

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xenleta 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab lefamuliinatsetaati koguses, mis vastab 600 mg lefamuliinile. Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Sinine ovaalne õhukese polümeerikattega tablett (pikkus 19,8 mm ja laius 9,7 mm), mille ühele küljele on musta värviga trükitud „LEF 600“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Xenleta on näidustatud keskkonnatekkelise kopsupõletiku raviks täiskasvanutel, kui keskkonnatekkelise kopsupõletiku esialgseks raviks tavaliselt soovitatud antibakteriaalsete ainete kasutamist ei peeta sobivaks või kui nende kasutamine ei ole andnud soovitud tulemusi (vt lõik 5.1).

Antibakteriaalsete ravimite kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Lefamuliini soovituslikke annuseid on kirjeldatud tabelis 1.

Patsiente võib suukaudse lefamuliiniga ravida vastavalt nende kliinilisele seisundile terve raviperioodi vältel. Patsiendid, keda on hakatud ravima intravenoosselt (vt Xenleta infusioonilahuse ravimi omaduste kokkuvõtet) võib viia üle suukaudsete tablettide manustamisele, kui see on kliiniliselt näidustatud.

Tabel 1. Xenleta annus

Annus	Ravi kestus
Ainult suukaudselt manustatav lefamuliin: 600 mg Xenleta tablett suu kaudu iga 12 tunni tagant	5 päeva
Intravenoosne lefamuliin võimalusega lülituda ümber suukaudsele lefamuliinile: 150 mg Xenletat iga 12 tunni tagant 60 minuti jooksul intravenoosse infusioonina võimalusega lülituda ümber 600 mg Xenleta tabletile suukaudselt iga 12 tunni tagant	Kokku seitse päeva intravenoosset või intravenoosset ja suukaudset ravi

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel ei ole annust kohandada vaja (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega, sh hemodialüüsi saavatel patsientidel ei ole annust kohandada vaja (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole annust kohandada vaja (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Lefamuliini ohutus ja efektiivsus lastel ning alla 18-aastastel noorukitel ei ole veel tõendatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Tabletid tuleb neelata tervelt koos veega. Xenleta tablette tuleb võtta tühja kõhuga vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast sööki (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Ülitundlikkus mis tahes teise pleuromutuliini klassi kuuluva aine suhtes.

Manustamine koos keskmise tugevusega või tugevate CYP3A-d esile kustuvate ainetega (nt efavirens, fenütoiin, rifampitsiin) või tugevate CYP3A inhibiitoritega (nt klaritromütsiin, itrakonasool, ritonaviir) (vt lõik 4.5).

Manustamine koos CYP3A substraatidega (nt antipsühhootikumid, erütromütsiin, tritsüklilised antidepressandid), mis pikendavad QT-intervalli (vt lõik 4.5).

Manustamine koos QT-intervalli pikendavate ravimpreparaatidega, näiteks IA klassi (nt kvinidiin, prokainamiid) või III klassi (nt amiodaroon, sotalool) südame rütmihäirete vastaste ravimpreparaatidega (vt lõik 4.5).

Teadaolev QT-intervalli pikenemine.

Elektrolüütide häired, eelkõige korrigeerimata hüpokaleemia.

Kliiniliselt oluline bradükardia, ebastabiilne südame paispuudulikkus või varem esinenud sümptomaatilised vatsakeste arütmiaid.

Manustamine koos tundlike CYP2C8 substraatidega (nt repagliniid) (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

QTc-intervalli pikenemine ja potentsiaalselt QTc-intervalli pikenemisega seotud kliinilised seisundid

Lefamuliini mittekliinilistes ja kliinilistes uuringutes on täheldatud südame elektrofüsioloogia muutusi. Keskkonnatekkelise kopsupõletikuga patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes muutus QTcF baasjoone ja 3. kuni 4. päeva vahelisel perioodil 11,4 ms. Vastavalt 17,9% ja 1,7% patsientidest täheldati >30 ms ja >60 ms suurust ravi alustamise järgset QTcF-i suurenemist ja see esines sagedamini lefamuliini intravenoosse annustamise korral võrreldes suukaudse annustamisega.

Dialüüsi vajavate neerupuudulikkusega patsientidel tuleb lefamuliini kasutada ettevaatlikult, kuna neerupuudulikkusega seostatavad ainevahetushäired võivad põhjustada QT-intervalli pikenemist.

Kerge, mõõduka või raske tsirroosiga patsientidel tuleb lefamuliini kasutada ettevaatlikult, kuna maksapuudulikkusega seostatavad ainevahetushäired võivad põhjustada QT-intervalli pikenemist.

Clostridioides (varem *Clostridium*) *difficile* 'ga seotud kõhulahtisus

Seoses lefamuliini manustamisega on teatatud *C. Difficile* 'ga seotud kõhulahtisusest ja selle raskus võib varieeruda kergest kõhulahtisusest surmaga lõppeva koliidini. *C. Difficile* 'ga seotud kõhulahtisust tuleb kaaluda kõigi patsientide korral, kellel esineb lefamuliini manustamise ajal või pärast manustamist kõhulahtisus (vt lõik 4.8). Patsiendi haiguslooga tuleb tähelepanelikult tutvuda, kuna teatatud on *C. Difficile* 'ga seotud kõhulahtisuse esinemisest kahe kuu jooksul pärast antibakteriaalsete ravimpreparaatide manustamist.

C. Difficile 'ga seotud kõhulahtisuse kahtluse või diagnoosimise korral võib olla tarvis pooleliolev *C. Difficile* vastane ravi antibakteriaalse ravimpreparaadiga lõpetada. Kaaluda tuleks sobivaid abimeetmeid koos spetsiifilise *Clostridioides difficile* vastase ravi manustamisega.

Mittetundlikud mikroorganismid

Pikaajaline kasutamine võib põhjustada mittetundlike organismide liigse kasvu, mistõttu võib olla vaja ravi katkestada või võtta muid sobivaid meetmeid.

Maksa transaminaaside mõjud

Ravi ajal soovitatakse jälgida maksa transaminaaside (ALAT, ASAT) sisaldust, eriti patsientide korral, kellel on ravieelselt transaminaaside sisaldus suurenenud (vt lõik 4.8).

Maksakahjustus

Lefamuliini seondumine valguga on väiksem mõõduka (Child-Pugh' klass B) või raske (Child-Pugh' klass C) maksapuudulikkusega patsientidel võrreldes tervete või kerge (Child-Pugh' klass A) maksapuudulikkusega patsientidega. Keskmise või raske maksapuudulikkusega patsientide ravi võib alustada ainult pärast kasulikkuse ja riski vahekorra hoolikat hindamist, kuna seondumata lefamuliini suurema kontsentratsiooniga võivad kaasneda negatiivsed kõrvaltoimed, sh QTcF-intervalli pikenemine. Patsiente tuleb ravi ajal tähelepanelikult jälgida.

Abiained

Ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ühe annuse kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Lefamuliini manustamine koos teiste teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimpreparaatidega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Farmakokineetilised koostoimed

Muude ravimite toime lefamuliinile

Kasutamine koos keskmiste ja tugevate CYP3A/P-gp-d esile kutsuvate ainetega

Ravimpreparaadid, mis on keskmise või tugeva CYP3A-d indutseeriva toimega (nt rifampitsiin, lihtnaistepuna [*Hypericum perforatum*], karbamasepiin, fenütoiin, bosentaan, efavirens, primidoon)

võivad lefamuliini kontsentratsiooni plasmas oluliselt vähendada ja vähendada ka lefamuliini ravitoimet. Nende ravimpreparaatide manustamine koos lefamuliiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Kasutamine koos tugevate CYP3A/P-gp inhibiitoritega

Ravimpreparaadid, mis on tugevad CYP3A ja P-gp inhibiitorid (nt klaritromütsiin, diltiaseem, itrakonasool, ketokonasool, nefasodoon, posakonasool, ritonaviiri sisaldavad kuurid, vorikonasool), võivad muuta lefamuliini imendumist ja seega suurendada lefamuliini kontsentratsiooni plasmas. Nende ravimpreparaatide või greibimahla koos lefamuliiniga manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Lefamuliini võime teistele ravimpreparaatidele mõju avaldada

Lefamuliin on keskmine CYP3A inhibiitor, ent ei kutsu esile selle vallandumist.

Lefamuliini suukaudne manustamine koos ravimpreparaatidega, mida metaboliseerib CYP3A, näiteks koos alprasolaami, alfentaniili, ibrutiniibi, lovastatiini, simvastatiini, triasolaami, vardenafiili ja verapamiiliga võib põhjustada nende ravimpreparaatide kontsentratsiooni suurenemist plasmas (vt tabel 2).

Lefamuliini manustamine koos ravimpreparaatidega, mida metaboliseerib CYP2C8, nt koos repagliniidiga, võib suurendada nende ravimpreparaatide kontsentratsiooni plasmas. Manustamine koos tundlike CYP2C8 substraatidega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3 ja tabel 2).

Ravimitevahelise koostoime kliinilises uuringus ei täheldatud lefamuliini samaaegsel manustamisel P-gp substraadi digoksiiniga kliiniliselt olulisi koostoimeid. Ravimite koostoime kliinilisi uuringuid lefamuliini ja muude transporterite substraatidega ei ole läbi viidud. *In vitro* uuringud näitasid, et lefamuliin toimib OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OCT1 ja MATE1 transporterite inhibiitorina. Seetõttu on soovitatav olla ettevaatlik lefamuliini ja nende transporterite tundlike substraatide koos manustamisel, eriti substraatide puhul, mille terapeutiline vahemik on väike.

Tabelis 2 on summeeritud mõjud lefamuliini kontsentratsioonile plasmas ja koosmanustatud ravimpreparaatidele väljendatuna vähimruutude keskmiste suhtena (90% usaldusvahemik). Noole suund näitab ekspositsiooni muutumise suunda (C_{max} ja AUC), kusjuures ↑ näitab enam kui 25% suurenemist, ↓ näitab enam kui 25% vähenemist ja ↔ näitab muutumatut ekspositsiooni (maksimaalselt 25% vähenemine või suurenemine). Alltoodud tabel ei ole kõikehõlmav.

