`

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Xenleta 600 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom-obložena tableta sadrži 600 mg lefamulina u obliku lefamulinacetata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.
Plava, ovalna, filmom obložena tableta, (duljine 19,8 mm i širine 9,7 mm), s oznakom „LEF 600" otisnutom crnom bojom na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Xenleta je indicirana za liječenje izvanbolnički stečene pneumonije (engl. *community-acquired pneumonia*, CAP) u odraslih kada primjena antibakterijskih lijekova koji se uobičajeno preporučuju za inicijalno liječenje CAP-a nije prikladna ili kada je takvo liječenje bilo neuspješno (vidjeti dio 5.1).

Potrebno je razmotriti službene smjernice o prikladnoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučeno doziranje lijeka lefamulina opisano je u tablici 1.
Ovisno o kliničkom stanju bolesnika, cjelokupno liječenje lefamulinom može biti provedeno primjenom peroralne formulacije. Bolesnici koji započinju liječenje intravenskim putem (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Xenleta otopinu za infuziju) mogu prijeći na peroralnu terapiju tabletama kada je to klinički indicirano.

Tablica 1.: Doziranje lijeka Xenleta

Doziranje	Trajanje liječenja
Samo peroralni lefamulin: Jedna tableta od 600 mg lijeka Xenleta peroralno svakih 12 sati	5 dana
Intravenski lefamulin uz mogućnost prelaska na peroralni lefamulin: 150 mg Xenleta otopine za infuziju svakih 12 sati intravenskom infuzijom u trajanju od 60 minuta uz mogućnost prelaska na Xenleta tablete od 600 mg koje se uzimaju peroralno svakih 12 sati	Ukupno liječenje u trajanju od 7 dana intravenski ili kombinirano intravenskim i peroralnim putem

Posebne populacije

Starije osobe
Nije potrebna prilagodba doze za starije osobe (vidjeti dio 5.2.).

Oštećenje bubrežne funkcije
Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, uključujući one koji primaju hemodijalizu (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Oštećenje jetrene funkcije
Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost lefamulina u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Peroralno
Tablete je potrebno progutati cijele s vodom. Lijek Xenleta potrebno je uzimati na prazan želudac, najmanje 1 sat prije ili 2 sata nakon obroka (vidjeti dio 5.2.).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Preosjetljivost na bilo koji lijek iz skupine pleuromutilina.

Istodobna primjena s umjerenim ili jakim induktorima CYP3A (npr. efavirenz, fenitoin, rifampicin) ili s jakim inhibitorima CYP3A (npr. klaritromicin, itrakonazol, ritonavir) (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena sa supstratima CYP3A (npr. antipsihotici, eritromicin, triciklički antidepresivi) koji produžuju QT interval (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s lijekovima koji produžuju QT interval kao što su antiaritmici skupine IA (npr. kinidin, prokainamid) ili antiaritmici skupine III (npr. amiodaron, sotalol) (vidjeti dio 4.5.).

Poznato postojanje produženog QT intervala.

Poremećaji elektrolita, posebno neliječena hipokalijemija.

Klinički relevantna bradikardija, nestabilno kongestivno zatajenje srca ili anamneza simptomatskih ventrikularnih aritmija.

Istodobna primjena s osjetljivim supstratima CYP2C8 (npr. repaglinid) (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Produženje QTc intervala i potencijalna klinička stanja povezana s produženjem QTc intervala

Promjene u srčanoj elektrofiziologiji uočene su u nekliničkim i kliničkim ispitivanjima lefamulina. U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s izvanbolnički stečenom pneumonijom, srednja vrijednost promjene za QTcF do 3. - 4. dana u odnosu na početnu vrijednost iznosila je 11,4 ms. Nakon početka liječenja primijećeni su porasti vrijednosti QTcF >30 ms u 17,9 % bolesnika odnosno >60 ms u 1,7 % bolesnika, i bili su učestaliji nakon intravenske primjene lefamulina u usporedbi s peroralnom primjenom.

