включват:

- * ловастатин, розувастатин или симвастатин (за намаляване на нивата на холестерол)
- * метформин (за диабет)
- * етинилестрадиол (използван в противозачатъчни таблетки)

Бременност, кърмене

Xenleta не трябва да Ви бъде прилаган, ако сте бременна или кърмите. Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна, или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложено това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Приемът на Xenleta не оказва влияние върху способността за шофиране или работа с машини.

Xenleta съдържа натрий

Това лекарство съдържа 1 055 mg натрий (основен компонент на готварската/трапезната сол) във всяка единица доза. Това количество е еквивалентно на 53 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

3. Как да използвате Xenleta

Xenleta ще Ви бъде приложен **от лекар или медицинска сестра**.

Препоръчителната доза за възрастни е 150 mg на всеки 12 часа. Лекарственият продукт ще Ви бъде приложен чрез вливане директно във вена (интравенозно) в продължение на 1 час.

Лечението обикновено продължава 7 дни или повече, ако Вашият лекар го препоръчва.

Вашият лекар може да реши да преминете от вливане на Xenleta към перорален прием на Xenleta таблетки, като пълният курс на лечение ще включва общо (вливане и таблетки) 7 дни.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Xenleta

Xenleta ще Ви бъде приложен в болница от лекар или медицинска сестра. Поради това е малко вероятно да Ви бъде приложено повече от необходимото количество. Информирайте незабавно Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате опасения, че Ви е приложено твърде много Xenleta.

Ако сте пропуснали доза Xenleta

Xenleta ще Ви бъде приложен в болница от лекар или медицинска сестра. Поради това е малко вероятно да пропуснете доза. Информирайте незабавно Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате опасения, че е възможно да сте пропуснали доза.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Чести: може да да засегнат не повече от 1 на 10 души

- ниско ниво на калий в кръвта (хипокалиемия), което може да причини мускулна слабост, потрепване или оклонения в сърдечния ритъм
- затруднения, свързани със съня (безсъние)
- главоболие
- диария
- позиви за повръщане (гадене) или повръщане
- повишаване на определени ензими в кръвта (трансаминази)
- зачервяване или подуване на мястото на инжектиране
- промяна на сърдечния ритъм (вижда се при ЕКГ, когато се проследява електрическата активност на сърцето)

Нечести: може да засегнат не повече от 1 на 100 души

- възпаление на червата, предизвикващо диария (колит), което се дължи на инфекция с тип бактерия, наречена *Clostridioides difficile* (наричана преди *Clostridium difficile*)
- инфекция с гъбички (дрожди) на гърлото и устата (млечница или инфекция с кандида)
- инфекция с гъбички (дрожди) на вагината и вулвата (бяло течение или инфекция с кандида)
- намаляване на броя на червените кръвни клетки (анемия), поради което кожата може

- да стане бледа и да се появи слабост или задух
- намаляване на броя на тромбоцитите (кръвни клетки, които помагат за съсирването на кръвта), което увеличава риска от кървене или образуване на синини
- тревожност
- замаяност
- умора или сънливост
- неравномерна сърдечна дейност или ритъм, или сърцебиене
- болка в задната част на носа и гърлото
- стомашна болка, болка в коремната област или около стомаха
- запек
- лошо храносмилане,
- стомашни киселини (киселини) или възпаление на лигавицата на стомаха (гастрит)
- повишение на чернодробните ензими в кръвта (гама-глутамил трансфераза и алкална фосфатаза)
- увеличение на ензимите, които се образуват в мускулите, в кръвта (креатин фосфокиназа)
- затруднения при уриниране или на пълното изпразване на пикочния мехур (задържане на урина)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Xenleta

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона или външната картонена опаковка след срока на годност. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Концентрат: Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C). Да не се замразява.

Разтворител: Да се съхранява под 25°C. Да не се замразява.

След разреждане:

Доказана е стабилност на разределения разтвор е в продължение на 24 часа при стайна температура и 48 часа при 2 до 8°C. Да се приложи веднага след разреждане. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2 до 8°C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

Разреденият разтвор трябва да е бистър и безцветен и не трябва да се използва, ако съдържа частици или е мътен.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна

информация Какво съдържа Xenleta

- Активно вещество: лефамулин. Всеки флакон съдържа лефамулинов ацетат, еквивалентен на 150 mg лефамулин.
- Други съставки за концентрата: натриев хлорид и вода за инжекции.
- Други съставки за разтворителя: лимонена киселина (E330), натриев цитрат

дихидрат (E331), натриев хлорид и вода за инжекции.

Как изглежда Xenleta и какво съдържа опаковката

Xenleta е концентрат за инфузионен разтвор.

Концентратът е бистър, безцветен разтвор в стъклен флакон, затворен с гумена запушалка и обкатка с отчупващо се капаче.

Разтворителят е бистър, безцветен разтвор в полипропиленов инфузионен сак.

Xenleta се доставя в опаковка, съдържаща 2 флакона, всеки, съдържащ 15 ml концентрат, и 2 инфузионни сака, всеки, съдържащ 250 ml разтворител.

Притежател на разрешението за употреба

Venipharm
4, Bureaux de la Colline
92210 Saint-Cloud
Франция

Производител

Nabriva Therapeutics Ireland
DAC Alexandra House, Office
225/227 The Sweepstakes
Ballsbridge Dublin 4
D04 C7H2
Ирландия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински

специалисти: Указания за разреждане преди приложение

Преди употреба парентералните (интравенозни) лекарствени продукти трябва да се проверяват визуално за наличие на видими частици и промяна в цвета. Трябва да се разреждат само разтвори, които са бистри, безцветни и без видими частици.

Как да се приготви Xenleta за приложение

Общи предпазни мерки

Всеки флакон и инфузионен сак са само за еднократна употреба.
За приготвяне и приложение на разтвора трябва да се използва стандартна асептична техника.

Указания за разреждане и инфузия

Концентратът Xenleta трябва да се добави в сака с разтворител, съдържащ 250 ml физиологичен разтвор, буфериран с 10 mM цитрат, и да се приложи чрез инфузия.

1. Асептично изтеглете 15 ml Xenleta от флакона с концентрат.
2. Прехвърлете концентрата в сака с разтворител, съдържащ 250 ml разтвор на натриев хлорид 0,9 %, буфериран с 10 mM цитрат.
3. Изхвърлете неизползваното количество от флакона с концентрат. Флаконът с концентрат и сакът с разтворител са само за еднократна употреба.
4. Разределеният разтвор трябва да е бистър и безцветен. Преди употреба парентералните лекарствени продукти трябва да се проверят визуално за наличие на видими частици и за промяна на цвета преди употреба, когато разтворът и опаковката позволяват това.
5. Прилагайте чрез интравенозна инфузия за период от 60 минути като директна инфузия или чрез набор за интравенозна инфузия тип Y, който вече може вече да е поставен. Избягвайте бърза интравенозна инфузия или болус.
6. Прилагайте само чрез интравенозна инфузия.

Не е установена съвместимостта на реконституирания Xenleta с интравенозни лекарствени продукти, добавки или вещества, различни от 0,9 % натриев хлорид инфузионен разтвор, буфериран с 10 mM цитрат, и 0,9 % натриев хлорид инфузионен разтвор. Ако се използва обща интравенозна система за приложение на други лекарствени продукти в допълнение към Xenleta, системата трябва да се промие преди и след всяко приложение на Xenleta с 0,9 % натриев хлорид инфузионен разтвор.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.