Tabel 2. Suukaudse Xenleta ja teiste ravimpreparaatide vastastikune toime ja soovituslikud annused

Ravimpreparaadid ravivaldkonna / võimaliku vastastikuse mõju mehhanismi alusel	Mõju ravimpreparaadi sisaldusele	C_{max}	AUC	Kliinilised märkused
ANTIARÜTMIKUMID				
Digoksiin 0,5 mg ühekordne annus (P-gp inhibeerimine)	— Digoksiin	1,05 (0,88...1,26)	1,11 (0,98...1,27)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
ANTIDEPRESSANDID				
Fluvoksamiin* 100 mg kaks korda ööpäevas (vähene CYP3A inhibitsioon)	Ei ole uuritud Eeldatav ↔ Lefamuliin			Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Ravimpreparaadid ravivaldkonna / võimaliku vastastikuse mõju mehhanismi alusel	Mõju ravimpreparaadi sisaldusele	C_{max}	AUC	Kliinilised märkused
DIABEEDIRAVIMID				
Metformiin 1000 mg ühekordne annus (Inhibitsioon: MATE, OCT1, OCT2)	Ei ole uuritud			Soovitav on ettevaatlik kasutamine. Koos lefamuliiniga manustamine võib põhjustada suurema metformiini ekspositsiooni. Patsiente tuleb jälgida.
Repagliniid* 0,25 mg ühekordne annus (Inhibitsioon: CYP3A4, CYP2C8)	Ei ole uuritud Eeldatav ↑ Repagliniid			Koos lefamuliiniga manustamine võib põhjustada suurema repagliniidi ekspositsiooni ja on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
SEENEVASTASED RAVIMID				
Ketokonasool 200 mg kaks korda ööpäevas (Tugev CYP3A4 inhibeeriv toime)	↑ Lefamuliin	1,58 (1,38...1,81)	2,65 (2,43...2,90)	Koos tugevate CYP3A inhibiitorite, näiteks ketokonasooliga manustamine võib põhjustada suurema lefamuliini ekspositsiooni ja on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Flukonasool* 400 mg 1. päeval + 200 mg üks kord ööpäevas (Vähene CYP3A inhibitsioon)	Ei ole uuritud Eeldatav ↑ Lefamuliin			Koos teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimpreparaatidega manustamine on vastunäidustatud (vt lõige 4.3).
MÜKOBAKTERIVASTASED AINED				
Rifampitsiin 600 mg üks kord ööpäevas (Tugev CYP3A-d vallandav toime)	↓ Lefamuliin	0,43 (0,37...0,50)	0,28 (0,25...0,31)	Koos tugeva CYP3A-d vallandava toimega ainetega manustamine võib vähendada lefamuliini ravitoimet ja on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
ETÜNÜÜLÖSTRADIOOLI SISALDAVAD TOOTED				
Etünüülöstradiol*(EE) 35 µg üks kord ööpäevas (CYP3A4 inhibitsioon)	Ei ole uuritud			Kasutada ettevaatlikult. (vt lõik 4.6).

Ravimpreparaadid ravivaldkonna / võimaliku vastastikuse mõju mehhanismi alusel	Mõju ravimpreparaadi sisaldusele	C _{max}	AUC	Kliinilised märkused
HIV-VIIRUSE VASTASED AINED				
Efavirens* 600 mg üks kord ööpäevas (Keskmine CYP3A4 vallandav toime)	Ei ole uuritud Eeldatav ↓ Lefamuliin			Koos keskmise CYP3A-d vallandava toimega ainetega manustamine võib vähendada lefamuliini ravitoimet ja on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
BENSODIASEPIIN BZ1 RETSEPTORI ANTAGONIST				
Zolpideem* 10 mg ühekordne annus (CYP3A4 inhibitsioon)	Ei ole uuritud Eeldatav ↑ Zolpideem			Koos lefamuliiniga manustamisel tuleb jälgida kõrvaltoimete ilmnemist. Kaaluda zolpideemi annuse korrigeerimist [#] .
MAOHAPPE SUPRESSORID/NEUTRALISEERIJAD				
Omeprasool	Ei ole uuritud Eeldatav: ↔ Lefamuliin			Annuse kohandamine ei ole vajalik.
TAIMSED TOOTED				
Harilik naistepuna (Tugev CYP3A4 vallandav toime)	Ei ole uuritud Eeldatav: ↓ Lefamuliin			Koos tugeva CYP3A-d vallandava toimega ainetega manustamine võib vähendada lefamuliini ravitoimet ja on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
HMG-COA REDUKTAASI INHIBIITORID				
Rosuvastatiin 20 mg ühekordne annus Atorvastatiin, lovastatiin, pravastatiin (CYP3A, BCRP, OATP1 inhibeering)	Ei ole uuritud			Kasutada ettevaatlikult.
RAHUSTID				
Midasolaam 2 mg ühekordne suukaudne annus (CYP3A4 inhibeering)	— Midasolaam	2,03 (1,84...2,23)	3,07 (2,75...3,43)	Soovitav on manustada koos suukaudse lefamuliiniga ettevaatlikult. Kaaluda midasolaami annuse korrigeerimist [#] .

**In vitro* interaktsiooni uuringute alusel töötati välja füsioloogial põhinev farmakokineetiline mudel ja seda kasutati prognoosimisel.

[#]Tutvuda vastava ravimi omaduste kokkuvõttega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad Xenleta ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid manustavad naised peavad kasutama ka täiendavat tõkestavat rasestumisvastast vahendit.

Rasedus

Lefamuliini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.
Loomkatsed on näidanud surnult sündide sagenemist (vt lõik 5.3).
Loomkatsed on embrüo/loote arengu hindamiseks ebapiisavad (vt lõik 5.3).
Xenletat ei soovitata tarvitada raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas lefamuliin/metaboliidid erituvad inimese rinnapiima.
Olemasolevad farmakokineetika andmed loomadel kasutamise kohta on tõendanud lefamuliini/metaboliitide eritumist piima (vt lõik 5.3).
Riski vastsündinule/imikule ei saa välistada.
Xenletaga ravi ajal tuleb rinnaga toitmise katkestada.

Fertiilsus

Lefamuliini mõju inimeste fertiilsusele ei ole uuritud.
Lefamuliin ei avaldanud kahjulikku toimet rottide fertiilsusele ega paljunemisvõimele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Xenleta ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini registreeritud kõrvaltoimed on kõhulahtisus (7%), iiveldustunne (4%), oksendamine (2%), maksaensüümi aktiivsuse suurenemine (2%), peavalu (1%), hüpokaleemia (1%) ja unetus (1%).

Seedetrakti häired olid eelkõige seotud lefamuliini suukaudse ravimvormiga ja põhjustasid <1% juhtudest ravi katkestamise.

Kõige sagedamini registreeritud raske kõrvaltoime on kodade virvendus (<1%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Intravenoosse ja suukaudse ravimvormiga läbiviidud 3. faasi uuringute koondandmete alusel on täheldatud järgmisi lefamuliini kõrvaltoimeid. Kõrvaltoimed on liigitatud organsüsteemide klassifikatsiooni ja esinemissageduse järgi. Esinemissageduste kategooriad on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal).

Tabel 3. Kõrvaltoimete esinemissagedus kliinilistes uuringutes organsüsteemi klasside kaupa

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt
---------------------	------	-----------

Infektsioonid ja infestatsioonid		<i>Clostridioides difficile</i> 'ga seotud koliit Orofarüngeaalne kandidiaas Vulvovaginaalne seeninfektsioon
Vere ja lümfisüsteemi häired		Aneemia Trombotsütopeenia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpokaleemia	
Psühhiaatrilised häired	Unetus	Ärevus
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Peapööritus Unisus
Südame häired	QT-intervalli pikenemine (EKG)	Kodade virvendus Südamepekslemine
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Suuneelu valu
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus Iiveldus Oksendamine	Kõhuvalu Ülakõhuvalu Kõhukinnisus Düspepsia Ebamugavustunne ülakõhus Gastriit Erosiivne gastriit
Maksa ja sapiteede häired	Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine* Aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine*	Aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine Gamma-glutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine
Neerude ja kuseteede häired		Uriiniretentsioon
Uuringud		Kreatiniini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine

*3. faasi uuringutes (intravenoosse ja suukaudse ravimvormi koondatud andmed) olid pärast ravi algust alaniinaminotransferaasi väärtused >3x ja >5x ULN 5% ja 2% Xenletaga ravitud patsientidel ja 5% ja 1% moksifloksatsiiniga ravitud patsientidel. Pärast ravi algust olid aspartaaminotransferaasi väärtused >3x ja >5x ULN 4% ja 1% Xenletaga ravitud patsientidel ja 2% ja 1% moksifloksatsiiniga ravitud patsientidel. Need patsiendid olid asümptomaatilised ja pöörduvate kliiniliste laboratoorsete leidudega, mille maksimumtase saavutati üldjuhul esimesel Xenleta manustamise nädalal. Ükski Xenletat manustanud patsientidest ei vastanud Hy seaduse kriteeriumitele.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes terevetele uuritavatele manustatud kõige suurem lefamuliini üksikannus oli 750 mg suu kaudu, millega ei seostatud raskeid kõrvaltoimeid. Suurem lefamuliini ekspositsioon võib QT-intervalli pikendada. Lefamuliini üleannustamise ravi peab hõlmama jälgimist ja üldisi abimeetmeid. Hemodialüüs ei eemalda lefamuliini olulisel määral süsteemsest vereringest.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, teised antibakteriaalsed ained, ATC-kood: J01XX12.

Toimemehhanism

Lefamuliin on aktibakteriaalne aine pleuromutiliin. See inhibeerib bakteriaalse valgu sünteesi ribosoomi allüksuse 50S 23S rRNA V-domeeni keskosas peptidüül-transferaas keskuse (*peptidyl transferase centre*, PTC) A- ja P-kohtade interaktsiooni teel, mis takistab tRNA õiget paigutumist.

Resistentsus

Lefamuliini suhtes tavaliselt vastuvõtlike liikide resistentsus võib olla tingitud mehhanismidest, mis hõlmavad sihtribosoomi spetsiifilist kaitset või modifikatsiooni ABC-F valkude, näiteks *vga* (A, B, E), Cfr metüültransferaasi või ribosoomi valkude L3 ja L4 mutatsiooni poolt või b23S rRNA V-domeenis.

Cfr annab üldjuhul ristresistentsuse oksasolidinoonide, linkosamiidide, fenikoolide ja A-rühma streptogramiinidega. ABC-F valgud võivad anda ristresistentsuse linkosamiidide ja A-rühma streptogramiinidega.

Teiste pleuromutiliini klassi antibakteriaalsete ainete suhtes resistentsed organismid on üldjuhul ristresistentsed lefamuliini suhtes.

Beetalaktaamide, makroliidide, kvinoloonide, tetratsükliinide, folaadi raja inhibiitorite, mupirotsiini ja glükopeptiidide suhtes resistentsust andvad mehhanismid ei mõjuta lefamuliini toimet.

Kaasasündinud resistentsus lefamuliini suhtes esineb tüvedel *Enterobacterales* (nt *Klebsiella pneumoniae*) ja mittefermenteerivatel Gram-negatiivsetel aeroobidel (nt *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*).

Antibakteriaalne toime koos teiste antibakteriaalsete ainetega

In vitro uuringud ei näidanud lefamuliini ja amikatsiini, asitromütsiini, astreonaami, tseftriaksooni, levofloksatsiini, linesoliidi, meropeneemi, penitsilliini, tigetsükliini, trimetoprimi/sulfametoksasooli ja vankomütsiini vahelist antagonismi.

Tundlikkuse katsete tõlgendamise kriteeriumid

Euroopa antimikroobse tundlikkuse määramise komitee (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) kehtestatud minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) piirväärtustega soovitatud tõlgendamise kriteeriumid on järgmised:

Organism	Minimaalsed inhibeerivad kontsentratsioonid (mg/l)	
	Tundlikud ($S \leq$)	Resistentsed ($R >$)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25

Farmakokineetika/farmakodünaamika seos

Lefamuliini mikroobidevastane toime bakterite *S. pneumoniae* ja *S. aureus* vastu korreleerus kõige rohkem vaba ravimi kontsentratsiooni ja aja kõvera pindala vahekorraga 24 tunni jooksul minimaalse inhibeeriva kontsentratsioonini (24 h AUC/MIC vahetegur).