Lefamulin je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika sa zatajenjem bubrega kojima je potrebna dijaliza jer poremećaji metabolizma povezani sa zatajenjem bubrega mogu dovesti do produženja QT intervala.

Lefamulin je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagom, umjerenom ili teškom cirozom jer metabolički poremećaji povezani s hepatičkom insuficijencijom mogu dovesti do produženja QT intervala.

Proljev uzrokovan bakterijom *Clostridioides difficile* (prethodno poznata kao *Clostridium difficile*)

Kod primjene lefamulina zabilježen je proljev uzrokovan bakterijom *C. difficile* (engl. C. difficile associated diarrhoea, CDAD), a očitovao se u rasponu od blagog proljeva do fatalnog kolitisa. Kod svih bolesnika s proljevom tijekom ili po završetku primjene lefamulina, mora se uzeti u obzir mogućnost CDAD-a (vidjeti dio 4.8). Potrebna je pažljiva anamneza jer je zabilježeno da se CDAD pojavljuje i dva mjeseca nakon primjene antibakterijskih lijekova.

Ako se na CDAD sumnja ili je potvrđen, možda će biti potrebno prekinuti primjenu antibakterijskih lijekova kojima se ne liječi *C. difficile*. Potrebno je razmotriti primjenu odgovarajućih potpornih mjera zajedno s primjenom prikladnog lijeka za *Clostridioides difficile*.

Neosjetljivi mikroorganizmi

Produljena primjena može rezultirati prekomjernim rastom neosjetljivih organizama, zbog čega će biti potreban prekid liječenja ili druge odgovarajuće mjere.

Učinak na jetrene transaminaze

Preporučuje se praćenje jetrenih transaminaza (ALT; AST) tijekom liječenja, posebno kod bolesnika čije su transaminaze povišene prije početka liječenja (vidjeti dio 4.8.).

Oštećenje jetrene funkcije

Bolesnici s umjerenim (Child-Pugh B) ili teškim (Child-Pugh C) oštećenjem jetre imaju smanjeno vezanje lefamulina na proteine u usporedbi sa zdravim ispitanicima ili ispitanicima s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh A). Liječenje bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre treba započeti tek nakon temeljite procjene omjera koristi i rizika, zbog mogućih nuspojava povezanih s višom koncentracijom slobodnog lefamulina, uključujući produženje QTcF intervala. Potrebno je pažljivo nadzirati bolesnike tijekom liječenja.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Kontraindicirana je istodobna primjena lefamulina s drugim lijekovima koji produžuju QT interval (vidjeti dio 4.3.).

Farmakokinetičke interakcije

Učinci drugih lijekova na lefamulin

Primjena s umjerenim i jakim CYP3A/P-gp induktorima
Lijekovi koji su umjereni ili jaki induktori CYP3A (npr. rifampicin, gospina trava [*Hypericum perforatum*], karbamazepin, fenitoin, bosentan, efavirenz, primidon) mogu značajno umanjiti koncentraciju lefamulina u plazmi i dovesti do smanjenog terapijskog učinka lefamulina. Kontraindicirana je istodobna primjena takvih lijekova s lefamulinom (vidjeti dio 4.3.).

Primjena s jakim CYP3A/P-gp inhibitorima
Lijekovi koji su jaki CYP3A i P-gp inhibitori (npr. klaritromicin, diltiazem, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, posakonazol, terapijski režimi sa ritonavirom, vorikonazol) mogu promijeniti apsorpciju lefamulina i tako povećati koncentracije lefamulina u plazmi. Kontraindicirana je istodobna primjena takvih lijekova ili soka od grejpfruta s lefamulinom (vidjeti dio 4.3.).

Potencijalni učinak lefamulina na druge lijekove

Lefamulin je umjereni inhibitor CYP3A, ali nema indukcijski potencijal.