Spetsiifiliste patogeenide vastane kliiniline efektiivsus

Kliinilised uuringud on näidanud lefamuliini suhtes vastuvõtlike patogeenide vastast efektiivsust *in vitro* tingimustes, mis on välja toodud iga näidustuse all:

Keskkonnatekkeline kopsupõletik

- Gram-positiivsed bakterid:
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Staphylococcus aureus*
- Gram-negatiivsed bakterid:
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Legionella pneumophila*
- Muud bakterid:
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Chlamydophila pneumoniae*

Järgmiste heakskiidetud näidustuste seotud asjaomaste patogeenide vastane kliiniline efektiivsus ei ole tõestatud, ehkki *in vitro* uuringud viitavad sellele, et need oleksid omandatud resistentsusmehhanismide puudumise korral lefamuliini suhtes vastuvõtlikud:

- Gram-negatiivsed bakterid:
 - *Haemophilus parainfluenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Xenletaga läbi viidud uuringute tulemused keskkonnatekkelise kopsupõletikuga laste ühe või mitme alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Kliiniliste uuringute teave

Kahe 3. faasi uuringu alarühmade järelanalüüsis oli keskkonnatekkese pneumooniaga patsientidel ravijärgsel visiidil kliiniline paranemismäär bakteri *S. pneumoniae* suhtes positiivse rögakultuuri, positiivse verekülvi või positiivse uriini antigeenitesti põhjal väiksem patsientidel, keda raviti lefamuliiniga, kui moksifloksatsiiniga ravitud patsientidel. Kui ravi alustati intravenoosselt, oli paranemismäär 28/36 [77,8%; (95% usaldusvahemik: 60,8%...89,9%)] lefamuliini kasutamisel ja 26/31 [83,9% (95% usaldusvahemik: 66,3...94,6%)] moksifloksatsiini kasutamisel. Kui ravi alustati suukaudselt, oli paranemismäär 19/25 [76%; (95% usaldusvahemik: 55,9% %)] lefamuliini kasutamisel ja 30/32 [93,8% (95% usaldusvahemik: 79,2% .. 99,2%)] moksifloksatsiini kasutamisel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Lefamuliini suukaudne biosaadavus paastuseisundis oli pärast 600 mg toimeainet kiiresti vabastava tableti suukaudset manustamist 25,8%. Ekspositsioon 1. päeval (AUC_{0-12h}) oli võrdne ekspositsiooniga, mis saavutati 150 mg lefamuliini intravenoossel manustamisel.

Suure rasvasisalduse ja kalorsusega hommikusöögi koosmanustamine ühekordse suukaudse 600 mg lefamuliiniga (toimeainet kiiresti vabastav tablett) vähendas veidi absoluutset biosaadavust (21,0%).

Jaotumine

Lefamuliin on plasmavalkudega (alfa-1 happe glükoproteiin > inimese seerumi albumiin) keskmiselt või tugevalt seotud, olles kontsentratsioonil 1 µg/ml vahemikus 88...97%, 3 µg/ml vahemikus 83...94% ja 10 µg/ml vahemikus 73...86% (sõltuvalt analüüsist), näidates vahemikus 1...10 µg/ml küllastuvat mittelineaarset seost. Jaotusruumala stabiilses olekus (V_{ss}) on ligikaudu 2,5 l/kg. Lefamuliini kiiret jaotumist nahka ja pehmetesse kudedesse tõestati mikrodialüüsi abil ja epiteelkoe vedelikku (*epithelial lining fluid*, ELF) bronhoalveolaarse lavaaži abil.

Biotransformatsioon

Plasmas metaboliseeritakse 24...42% lefamuliinist eelkõige CYP3A I faasi reaktsioonide kaudu, mille tagajärjel tekivad peamiselt antibakteriaalsete omadusteta hüdroksüülitud metaboliidid, eelkõige peamine metaboliit BC-8041 (2*R*-hüdroksüülefamuliin). BC-8041 on ainus plasmas leiduv metaboliit, mis pärast suukaudset manustamist moodustab >10% (13,6...17,3%) kogu ravimiga seotud materjalist, pärast intravenooset manustamist ei olnud aga ühegi metaboliidi sisaldus suurem kui 10% (≤6,7%).

Eritumine

Eritumine oli mitmefaasiline ja selle lõpp $t_{1/2}$ jäi 9...10 tunni vahele pärast üksikannuse suukaudset või intravenooset manustamist. Lefamuliin eritus eelkõige neeruvälist teed mööda. 9,6...14,1% intravenoossest lefamuliini annusest eritus uriinis muutumatul kujul ravimina. Organismi kogukliirens ja neerukliirens pärast 150 mg intravenooset manustamist olid vastavalt ligikaudu 20 l/h ja 1,6 l/h.

Patsientide erirühmad

Lefamuliini farmakokineetikas ei täheldatud olulisi soost, rassist ega kehakaalust sõltuvaid erinevusi.

Eakad

Keskkonnatekkelise kopsupõletikuga patsientide seas esines vanuse suurenemisega kaasnev lefamuliini ekspositsiooni suurenemise trend, ≥85-aastaste patsientide puhul oli AUC_{0-24} tasakaaluseisundis ligikaudu 50% suurem kui <65-aastaste puhul.

Neerukahjustus

Viidi läbi uuring 150 mg lefamuliini intravenoosse manustamise järgse farmakokineetika võrdlemiseks kaheksal raske neerupuudulikkusega ravialusel ja seitsmel võrreldaval tervel kontrollrühma liikmel. Veel kaheksa hemodialüüsi saavat ravialust said vahetult enne dialüüsi (dialüüsi ajal) ja päeval, mil dialüüsi ei tehtud (dialüüsivälisel ajal) intravenoosselt 150 mg lefamuliini. Lefamuliini ja selle peamise metaboliidi AUC, C_{max} ja CL olid raske neerukahjustusega ravialustel ja tervetel kontrollidel ning hemodialüüsi vajavatel ravialustel nii dialüüsi päevadel kui dialüüsivabadel päevadel võrreldavad. Lefamuliin ja selle peamine metaboliit ei olnud dialüüsitavad. Neerukahjustus ei mõjuta lefamuliini eritumist.

Maksakahjustus

Viidi läbi uuring, et võrrelda lefamuliini farmakokineetikat kaheksal mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh' klass B), kaheksal raske maksafunktsiooni kahjustusega ravialusel (Child-Pugh' klass C) ja 11 samaväärsel tervel kontrollrühma liikmel pärast 150 mg intravenooset manustamist. Lefamuliini ja selle peamise metaboliidi AUC, C_{max} ja CL-i sisalduses mõõduka ja raske maksakahjustusega ravialustel ja tervetel kontrollrühma liikmetel ei täheldatud kliiniliselt olulisi muutusi. Neerukahjustusel ei olnud lefamuliini eritumisele olulist mõju. Seundumine plasmavalkudega vähenes kahjustuse suurenedes.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Lefamuliiniga seotud mõju isaste ega emaste rottide fertiilsusele ei ole täheldatud. Lefamuliin/metaboliidid erituvad lakteerivate rottide piima. Maksimaalsed radioaktiivse aine kontsentratsioonid plasmas ja piimas olid ühekordse 30 mg/kg radiomärgistatud lefamuliini annuse manustamise järel vastavalt 3,29 ja 10,7 µg/g. Lefamuliin/metaboliidid läbisid tiinete rottide platsentaarbarjääri. Imetatavate rotipoegade plasmas esines lefamuliini ekspositsioon 4. päeval pärast sündi ainult iga väikese või suure annuse saanud rühma igas kolmandas ravi saanud emaslooma pesakonnas. 20. päeval pärast sündi ei leitud poegade plasmast uuritud ainet.

Järgmised kõrvaltoimed ilmnesid loomadel raviannustele sarnaste annuste manustamisel ning võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised.

Lefamuliini rottide embrüonaalse ja lootelise arengu uuringus esines organogeneesi ajal (GD 6...17) kontrollrühmas ja väikese, keskmise ja suure annuse rühmas vastavalt 1, 0, 2 ja 1 väärarenenud loodet. Leiud hõlmasid väärarenguid (huulelõhe, lühike alalõug, selgroo ja roiete väärarengud ja tsüst kaelapiirkonnas) keskmise ja suure annuse rühmades, ent nende seost raviga peetakse ebakindlaks. Mitmete skeleti osade puudulik luustumine või mitteluustumine kõigis ravi saanud rühmades võib viidata kõigi hinnatud annuste korral raviga seotud arengupeatusele.

Lefamuliini embrüonaalse ja lootelise arengu uuringus jänestel esines organogeneesi ajal (GD 6...18) ravirühmades *in utero* vähe eluslooteid, mis seadis piirangud uuringu tulemuste tõlgendamisele. Suure annuse rühmas tehtud täiendavate tähelepanekute seas olid loote väiksem kaal ja skeleti osade puudulik luustumine või mitteluustumine, mis võivad viidata arengupeatusele.

Rottide sünnieelse ja -järgse arengu uuringus langes suure annuse rühmas poegade elussündide indeks (87,4%). Kuna rottide embrüonaalse ja lootelise arengu uuringus ei saadud sama annuse juures samalaadseid tulemusi, peeti surnult sündi tiinuse hilise staadiumi või sünnituse tulemuseks.

Tõendatud annusest sõltuv regeneratiivne aneemia mõlemal liigil viitab lefamuliini hemolüütilisusele kontsentratsioonide korral, mis on kliiniliselt kasutatava infusioonilahuse kontsentratsioonist suuremad. See toime ei ilmnenud kontsentratsiooniga 0,6 mg/ml inimese verega läbi viidud *in vitro* vere ühilduvuse hindamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mannitool (E421)
Povidoon
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Naatriumkroskarmelloos (E468)
Talk
Ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Polümeerikate

Polüvinüülalkohol (osaliselt hüdrolüüsitud) (E1203)
Titaandioksiid
Makrogool
Talk
Indigokarmiin-alumiiniumlakk (E132)

Trükivärv

Šellak
Must raudoksiid (E172)
Propüleenglükool

6.2 Sobimatus

Ei rakendata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PE/PCTFE /Alu blistrid 10 õhukese polümeerikattega tabletiga.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1457/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 27. juuli 2020.
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 4. aprill 2025.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xenleta 150 mg infusioonilahuse kontsentraat ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga 15 ml kontsentradiiviaal sisaldab lefamuliinatsetaati, mis vastab 150 mg lefamuliinile, mis lahjendatakse lõpliku kontsentratsioonini 0,6 mg/ml.

Teadaoleva toimega abiained

Ravim sisaldab 1055 mg naatriumi ühes annuses.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat ja lahusti.

Kontsentraat on värvitu lahus.

Lahusti on värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Xenleta on näidustatud täiskasvanutel keskkonnatekkelise kopsupõletiku raviks, kui tavaliselt keskkonnatekkelise kopsupõletiku esialgseks raviks soovitud antibakteriaalsete ainete kasutamist ei peeta sobivaks või kui nende kasutamine ei ole andnud soovitud tulemusi (vt lõik 5.1).

Antibakteriaalsete ravimite kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Xenleta soovituslikke annuseid on kirjeldatud tabelis 1.

Patsiente võib intravenoosse lefamuliiniga ravida vastavalt nende kliinilisele seisundile terve raviperioodi vältel. Intravenoosel teel ravi alustanud patsiendid võib viia üle suukaudsete tablettide manustamisele (vt Xenleta 600 mg tablettide ravimi omaduste kokkuvõtet), kui see on kliiniliselt näidustatud.

Tabel 1. Xenleta annus

Annus	Ravi kestus
Ainult intravenoosne lefamuliin: 150 mg Xenletat iga 12 tunni tagant intravenoosse infusioonina 60 minuti jooksul otsese infusioonina või kasutades Y-tüüpi intravenoosset infusioonikomplekti, mis võib olla juba paigaldatud.	7 päeva

Intravenoosne lefamuliin võimalusega lülituda ümber suukaudsele lefamuliinile:	Kokku seitse päeva intravenooset või intravenooset ja suukaudset ravi
Annus	Ravi kestus
150 mg Xenletat iga 12 tunni tagant 60 minuti jooksul intravenoosse infusioonina võimalusega lülituda ümber 600 mg Xenleta tabletile suukaudselt iga 12 tunni tagant	

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel ei ole annust kohandada vaja (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega, sh hemodialüüsi saavatel patsientidel ei ole annust kohandada vaja (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole annust kohandada vaja (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Lefamuliini ohutus ja efektiivsus lastel ning alla 18-aastastel noorukitel ei ole veel tõendatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Intravenoosne kasutamine.

Xenletat manustatakse 60-minutilise intravenoosse infusioonina infusioonimahus 250 ml.

Soovituslikku infusioonikiirust ei tohi ületada.

Ravimpreparaadi manustamiseelse lahjendamise juhiseid vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Ülitundlikkus mis tahes teise pleuromutuliini klassi liikme suhtes.

Manustamine koos keskmise või tugeva CYP3A-d vallandava toimega ravimitega (nt efavirens, fenütoiin, rifampitsiin) (vt lõik 4.5).

Manustamine koos CYP3A substraatidega (nt antipsühhootikumid, erütromütsiin, tritsüklilised antidepressandid), mis pikendavad QT-intervalli (vt lõik 4.5).

Manustamine koos QT-intervalli pikendavate ravimpreparaatidega, näiteks IA klassi (nt kvinidiin, prokainamiid) või III klassi (nt amiodaroon, sotalool) südame rütmihäirete vastaste ravimpreparaatidega (vt lõik 4.5).

Teadaolev QT-intervalli pikenemine.

Elektrolüütide häired, eelkõige korrigeerimata hüpokaleemia.

Kliiniliselt oluline bradükardia, ebastabiilne südame paispuudulikkus või varem esinenud

sümptomatilised vatsakeste arütmiaid.

Manustamine koos tundlike CYP2C8 substraatidega (nt repagliniid) (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

QTc-intervalli pikenemine ja potentsiaalselt QTc-intervalli pikenemisega seotud kliinilised seisundid

Lefamuliini mittekliinilistes ja kliinilistes uuringutes on täheldatud südame elektrofüsioloogia muutusi. Keskkonnatekkelise kopsupõletikuga patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes muutus QTcF baasjoone ja 3.–4. päeva vahelisel perioodil 11,4 ms. Vastavalt 17,9% ja 1,7% patsientidest täheldati >30 ms ja >60 ms suurust baasjoonejärgset QTcF-i suurenemist ja see esines lefamuliini intravenoosse annustamise korral suukaudse annustamisega võrreldes sagedamini.

QT-intervalli pikenemise ulatus võib lefamuliini kontsentratsiooni suurendamise või intravenoosse formulatsiooni infusioonikiiruse suurendamisel suurened. Seepärast ei tohi soovituslikku infusioonikiirust ületada.

Dialüüsi vajavate neerupuudulikkusega patsientide korral tuleb lefamuliini kasutada ettevaatlikult, kuna neerupuudulikkusega seostatavad ainevahetushäired võivad põhjustada QT-intervalli pikenemist.

Kerge, keskmise või raskekujulise tsirroosiga patsientide korral tuleb lefamuliini kasutada ettevaatlikult, kuna maksapuudulikkusega seostatavad ainevahetushäired võivad põhjustada QT-intervalli pikenemist.

Clostridioides (varem *Clostridium*) *difficile* 'ga seotud kõhulahtisus

Seoses lefamuliini manustamisega on teatatud *C. Difficile* 'ga seotud kõhulahtisusest ja selle raskus võib varieeruda kergest kõhulahtisusest surmaga lõppeva koliidini. *C. Difficile* 'ga seotud kõhulahtisust tuleb kaaluda kõigi patsientide korral, kellel esineb lefamuliini manustamise ajal või pärast manustamist kõhulahtisus (vt lõik 4.8). Patsiendi haiguslooga tuleb tähelepanelikult tutvuda, kuna teatatud on *C. Difficile* 'ga seotud kõhulahtisuse esinemisest kahe kuu jooksul pärast antibakteriaalsete ravimpreparaatide manustamist.

C. Difficile 'ga seotud kõhulahtisuse kahtluse või diagnoosimise korral võib olla tarvis pooleliolev *C. Difficile* vastane ravi antibakteriaalse ravimpreparaadiga lõpetada. Kaaluda tuleks sobivaid abimeetmeid koos spetsiifilise *Clostridioides difficile* vastase ravi manustamisega.

Mittetundlikud mikroorganismid

Pikaajaline kasutamine võib põhjustada mittetundlike organismide liigse kasvu, mistõttu võib olla vaja ravi katkestada või võtta muid sobivaid meetmeid.

Maksa transaminaaside mõjud

Ravi ajal soovitatakse jälgida maksa transaminaaside (ALT, AST) sisaldust, eriti patsientide korral, kellel on baasjoonel suurenenud transaminaaside sisaldus (vt lõik 4.8).

Maksakahjustus

Mõõduka (Child-Pugh' klass B) või raske (Child-Pugh' klass C) maksapuudulikkusega patsientidel võib olla tervete ravialuste või kerge (Child-Pugh' klass A) maksapuudulikkusega patsientidega võrreldes väiksem lefamuliini valgu sidumise võime. Keskmise või raske maksapuudulikkusega patsientide korral võib ravi alustada ainult pärast kasulikkuse ja riski vahekorra hoolikat hindamist, kuna suurema sidumata lefamuliini kontsentratsiooniga võivad kaasneda negatiivsed kõrvaltoimed, sh QTcF-intervalli pikenemine. Patsiente tuleb ravi ajal tähelepanelikult jälgida.

Abiained

Ravim sisaldab 1055 mg naatriumi ühes annuses, mis on võrdne 52,75%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Koos teiste teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimpreparaatidega manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Farmakokineetilised koostoimed

Muude ravimite toime lefamuliinile

Kasutamine koos keskmiste ja tugevate CYP3A/P-gp-d esile kutsuvate ainetega

Ravimpreparaadid, mis on keskmise või tugeva CYP3A-d vallandava toimega (nt rifampitsiin, lihtnaistepuna [*Hypericum perforatum*], karbamasepiin, fenütoiin, bosentaan, efavirens, primidoon) võivad lefamuliini kontsentratsiooni plasmas oluliselt vähendada ja vähendada ka lefamuliini ravitoimet. Nende ravimpreparaatide manustamine koos lefamuliiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Lefamuliini võime teistele ravimpreparaatidele mõju avaldada

Lefamuliini manustamine koos tundlike CYP2C8 substraatidega, näiteks koos repagliniidiga, võib suurendada nende ravimpreparaatide kontsentratsiooni plasmas. Manustamine koos tundlike CYP2C8 substraatidega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3 ja tabel 2).

Ravimitevahelise koostoime kliinilises uuringus ei täheldatud lefamuliini samaaegsel manustamisel P-gp substraadi digoksiiniga kliiniliselt olulisi koostoimeid. Ravimite koostoime kliinilisi uuringuid lefamuliini ja muude transporterite substraatidega ei ole läbi viidud. In vitro uuringud näitasid, et lefamuliin toimib OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OCT2 ja MATE1 transporterite inhibiitorina. Seetõttu on soovitatav olla ettevaatlik lefamuliini ja nende transporterite tundlike substraatide koos manustamisel, eriti nende substraatide puhul, mille terapeutiline vahemik on väike.

Tabelis 2 on kokku võetud mõjud lefamuliini kontsentratsioonile plasmas ja ravimpreparaatide koos manustamisele vähimruutude keskmiste vahekordadena väljendatuna (90% usaldusvahemik). Noole suund näitab ekspositsiooni muutumise suunda (C_{max} ja AUC), kusjuures ↑ näitab enam kui 25% suurenemist, ↓ näitab enam kui 25% vähenemist ja ↔ näitab muutumatut ekspositsiooni (maksimaalselt 25% vähenemine või suurenemine). Alltoodud tabel ei ole kõikehõlmav.

Tabel 2. Intravenoosse Xenlenta vastasmõju teiste ravimpreparaatidega ja soovituslikud annused

Ravimpreparaadid ravivaldkonna / võimaliku vastasmõju mehhanismi alusel	Mõju ravimpreparaadi sisaldusele	C_{max}	AUC	Kliinilised märkused
ANTIDEPRESSANDID				
Fluvoksamiin* 00 mg kaks korda ööpäevas (vähene CYP3A inhibitsioon)	Ei ole uuritud Eeldatav ↔ Lefamuliin			Intravenoosse lefamuliini annuse kohandamine ei ole vajalik.

DIABEEDIRAVIMID				
Metformiin 1000 mg ühekordne annus	Ei ole uuritud			Soovitav on ettevaatlik kasutamine. Koos lefamuliiniga manustamine võib
Ravimpreparaadid ravivaldkonna / võimaliku vastasmõju mehhanismi alusel	Mõju ravimpreparaadi sisaldusele	C_{max}	AUC	Kliinilised märkused
(Inhibitsioon: MATE, OCT1, OCT2)				põhjustada suurema metformiini ekspositsiooni. Patsiente tuleb jälgida.
Repagliniid* 0,25 mg ühekordne annus (CYP3A4, CYP2C8 inhibitsioon)	Ei ole uuritud Eeldatav ↑Repagliniid			Koos lefamuliiniga manustamine võib põhjustada suurema repagliniidi ekspositsiooni ja on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
SEENEVASTASED RAVIMID				
Ketokonasool 200 mg kaks korda ööpäevas (Tugev CYP3A4 inhibeeriv toime)	↑ Lefamuliin	1,06 (0,96–1,16)	1,26 (1,14–1,41)	Intravenoosse lefamuliini annust ei ole vaja kohandada.
Flukonasool* 400 mg 1. päeval + 200 mg üks kord ööpäevas (Vähene CYP3A inhibitsioon)	Ei ole uuritud Eeldatav ↔ Lefamuliin			Koos teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimpreparaatidega manustamine on vastunäidustatud (vt lõige 4.3).
MÜKOBAKTERIVASTASED AINED				
Rifampitsiin 600 mg üks kord ööpäevas (Tugev CYP3A-d vallandav toime)	↓ Lefamuliin	0,92 (0,87–0,97)	0,73 (0,70–0,76)	Koos tugeva CYP3A-d vallandava toimega ainetega manustamine võib vähendada lefamuliini ravitoimet ja on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
ETINÜÜLÖSTRADIOOLI SISALDAVAD TOOTED				
Etinüülöstradiol*(EE) 35 µg üks kord ööpäevas (CYP3A4 inhibitsioon)	Ei ole uuritud Eeldatav ↔ EE			Kasutada ettevaatlikult. (vt lõik 4.6).
HIV-VIIRUSE VASTASED AINED				

Efavirens * 600 mg üks kord ööpäevas (Keskmise CYP3A4 vallandav toime)	Ei ole uuritud Eeldatav ↓ Lefamuliin			Koos keskmise CYP3A-d vallandava toimega ainetega manustamine võib vähendada lefamuliini ravitoimet ja on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
BENSODIASEPIIN BZ1 RETSEPTORI ANTAGONIST				
Solpideem*	Ei ole uuritud Eeldatav			Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Ravimpreparaadid ravivaldkonna / võimaliku vastasmõju mehhanismi alusel	Mõju ravimpreparaadi sisaldusele	C_{max}	AUC	Kliinilised märkused
10 mg ühekordne annus (CYP3A4 inhibitsioon)	— Solpideem			
TAIMSED TOOTED				
Harilik naistepuna (Tugev CYP3A4 vallandav toime)	Ei ole uuritud Eeldatav: ↓ Lefamuliin			Koos tugeva CYP3A-d vallandava toimega ainetega manustamine võib vähendada lefamuliini ravitoimet ja on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
HMG-COA REDUKTAASI INHIBIITORID				
Rosuvastatiin 20 mg ühekordne annus Atorvastatiin, lovastatiin provastatiin (BCRP, OATP1 inhibitsioon)	Ei ole uuritud			Kasutada ettevaatlikult.
RAHUSTID				
Midasolaam 2 mg ühekordne suukaudne annus (CYP3A4 inhibitsioon)	— Midasolaam	1,03 0,82–1,3)	1,17 0,82–1,67)	Samaaegsel manustamisel koos intravenoosse lefamuliiniga ei ole annuse kohandamine vajalik.

**In vitro* interaktsiooni uuringute alusel töötati välja füsioloogial põhinev farmakokineetiline mudel ja seda kasutati prognoosimisel.

#Tutvuda vastava ravimi omaduste kokkuvõttega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad Xenleta-ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid manustavad naised peavad kasutama ka täiendavat tõkestavat rasestumisvastast vahendit.

Rasedus

Lefamuliini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.
Loomkatsed on näidanud surnult sündide juhtumise sagenemist (vt lõik 5.3).
Loomkatsed on embrüo/loote arengu hindamiseks ebapiisavad (vt lõik 5.3).
Xenletat ei soovitata tarvitada raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas lefamuliin/metaboliidid erituvad inimese rinnapiima.
Olemasolevad farmakokineetika andmed loomadel kasutamise kohta on tõendanud lefamuliini/metaboliitide eritumist piima (vt lõik 5.3).
Riski vastsündinule/imikule ei saa välistada.
Xenleta-ravi ajal tuleb rinnaga toitmine katkestada.

Fertiilsus

Lefamuliini mõju inimeste fertiilsusele ei ole uuritud.
Lefamuliinil ei olnud rottide puhul fertiilsust ega paljunemisvõimet kahjustavat toimet (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Xenleta ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini registreeritud negatiivsed kõrvaltoimed on reaktsioonid manustamiskohas (7%), kõhulahtisus (7%), iiveldustunne (4%), oksendamine (2%), maksaensüümi kontsentratsiooni suurenemine (2%), peavalu (1%), hüpokaleemia (1%) ja unetus (1%).

Reaktsioonid manustamiskohal esinevad intravenoosse manustamise korral ja põhjustasid <1% juhtudest ravi katkestamise. Seedetrakti häired olid eelkõige seotud lefamuliini suukaudse formulatsiooniga ja põhjustasid <1% juhtudest ravi katkestamise.

Kõige sagedamini registreeritud raske kõrvaltoime on südamekodade virvendus (<1%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Intravenoosse ja suukaudse formulatsiooniga läbiviidud 3. faasi uuringute koondandmete alusel on täheldatud järgmisi lefamuliini kõrvaltoimeid. Kõrvaltoimed on liigitatud organsüsteemide klassifikatsiooni ja esinemissageduse järgi. Esinemissageduste kategooriad on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal).

Tabel 3. Kõrvaltoimete esinemissagedus kliiniliste uuringute organsüsteemi klasside kaupa

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt
Infektsioonid ja infestatsioonid		<i>Clostridioides difficile</i> 'ga seotud koliit Orofarüingeaalne kandidoos Vulvovaginaalne seeninfektsioon
Vere ja lümfisüsteemi häired		Aneemia Trombotsütopeenia

Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpokaleemia	
Psühhiaatrilised häired	Unetus	Ärevus
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Peapööritus Unisus
Südame häired	QT-intervalli pikenemine (EKG)	Kodade virvendus Südamepekslemine
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Suuneelu valu
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus Iiveldus Oksendamine	Kõhuvalu Ülakõhuvalu Kõhukinnisus Düspepsia Ebamugavustunne ülakõhus Gastriit Söövitav gastriit
Maksa ja sapiteede häired	Alaniinaminotransferaasi sisalduse suurenemine* Aspartaaminotransferaasi sisalduse suurenemine*	Aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine Gamma-glutamüültransferaasi sisalduse suurenemine
Neerude ja kuseteede häired		Uriiniretentsioon
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Valu infusioonikohas Flebiit infusioonikohas Erüteem infusioonikohas	Verevalum infusioonikohas Infusioonikoha jahedus
Uuringud		Kreatiniini fosfokinaasi suurenemine

*3. faasi uuringutes (intravenoosse ja suukaudse formulatsiooni koondatud andmed) esinesid baasjoonejärgsed aminotransferaasi väärtused >3x ja >5x ULN 5% ja 2% Xenletaga ravitud patsientidel ja 5% ja 1% moksifloksatsiiniga ravitud patsientidel. Baasjoonejärgsed aspartaat aminotransferaasi väärtused >3x ja >5x ULN esinesid 4% ja 1% Xenletaga ravitud patsientidel ja 2% ja 1% moksifloksatsiiniga ravitud patsientidel. Need patsiendid olid asümptomaatilised ja pöörduvate kliiniliste laboratoorsete leidudega, mille maksimumtase saavutati üldjuhul esimesel Xenleta manustamise nädalal. Ükski Xenletat manustanud patsientidest ei vastanud Hy seaduse kriteeriumitele.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kõige suuremad kliinilistes katsetes manustatud lefamuliini üksikannused olid terevetele ravialustele intravenoosselt manustatud 400 mg annused, millega ei seostatud raskeid kõrvaltoimeid. Suurem lefamuliini ekspositsioon võib QT-intervalli pikendada. Lefamuliini üleannustamise ravimine peab hõlmama jälgimist ja üldisi abimeetmeid. Hemodialüüs ei eemalda lefamuliini olulisel määral süsteemsest vereringest.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: süsteemseks kasutamiseks mõeldud antibakteriaalsed ravimid, teised antibakteriaalsed ravimid, ATC-kood: J01XX12.

Toimemehhanism

Lefamuliin on aktibakteriaalne aine pleuromutiliin. See inhibeerib ribosoomi allüksuse 50S 23S rRNA V-domeeni keskosas interaktsiooni teel peptidüül-transferaase keskuse (PTC) A- ja P-kohtadega bakteriaalset valgu sünteesi, mis takistab tRNA õiget paigutumist.

Resistentsus

Lefamuliini suhtes tavaliselt vastuvõtlike liikide resistentsus võib olla tingitud mehhanismidest, mis hõlmavad sihtribosoomi spetsiifilist kaitset või modifikatsiooni ABC-F valkude, näiteks *vga* (A, B, E), Cfr metüültransferaasi või ribosoomi valkude L3 ja L4 mutatsiooni poolt või b23S rRNA V-domeenis.

Cfr annab üldjuhul ristresistentsuse oksasolidinonide, linkosamiidide, fenikoolide ja A-rühma streptogramiinidega. ABC-F valgud võivad anda ristresistentsuse linkosamiidide ja A-rühma streptogramiinidega.

Teiste pleuromutiliini klassi antibakteriaalsete ainete suhtes resistentsed organismid on üldjuhul ristresistentsed lefamuliini suhtes.

Beetalaktaamide, makroliidide, kvinoloonide, tetratsükliinide, folaadi raja inhibiitorite, mupirotsiini ja glükopeptiidide suhtes resistentsust andvad mehhanismid ei mõjuta lefamuliini toimet.

Kaasasündinud resistentsus lefamuliini suhtes esineb tüvedel *Enterobacterales* (nt *Klebsiella pneumoniae*) ja mittekääritavatel Gram-negatiivsetel aeroobidel (nt *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*).

Antibakteriaalne toime koos teiste antibakteriaalsete ainetega

In vitro uuringud ei näidanud lefamuliini ja amikatsiini, asitromütsiini, astreonaami, tseftriaksooni, levofloksatsiini, linesoliidi, meropenemi, penitsilliini, tigetsükliini, trimetopriimi/sulfametoksasooli ja vankomütsiini vahelist antagonismi.

Tundlikkuse katsete tõlgendamise kriteeriumid

Euroopa antimikroobse tundlikkuse määramise komitee (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) kehtestatud minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) piirväärtused eravatsükliini jaoks on järgmised:

Organism	Minimaalsed inhibeerivad kontsentratsioonid (mg/l)	
	Tundlikud ($S \leq$)	Resistentsed ($R >$)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25

Farmakokineetika/farmakodünaamika seos

Lefamuliini mikroobidevastane toime bakterite *S. pneumoniae* ja *S. aureus* vastu korreleerus kõige rohkem vaba ravimi kontsentratsiooni ja aja kõvera pindala vahekorraga 24 tunni jooksul minimaalse inhibeeriva kontsentratsioonini (24 h AUC/MIC vahekord).

Spetsiifiliste patogeenide vastane kliiniline efektiivsus

Kliinilised uuringud on näidanud lefamuliini suhtes vastuvõtlike patogeenide vastast efektiivsust *in vitro* tingimustes, mis on välja toodud iga näidustuse all:

Keskkonnatekkeline kopsupõletik

- Gram-positiivsed bakterid:

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus*
- Gram-negatiivsed bakterid:
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Legionella pneumophila*
- Muud bakterid:
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Chlamydia pneumoniae*

Järgmiste heakskiidetud näidustuste osas asjaomaste patogeenide vastane kliiniline efektiivsus ei ole tõestatud, ehkki *in vitro* uuringud viitavad sellele, et need oleksid omandatud resistentsusmehhanismide puudumise korral lefamuliini suhtes vastuvõtlikud:

- Gram-negatiivsed bakterid:
 - *Haemophilus parainfluenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Xenletaga läbi viidud uuringute tulemused keskkonnatekkelise kopsupõletikuga laste ühe või mitme alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Kliiniliste uuringute teave

Alarühmade järelanalüüsis oli kahes 3. faasi uuringus keskkonnatekkelise pneumooniaga patsientidel ravijärgsel visiidil kliiniline paranemismäär mis tahes positiivse rögakultuuri, positiivse verekülvi või positiivse uriini antigeenitestiga bakteri *S. pneumoniae* suhtes lefamuliiniga ravitud patsientidel väiksem kui moksifloksatsiiniga ravitud patsientidel. Kui ravi alustati intravenoosse manustamisega, oli paranemismäär 28/36 [77,8 %; (95% usaldusvahemik: 60,8%–89,9%)] lefamuliini korral ja 26/31 [83,9% (95% usaldusvahemik: 66,3–94,6%)] moksifloksatsiini korral. Kui ravi alustati suukaudse manustamisega, oli paranemismäär 19/25 [76%; (95% usaldusvahemik: 55,9%–90,6%)] lefamuliini korral ja 30/32 [93,8% (95% usaldusvahemik: 79,2%–99,2%)] moksifloksatsiini korral.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Ei rakendata.

Jaotumine

Lefamuliin on plasmavalkudega (alfa-1 happe glükoproteiin > inimese seerumi albumiin) vahemikus 88–97% kontsentratsiooniga 1 µg/ml, vahemikus 83–94% 3 µg/ml ja vahemikus 73–86% 10 µg/ml (sõltuvalt analüüsist) keskmisel või tugevalt seotud, mis näitab küllastuvat mittelineaarset seost. Jaotusruumala stabiilses olekus (V_{ss}) on ligikaudu 2,5 l/kg. Lefamuliini kiiret nahas ja pehmes koos jaotumist tõestati mikrodialüüsi abil ja epiteeli sisepinna vedelikus jaotumist bronhoalveolaarse lavaaži abil.

Biotransformatsioon

Plasmas omastatakse 24–42% lefamuliinist eelkõige CYP3A I faasi reaktsioonides, mille tagajärjel jäävad peamiselt alles antibakteriaalsete omadusteta hüdroksüülitud metaboliidid, eelkõige peamine metaboliit BC-8041 (2R-hüdroksülefamuliin). BC-8041 on ainus plasmas leiduv metaboliit, mis moodustab pärast suukaudset manustamist >10% (13,6–17,3%) kogu ravimiga seotud materjalist, pärast intravenooset manustamist ei olnud aga ühegi metaboliidi sisaldus suurem kui 10% (≤6,7%).

Eritumine

Eritumine oli mitmefaasiline ja selle lõpp $t_{1/2}$ jäi 9–10 tunni vahele pärast üksikannuse suukaudset või intravenoosset manustamist. Lefamuliin eritus eelkõige neeruvälist teed mööda. 9,6–14,1% intravenoossest lefamuliini annusest eritus uriinis muutumatul kujul ravimina. Terve organismi kliirens ja neerukliirens pärast 150 mg intravenoosset manustamist olid vastavalt ligikaudu 20 l/h ja 1,6 l/h.

Patsientide erirühmad

Lefamuliini farmakokineetikas ei täheldatud olulisi soost, rassist ega kehakaalust sõltuvaid erinevusi.

Eakad

Keskkonnatekkelise kopsupõletikuga patsientide seas esines vanuse suurenemisega kaasnev suurema lefamuliini ekspositsiooni trend, ≥ 85 -aastaste patsientide puhul oli AUC_{0-24} stabiilses seisundis ~50% suurem kui <65-aastaste puhul.

Neerukahjustus

Viidi läbi uuring 150 mg lefamuliini intravenoosse manustamise järgse farmakokineetika võrdlemiseks kaheksal raske neerupuudulikkusega ravialusel ja seitsmel võrreldaval tervel kontrollrühma liikmel. Veel kaheksa hemodialüüsi saavat ravialust said vahetult enne dialüüsi (dialüüsi ajal) ja päeval, mil dialüüsi ei tehtud (dialüüsivälisel ajal) intravenoosselt 150 mg lefamuliini. Lefamuliini ja selle peamise metaboliidi AUC, C_{max} ja CL olid raske neerukahjustusega ravialustel ja tervetel ravialustel ning hemodialüüsi vajavatel ravialustel nii dialüüsi päevadel kui dialüüsivabadel päevadel võrreldavad. Lefamuliin ja selle peamine metaboliit ei olnud dialüüsitavad. Neerukahjustus ei mõjuta lefamuliini eritumist.

Maksakahjustus

Viidi läbi uuring, et võrrelda lefamuliini farmakokineetikat pärast selle intravenoosselt kaheksale keskmise maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh' klass B), kaheksale raske maksafunktsiooni kahjustusega ravialusele (Child-Pugh' klass C) ja 11 samaväärsele tervele kontrollrühma liikmele manustamist. Lefamuliini ja selle peamise metaboliidi AUC, C_{max} ja CL-i sisalduses keskmise ja raske maksakahjustusega ravialustel ja tervetel kontrollrühma liikmetel ei täheldatud kliiniliselt olulisi muutusi. Neerukahjustusel ei olnud lefamuliini eritumisele olulist mõju. Plasmavalgu sidumine vähenes kahjustuse suurenedes.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rottidel ei täheldatud tõenäoliselt lefamuliiniga seotud mõju isaste ega emaste loomade fertiilsusele. Lefamuliin/metaboliidid erituvad lakteerivate rottide piima. Maksimaalsed radioaktiivse aine kontsentratsioonid plasmas ja piimas olid ühekordse 30 mg/kg radiomärgistatud lefamuliini annuse manustamise järel vastavalt 3,29 ja 10,7 $\mu\text{g/g}$. Lefamuliin/metaboliidid kandusid üle tiinete rottide plasmasse. Imetatavate rotipoegade plasmas esines lefamuliini ekspositsioon 4. päeval pärast sündi igas keskmise suurusega või suure annuse saanud rühmas ainult iga kolmanda ravi saanud emaslooma pesakonnas. 20. päeval pärast sündi ei leitud poegade plasmast uuritud ainet.

Järgmised kõrvaltoimed ilmnesisid loomkatsetes raviannustele sarnaste annuste manustamisel loomadele ning võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised.

Lefamuliini rottide embrüonaalse ja lootelise arengu uuringus esines organogeneesi ajal (GD 6-17) kontrollrühmas ja väikese, keskmise ja suure annuse manustanud rühmas vastavalt 1, 0, 2 ja 1 väärarenenud loodet. Leiud hõlmasid väärarenguid (huulelõhe, lühike alalõug, selgroo ja roiete väärarengud jatsüst kaelapiirkonnas) keskmise ja suure annuse manustanud rühmades, ent nende seost

raviga peetakse ebakindlaks. Mitmete skeleti elementide vähesem luustumine või mitteluustumine kõigis ravi saanud rühmades võib viidata kõigi hinnatud annuste korral raviga seotud arengupeatusele.

Lefamuliini jäneste embrüonaalse ja lootelise arengu uuringus esines organogeneesi ajal (GD 6-18) ravirühmades in utero vähe eluslooteid, mis seadis piirangud uuringu tulemuste tõlgendamisele. Suure annuse manustanud rühmas tehtud täiendavate tähelepanekute seas olid loote väiksem kaal ja skeleti elementide vähesem luustumine või mitteluustumine, mis võivad viidata arengupeatusele.

Rottide sünnieelse ja -järgse arengu uuringus langes suure annuse manustanud rühmas poegade elussündide indeks (87,4%). Kuna rottide embrüonaalse ja lootelise arengu uuringus ei saadud sama annuse juures samalaadseid tulemusi, peeti surnult sündinute tiinuse hilise staadiumi või sünnitusdefektideks.

Mõlema liigi puhul saadud annusest sõltuvat regeneratiivset aneemiat kinnitavad tõendid viitasid sellele, et lefamuliin võib olla hemolüütiline kontsentratsioonide korral, mis on kliiniliselt kasutatava infusioonilahuse kontsentratsioonist kümme korda suuremad. See toime ei ilmnunud kontsentratsiooniga 0,6 mg/ml inimese verega läbi viidud *in vitro* vere ühilduvuse hindamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kontsentraat

Naatriumkloriid
Süstevesi

Lahusti

Sidrunhape
Naatriumtsitraat
Naatriumkloriid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

Pärast lahjendamist

Lahjendatud lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul toatemperatuuril ja temperatuuril 2...8 °C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab ravimi säilitusaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2...8 °C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Kontsentraat

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Lahusti

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Mitte lasta külmuda.

Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamise tingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kontsentraat

Klaasviaal klorobutüülkummist korgi ja alumiiniumtihendiga äratõmmatava plastikkattega.

Lahusti

Polüpropüleenist infusioonikott.

Paki suurus

Üks pakk sisaldab 2 viaali, millest kumbki sisaldab 15 ml kontsentraati, ja 2 kotti, millest kumbki sisaldab 250 ml lahustit.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitsemiseks

Üldised ettevaatusmeetmed

Iga viaal ja infusioonikott on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Lahuse valmistamisel ja manustamisel tuleb kasutada standardseid aseptilisi meetodeid.

Lahjendamise ja infusiooni juhised

Xenleta kontsentraat tuleb segada lahustikotti, milles on 250 ml soolveega puhverdatud 10 mM tsitraadi lahust, ja manustada infusiooni teel.

1. Eraldage kontsentraadiviaalist aseptiliselt 15 ml Xenletat.
2. Lisage kontsentraat lahustikotti, milles on 250 ml süstitavat 0,9% naatriumkloriidiga puhverdatud 10 mM tsitraadi lahust.
3. Visake kontsentraadiviaali jäänud kasutamata kontsentraat ära. Kontsentraadiviaal ja lahustilahuse kott on mõeldud ühekordseks kasutamiseks.
4. Lahjendatud lahus peab olema selge ja värvitu. Enne manustamist tuleb parenteraalselt manustatavat ravimipreparaati visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja värvusemuutuse suhtes, kui lahus ja mahuti seda võimaldavad.
5. Manustage 60 minuti jooksul otsese intravenoosse infusioonina või kasutades Y-tüüpi intravenoosset infusioonikomplekti, mis võib olla juba paigaldatud. Vältige kiiret või boolusinfusiooni.
6. Manustada ainult intravenoosse infusioonina.

Manustamiskõlblikuks muudetud Xenleta sobivust teiste intravenoossete ravimpreparaatide, lisandite või ainetega peale 0,9% naatriumkloriidi intravenoosse infusioonilahusega puhverdatud 10 mM tsitraadi ja 0,9% naatriumkloriidi intravenoosse infusioonilahuse ei ole tuvastatud. Kui sama intravenoosset kanüüli kasutatakse ka teiste ravimpreparaatide manustamiseks peale Xenleta, tuleb kanüüli iga kord enne ja pärast Xenleta manustamist 0,9% naatriumkloriidi intravenoosse infusioonilahusega loputada.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1457/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 27. juuli 2020.

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 4. aprill 2025.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalil.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xenleta 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lefamuliin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab lefamuliinatsetaati koguses, mis vastab 600 mg lefamuliinile.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

10 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIK KUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1457/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Xenleta

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC

SN

NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
FOOLIUMBLISTERPAKEND**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xenleta 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lefamuliin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Venipharma

3. KÕLBLIK KUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KOMPLEKTI VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xenleta 150 mg infusioonilahuse kontsentraat ja lahusti
lefamuliin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kontsentraadi vial sisaldab lefamuliinatsetaati, mis vastab 150 mg lefamuliinile.

3. ABIAINED

Kontsentraat:
Naatriumkloriid
Süstevesi

Lahustikott:
Naatriumkloriid
Naatriumtsitraat
Sidrunhape
Süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat ja lahusti
2 vial lefamuliini kontsentraati
2 lahustikotti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenosseks kasutamiseks pärast lahendamist.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1457/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VIAALI PAPPKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xenleta 150 mg infusioonilahuse kontsentraat
lefamuliin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab lefamuliinatsetaati koguses, mis vastab 150 mg lefamuliinile.

3. ABIAINED

Naatriumkloriid
Süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kontsentraat infusioonilahuse valmistamiseks

2 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenosseks kasutamiseks pärast lahjendamist
. Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIK KUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1457/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

IV Lahjendamiseks kasutatava lahusti pappkarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xenleta lahusti
Lahusti infusioonilahuse valmistamiseks

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

3. ABIAINED

Naatriumkloriid, naatriumtsitraat ja sidrunhappe süstevees.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Lahusti infusioonilahuse valmistamiseks
2 x 250 ml kott

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenosseks kasutamiseks.
Ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni
25 °C. Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKNUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1457/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KONTSENTRAADI VIAAL (15 ml)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xenleta 150 mg infusioonilahuse kontsentratsioon
lefamuliin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab lefamuliinatsetaati koguses, mis vastab 150 mg lefamuliinile.

3. ABIAINED

Sisaldab naatriumkloriidi ja süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse
kontsentratsioon 15 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosseks kasutamiseks pärast
lahjendamist. Ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIK KUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1457/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD
--

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Lahustiga infusioonikoti silt

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xenleta lahusti
IV

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**3. ABIAINED**

Igas kotis: naatriumkloriid, naatriumtsitraat ja sidrunhappe süstevees.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Lahusti infusioonilahuse valmistamiseks
250 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenosseks kasutamiseks.
Ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni
25 °C. Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1457/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Xenleta 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid lefamuliin

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Xenleta ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Xenleta manustamist
3. Kuidas Xenletat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xenletat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Xenleta ja milleks seda kasutatakse

Xenleta on antibiootikum, mille toimeaine on lefamuliini. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse pleuromutuliinideks.

Lefamuliin toimet teatud nakkusi põhjustavad bakterid surmatakse.

Xenletat kasutatakse bakteriaalsete kopsuinfektsioonide ehk kopsupõletiku ravikstäiskasvanutel, kui muud kopsupõletiku ravi ei peeta sobivaks.

2. Mida on vaja teada enne Xenleta võtmist

Xenletat ei tohi võtta

- kui olete lefamuliini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) **suhtes allergiline**
- kui olete pleuromutuliini klassi kuuluvate **muude ravimite suhtes allergiline**
- kui **võtate teatud ravimeid**, millel võib olla Xenletaga vastastikune mõju. Teatud ravimid võivad nimelt takistada Xenleta mõjumist või tekitada Xenletaga koos manustades kõrvaltoimeid. Vt näited allpool lõigus „**Muud ravimid ja Xenleta**“.
- kui **võtate ravimeid**, mis võivad põhjustada EKGga tuvastatavaid muutusi südame elektrilises aktiivsuses (vt allpool lõik „**Muud ravimid ja Xenleta**“). Seda seetõttu, et lefamuliin võib esile kutsuda seisundi, mida nimetatakse QT-intervalli pikenemiseks, st südame löögisagedust mõjutavat ebanormaalselt elektrilist aktiivsust.
- kui teil esineb vere **sooladesisalduse häireid** (eelkõige vere madal kaaliumi kontsentratsioon)
- kui teil on või on varem olnud **ebaregulaarne südamerütm või normist erinev EKG leid, mida nimetatakse QT-intervalli pikenemiseks**
- kui teie **südame löögisagedus on väga aeglane** (bradükardia)
- kui teie **süda ei tööta piisavalt hästi** (südamepuudulikkus)

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Xenleta võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega,

- kui teil on **neerupuudulikkus** ja te vajate dialüüsi
- kui teil on tsirroos (**raske maksahaigus**).

Kui mõni ülalmainitud kehtib teie kohta või kui te ei ole selles kindel, siis pidage enne Xenleta võtmist nõu oma arstiga.

Kui teil tekib Xenleta tablettide võtmise ajal või pärast seda **raske kõhulahtisus**, rääkige arstiga, sest on võimalik, et peate ravimi võtmise lõpetama või võtma teist ravimit kõhulahtisuse ravimiseks. Antibiootikumid võivad põhjustada teatud bakterite kasvu teie sisikonnas (sooltes), mis võib sisikonda kahjustada ja ka põhjustada rasket kõhulahtisust.

Kui teie nahk muutub kollaseks (kollatõbi) või teie silmavalged tõmbuvad kollaseks (skleerade kollasus), rääkige arstiga, sest peate võib-olla Xenleta või teiste ravimite võtmise lõpetama.

Muud infektsioonid

On väike võimalus, et Xenletaga ravimise käigus või pärast ravi tekib mõni teine bakteri põhjustatud nakkus. Teie arst jälgib teid põhjalikult mis tahes uute infektsioonide suhtes ning jätkab vajaduse korral muu raviga.

Lapsed ja noorukid

Xenletat **ei soovitata** kasutada laste ja alla 18-aastaste noorukite ravis.

Muud ravimid ja Xenleta

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kuna mõned neist võivad Xenletat mõjutada või Xenleta võib mõjutada teisi ravimeid. Alltoodud loeteludes on vaid mõned näited ravimitest, mida tuleks vältida lefamuliini manustamisel või mida tuleb manustada ettevaatlikult. Teie arst otsustab, kas teile sobib lefamuliin.

Te ei tohi võtta ühtegi järgmist ravimit koos lefamuliiniga:

- karbamasepiin, fenütoiin, primidoon (epilepsiaravimid)
- efavirens, ritonaviir (HIV-ravimid)
- harilik naistepuna, taimne depressiooni ja halba meeleolu parandav vahend
- bosentaan diltiaseem, amiodaroon, sotalool, kinidiin, prokaiinamiid (stenokardia, kõrge vererõhk või südamerütmihäired)
- rifampitsiin, klaritromütsiin, erütromütsiin (bakternakkuste vastased ravimid)
- flukonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool (seennakkuste ravimid)
- ketokonasool (Cushingi tõve ravim)
- repagliniid (diabeediravim)
- nefasodoon, amitrüptülliin või pimosiid (depressiooni või muude vaimuhaiguste ravimid)

Teie arstil võib olla vaja lefamuliini võtmise ajal mõne ravimi annust kohandada. Need ravimid on näiteks järgmised:

- alprasolaam, midasolaam, triasolaam või muud ravimid, mida nimetatakse bensodiasepiinideks (ärevuse ravim)
- alfentaniil (valu vaigistav opioid)
- vardenafiil (erektsoonihäire ravim)
- ibrutiniib (teatud vähivormide ravim)
- lovastatiin, rosuvastatiin või simvastatiin (vere kolesteroolisisalduse vähendamiseks)
- * metformiin (diabeediravim)
- * zolpideem (unetuse ravim)
- * etüünlöstradiool (kasutatakse rasestumisvastastes pillides)
- * verapamiil (kõrge vererõhu ravim)

Xenleta koos toidu ja joogiga

Xenletat tuleb võtta tühja kõhuga vähemalt üks tund enne või kaks tundi pärast sööki. Nii tuleb toimida, kuna toit ja mõned joogid võivad mõjutada ravimite toimeviisi.

Xenleta ravikuuri ajal ei tohi süüa greipi ega juua greibimahla, kuna sellel võib tekkida Xenletaga vastasmõju ja see võib suurendada kõrvaltoimeid.

Rasedus, imetamine

Teile ei tohi Xenletat manustada, kui olete rase või imetate. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Xenleta manustamine ei mõjuta autojuhtimise ega masinate käsitlemise võimet.

Xenleta sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ühe annuse kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Xenletat võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovituslik annus on üks 600 mg Xenleta tablett iga 12 tunni tagant 5 päeva vältel. Tabletid tuleb neelata tervelt koos veega.

Xenleta tablette võib võtta ka pärast ravi alustamist Xenleta intravenoosse tilkinfusiooniga. Xenleta tablettide võtmise päevade arv sõltub sellest, kui palju päevi toimus ravi intravenoosse infusiooniga.

Teie arst ütleb teile, kui kaua te peate Xenletat kasutama. Peate kindlasti ravikuuri lõpetama.

Kui te võtate Xenletat rohkem kui ette nähtud

Kui võtate kogemata liiga palju tablette, siis võtke ühendust oma arsti või apteekriga.

Kui te unustate Xenletat võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata. Jätkake ravikuuri järgmise annusega tavapärasel planeeritud ajal.

Kui lõpetate Xenleta võtmise

Läbige arsti poolt välja kirjutatud ravikuur täielikult ka juhul, kui teie enesetunne paraneb juba enne kuuri lõppu. Kui lõpetate tablettide manustamise liiga vara, võib infektsioon taastuda või teie seisund uuesti halveneda.

Kui te kuuri ei lõpeta või kui te ei manusta tablette õigeaegselt, võivad mõned bakterid teie organismi alles jääda ja muutuda antibiootikumide suhtes resistentseks. See võib põhjustada infektsiooni taastumise või antibiootikumid võivad infektsiooni taastumisel enam mitte toimida.

Teile muret tegeva kõrvaltoime tekkimisel pöörduge enne järgmise annuse võtmist kohe arsti poole.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- vere madal kaaliumisisaldus (hüpokaleemia), mis võib põhjustada lihaste nõrkust, tõmblusi või südame rütmihäireid
- magamiskäitumised (unetus)
- peavalu
- südamerütmi muutumine (tuvastatakse EKGga, millega jälgitakse südame elektrilist aktiivsust)
- kõhulahtisus
- iiveldus või oksendamine
- vere spetsiifiliste maksaensüümide sisalduse suurenemine (transaminaasid)

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st)

- kõhulahtisust põhjustav soolepõletik (koliit), mis on tingitud *Clostridioides difficile* 'ks (varem *Clostridium difficile*) nimetatava bakteritüübi tekitatud infektsioonist
- kurgu ja suu seennakkus (kandidiaas ehk *Candida* infektsioon)
- tupe ja häbeme seennakkus (kandidiaas ehk *Candida* infektsioon)
- vere punaliblede arvu vähenemine (aneemia), mis võib muuta naha kahvatuks ja põhjustada nõrkust ja hingamispuudulikkust
- vereliistakute (vere hüübimist soodustavad vererakud) arvu vähenemine, mis suurendab verejooksude ja verevalumite tekke riski
- ärevustunne
- peapööritus
- väsimus või unisus
- ebaregulaarne südame löögisagedus ehk rütm või südamepekslemine
- valu nina ja kurgu tagaosas
- kõhuvalu, valu kõhupiirkonnas või mao ümbruses
- kõhukinnisus
- seedehäired, mao happelisus (kõrvetised) või mao limaskesta põletik (gastriit)
- vere maksaensüümi sisalduse suurenemine (gammaglutamüüli transferaas ja aluseline fosfataas)
- vere lihasensüümi sisalduse suurenemine (kreatiini fosfokinaas)
- raskused urineerimisel või põie täielikult tühjendamisel (kusepeetus)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riiklikku teavitussüsteemi [V lisa](#) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Xenletat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril „kõlblik kuni“ järel. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Xenleta sisaldab

- Toimeaine on lefamuliin. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab lefamuliinatsetaati koguses, mis vastab 600 mg lefamuliinile.
- Teised koostisained on ränidioksiid (E551), naatriumkroskarmelloos (E468), magneesiumstearaat (E572), mannitool (E421), mikrokristalliline tselluloos (E460), povidoon K30, talk (E553b).

- Õhuke polümeerikate: indigokarmiinlakk (E132), makrogool, polüvinüülalkohol (E1203), talk, titaandioksiid (E171).
- Trükivärv: šellak (E904), must raudoksiid (E172), propüleenglükool.

Kuidas Xenleta välja näeb ja pakendi sisu

Xenleta 600 mg õhukese polümeerikattega tabletid on sinised ovaalsed tabletid, mille ühele küljele on musta värviga trükitud „LEF 600“.

Xenleta õhukese polümeerikattega tabletid on pakitud 10 tableti kaupa blistritesse.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Xenleta 150 mg infusioonilahuse kontsentraat ja lahusti lefamuliin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis on Xenleta ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Xenleta kasutamist
3. Kuidas teile Xenletat manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xenletat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis on Xenleta ja milleks seda kasutatakse

Xenleta on antibiootikum, mis sisaldab toimeainena lefamuliini. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse pleuromutilliinideks.

Lefamuliini toime avaldub teatud infektsioone põhjustavate bakterite hävitamise näol.

Xenletat kasutatakse kopsupõletikuks nimetatavate bakteriaalsete kopsuinfektsioonidega täiskasvanute ravimiseks, kui muud kopsupõletiku ravi ei peeta sobivaks.

2. Mida on vaja teada enne Xenleta kasutamist

Teile ei tohi manustada Xenletat

- kui olete lefamuliini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) **suhtes allergiline**
- kui olete **allergiline muude pleuromutilliini klassi kuuluvate ravimite suhtes**
- kui **võtate teatud ravimeid**, millel võib olla Xenletaga vastastikune mõju. Teatud ravimid võivad nimelt peatada Xenleta mõju või tekitada Xenletaga koos manustades kõrvaltoimeid. Vt näiteid allpool lõigus **Muud ravimid ja Xenleta**.
- Kui **võtate ravimeid**, mis võivad põhjustada EKGga tuvastatavaid muutusi südame elektrilises aktiivsuses (vt allpool lõik **Muud ravimid ja Xenleta**).). Seda seetõttu, et lefamuliin võib esile kutsuda seisundi, mida nimetatakse QT-intervalli pikenemiseks, st südame löögisagedust mõjutavat ebanormaalselt elektrilist aktiivsust.
- kui teil esineb vere **soolade tasakaaluhäireid** (eelkõige vere madal kaaliumi kontsentratsioon)
- kui teil on või on varem olnud **ebaregulaarne südamerütm või ebanormaalne EKG leid, mida nimetatakse QT-intervalli pikenemiseks**
- kui teie **südame löögisagedus on väga aeglane** (bradükardia)
- kui teie **süda ei tööta piisavalt hästi** (südamepuudulikkus)

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Xenleta manustamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega

- kui teil on **neerupuudulikkus** ja te vajate dialüüsi
- kui teil on tsirroos (**raske maksahaigus**).

Kui mõni ülalmainitud kehtib teie kohta või kui te ei ole selles kindel, siis pidage enne Xenleta võtmist nõu oma arstiga.

Kui teil tekib Xenleta manustamise ajal või pärast seda **raskekujuline kõhulahtisus**, rääkige sellest kohe arstile, sest teie ravi võib olla tarvis katkestada. Antibiootikumid võivad põhjustada teatud bakterite kasvu teie sisikonnas (sooltes), mis võib sisikonda kahjustada ka põhjustada raskekujulist kõhulahtisust.

Kui teie nahk muutub kollaseks (kollatõbi) või teie silmavalged tõmbuvad kollaseks (skleerade kollasus), rääkige arstiga, sest peate võib-olla Xenleta või teiste ravimite manustamise lõpetama.

Muud infektsioonid

On väike võimalus, et nakatute Xenleta-ravi käigus või pärast ravi mõnda teise bakteri põhjustatud infektsiooni. Teie arst jälgib teid põhjalikult mis tahes uute infektsioonide suhtes ning jätkab vajaduse korral muu raviga.

Lapsed ja noorukid

Xenletat **ei soovitata** kasutada laste ja alla 18-aastaste noorukite ravis.

Muud ravimid ja Xenleta

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kuna mõned neist võivad Xenletat mõjutada või Xenleta võib mõjutada teisi ravimeid. Alltoodud loeteludes tuuakse vaid mõned näited ravimitest, mida tuleks vältida lefamuliini manustamisel või mida tuleb manustada ettevaatlikult. Teie arst otsustab, kas teile sobib lefamuliin.

Te ei tohi võtta ühtegi järgmist ravimit koos lefamuliiniga:

- karbamasepiin, fenütoiin, primidoon (epilepsiaravimid)
- efavirens (HIV)
- harilik naistepuna, taimne depressiooni ja halba meeleolu parandav vahend
- bosentaan diltiaseem, amiodaroon, sotalool, kinidiin, prokaiinamiid (stenokardia, kõrge vererõhk või südamerütmihäired)
- rifampitsiin, klaritromütsiin, erütromütsiin (bakternakkuste vastased ravimid)
- flukonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool (seennakkuste ravimid)
- ketokonasool (Cushingi tõve korral)
- repagliniid (suhkurtõve korral)
- nefasodoon, amitrüptülliin või pimosiid (depressiooni või muude vaimuhaiguste korral)

Teie arstil võib olla vaja lefamuliini võtmise ajal mõne ravimi annust kohandada. Need ravimid on näiteks järgmised:

- * lovastatiin, rosuvastatiin või simvastatiin (vere kolesteroolisisalduse vähendamiseks)
- * metformiin (diabeediravim)
- * etinüülöstradiool (kasutatakse rasestumisvastastes pillides)

Rasedus, imetamine

Teile ei tohi Xenletat manustada, kui olete rase või imetate. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Xenleta manustamine ei mõjuta autojuhtimise ega masinate käsitlemise võimet.

Xenleta sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 1055 mg naatriumi (keedusoola peamine komponent) ühes annuses. See on võrdne 53%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatavast ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas teile Xenletat manustatakse

Xenletat manustab teile **arst või meditsiiniõde**.

Täiskasvanute soovituslik annus on 150 mg iga 12 tunni tagant. Seda manustatakse teile veeniinfusioonina (tilgutiga) 1 tunni jooksul.

Ravikuur kestab tavaliselt 7 päeva või kauem, kui arst seda soovib.

Teie arst võib vahetada Xenleta tilgutiga manustamise Xenleta tablettide vastu teie seitsmepäevase ravi (tilguti ja tablettidega) lõpetamiseks.

Kui teile manustatakse Xenletat rohkem kui ette nähtud

Xenletat manustab teile haiglas arst või meditsiiniõde. Seetõttu on ebatõenäoline, et teile manustatakse ravimit liiga palju. Öelge oma arstile või meditsiiniõdele, kui arvate, et teile võidi manustada Xenletat liiga palju.

Kui jätate Xenleta annuse vahele

Xenletat manustab teile haiglas arst või meditsiiniõde. Seetõttu on ebatõenäoline, et teil jääb annus vahele. Öelge oma arstile või meditsiiniõdele, kui arvate, et teie annus võis vahele jääda.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- vere madal kaaliumi kontsentratsioon (hüpokaleemia), mis võib põhjustada lihaste nõrkust, tõmbusi või südame rütmihäireid
- magamiskäitumus (unetus)
- peavalu
- kõhulahtisus
- halb enesetunne või iiveldus (oksendamine)
- vere spetsiifilise maksaensüümi sisalduse suurenemine (transaminaasid)
- süstekoha punetus, turse või valulikkus
- südamerütmi muutumine (tuvastatakse EKGga, millega jälgitakse südame elektrilist aktiivsust)

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st)

- kõhulahtisust põhjustav soolepõletik (koliit), mis on tingitud *Clostridioides difficile*'ks (varem *Clostridium difficile*) nimetatava bakteritüübi tekitatud infektsioonist
- kurgu ja suu seennakkus (kandidoos ehk Candida infektsioon)
- tupe ja häbeme seennakkus (kandidoos ehk Candida infektsioon)
- vere punaliblede arvu vähenemine (aneemia), mis võib muuta naha kahvatuks ja põhjustada nõrkust ja hingamispuudulikkust
- vere trombotsüütide (vere hüübimist soodustavad vererakud) arvu vähenemine, mis suurendab verejooksude ja verevalumite tekke riski
- ärevustunne
- peapööritus
- väsimus või unisus
- ebaregulaarne südame löögisagedus ehk rütm või südamepekslemine
- valu nina ja kurgu tagaosas
- kõhuvalu, valu kõhupiirkonnas või mao ümbruses
- kõhukinnisus
- seedehäired, maohappelisus (kõrvetised) või mao limaskesta põletik (gastriit)
- vere maksaensüümi sisalduse suurenemine (gammaglutamüül transferaas ja aluseline fosfataas)
- vere lihasensüümi sisalduse suurenemine (kreatiini fosfokinaas)
- raskused urineerimisel või põie täielikult tühjendamisel (kusepeetus)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riiklikku teavitussüsteemi [V lisa](#) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Xenletat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali sildil ja karbil „kõlblik kuni“ järel. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Kontsentraat Säilitada külmkapis (2 °C... 8 °C). Mitte lasta külmuda.

Lahusti Hoida maksimaalselt temperatuuril 25 °C. Mitte külmutada.

Pärast lahjendamist

Lahjendatud lahus püsib tõestatud toatemperatuuril stabiilsena 24 tundi ja temperatuuril 2...8 °C 48 tundi. Manustada kohe pärast lahjendamist. Kui ravimit kohe ei kasutata, on säilitusaeg ja kasutuseelsed tingimused kasutaja vastutusel, tavaliselt kuni 24 tundi temperatuuril 2...8 °C, v.a kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Lahjendatud lahus peab olema selge ja värvitu ja seda ei tohi kasutada, kui see sisaldab osakesi või kui lahus on hägune.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Xenleta sisaldab

- Toimeaine on lefamuliin. Üks viaal sisaldab lefamuliinatsetaati koguses, mis vastab 150 mg lefamuliinile.
- Teised kontsentraadi koostisained on naatriumkloriid ja süstevesi.
- Teised lahusti koostisained on sidrunhape (E330), trinaatriumtsitraatdihüdraat (E331), naatriumkloriid ja süstevesi.

Kuidas Xenleta välja näeb ja pakendi sisu

Xenleta on infusioonilahuse kontsentraat.

Kontsentraat on selge värvitu lahus klaasviaalis, mis on suletud kummist korgiga ja eemaldatava kattega.

Lahusti on läbipaistev värvitu lahus polüpropüleenist infusioonikotis.

Xenleta on müügil pakis, milles on 2 viaali, millest kumbki sisaldab 15 ml kontsentraati, ja 2 infusioonikotti, millest kumbki sisaldab 250 ml lahustit.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

Nabriva Therapeutics Ireland DAC
Alexandra House, Office 225/227
The Sweepstakes,

Ballsbridge
Dublin 4
D04 C7H2
Iiri Vabariik

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Juhised enne manustamist lahjendamiseks

Enne manustamist tuleb parenteraalselt (intravenoosselt) manustatavaid ravimipreparaate visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja värvusemuutuse suhtes. Lahjendada tohib ainult selgeid, värvituid ja nähtavate osakesteta lahuseid.

Kuidas Xenleta manustamiseks ette valmistada

Üldised ettevaatusmeetmed

Iga viaal ja infusioonikott on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Lahuse valmistamisel ja manustamisel tuleb kasutada standardseid aseptilisi meetodeid.

Lahjendamise ja infusiooni juhised

Xenleta kontsentratsioon tuleb segada lahustikotti, milles on 250 ml soolveega puhverdatud 10 mM tsitraadi lahust, ja manustada infusiooni teel.

1. Eraldage kontsentratsioonivialist aseptiliselt 15 ml Xenletat.
2. Lisage kontsentratsioon lahustikotti, milles on 250 ml 0,9% naatriumkloriidiga puhverdatud 10 mM tsitraadi lahust.
3. Visake kontsentratsioonivialist jäänud kasutamata kontsentratsioon ära. Kontsentratsioonivial ja lahustilahuse kott on mõeldud ühekordseks kasutamiseks.
4. Lahjendatud lahus peab olema selge ja värvitu. Enne manustamist tuleb parenteraalselt manustatavat ravimipreparaati visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja värvusemuutuse suhtes, kui lahus ja mahuti seda võimaldavad.
5. Manustage 60 minuti jooksul otsese intravenoosse infusioonina või kasutades Y-tüüpi intravenoosset infusioonikomplekti, mis võib olla juba paigaldatud. Vältige kiiret või boolusinfusiooni.
6. Manustada ainult intravenoosse infusioonina.

Manustamiskõlblikkus muutunud Xenleta sobivust teiste intravenoossete ravimipreparaatide, lisandite või ainetega peale 0,9% naatriumkloriidi intravenoosse infusioonilahusega puhverdatud 10 mM tsitraadi ja 0,9% naatriumkloriidi intravenoosse infusioonilahuse ei ole tuvastatud. Kui sama intravenoosset kanüüli kasutatakse ka teiste ravimipreparaatide manustamiseks peale Xenleta, tuleb kanüüli iga kord enne ja pärast Xenleta manustamist 0,9% naatriumkloriidi intravenoosse infusioonilahusega loputada.

Hävitamine

Kasutamata ravimipreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.