Istodobna primjena peroralnog lefamulina s lijekovima koji se metabboliziraju putem CYP3A, poput alprazolama, alfentanila, ibrutiniba, lovastatina, simvastatina, triazolama, vardenafila i verapamila, može rezultirati povećanom koncentracijom tih lijekova u plazmi (vidjeti tablicu 2.).

Istodobna primjena lefamulina s lijekovima koji se metabboliziraju putem CYP2C8 (npr. repaglinid), može rezultirati povećanom koncentracijom tih lijekova u plazmi. Istodobna primjena s osjetljivim supstratima CYP2C8 je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3. i tablicu 2.).

U kliničkom ispitivanju interakcije između lijekova nije zapažena nikakva klinički relevantna interakcija kad je lefamulin primijenjen istodobno sa P-gp supstratom digoksinom. Nisu provedena klinička ispitivanja interakcija lefamulina i supstrata drugih prijenosnika. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da lefamulin djeluje kao inhibitor prijenosnika OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OCT1 i MATE1. Stoga se preporuča oprez kod istodobne primjene lefamulina s osjetljivim supstratima tih prijenosnika, posebno supstrata s uskim terapijskim rasponom.

U tablici 2. navedeni su učinci na koncentraciju lefamulina u plazmi i na istodobno primijenjene lijekove izraženo kao omjer srednjih vrijednosti dobivenih metodom najmanjih kvadrata (interval pouzdanosti od 90 %). Smjer strelice označava smjer promjene izloženosti (C_{max} i AUC), pri čemu ↑ označava porast veći od 25 %, ↓ označava pad veći od 25 %, a ↔ označava da nema promjene (promjena je jednaka ili manja od 25 %-tnog smanjenja ili porasta). Tablica u nastavku nije sveobuhvatna.

Tablica 2.: Interakcije i preporuke za doziranje lijeka Xenleta za peroralnu primjenu kod istodobne primjene s drugim lijekovima

Lijek prema terapijskim područjima / mogući mehanizam interakcije	Učinak na razine lijekova	C_{max}	AUC	Klinički komentari
ANTIARITMICI				
digoksin jednokratna doza od 0,5 mg (inhibicija P-glikoproteina)	— digoksin	1,05 (0,88 – 1,26)	1,11 (0,98 – 1,27)	Nije potrebna prilagodba doze.
ANTIDEPRESIVI				
fluvoksamin* 100 mg dva puta dnevno (Blaga inhibicija CYP3A)	Nije ispitivano očekivano ↔ lefamulin			Nije potrebna prilagodba doze.
ANTIDIJABETICI				
metformin	Nije ispitivano			Preporučuje se oprez. Istodobna primjena s

Lijek prema terapijskim područjima / mogući mehanizam interakcije	Učinak na razine lijekova	C_{max}	AUC	Klinički komentari
jednokratna doza od 1000 mg (inhibicija MATE, OCT1, OCT2)				lefamulinom može dovesti do veće izloženosti metforminu. Bolesnike je potrebno pratiti.
repaglinid* jednokratna doza 0,25 mg (inhibicija CYP3A4, CYP2C8)	Nije ispitivano očekivano↑ repaglinida			Istodobna primjena s lefamulinom može dovesti do veće izloženosti repaglinidu i kontraindicirana je (vidjeti dio 4.3.).
ANTIFUNGICI				
ketokonazol 200 mg dva puta dnevno (Jaka inhibicija CYP3A4)	↑ lefamulina	1,58 (1,38 – 1,81)	2,65 (2,43 – 2,90)	Istodobna primjena s jakim inhibitorima CYP3A, poput ketonazola, može dovesti do veće izloženosti lefamulinu i kontraindicirana je (vidjeti dio 4.3.).
flukonazol* 1. dan 400 mg + 200 mg jednom dnevno (Umjerena inhibicija CYP3A)	Nije ispitivano očekivano ↑ lefamulina			Kontraindicirana je istodobna primjena lijekova koji produžuju QT interval (vidjeti dio 4.3.).
ANTIMIKOBAKTERIJSKI LIJEKOVI				
rifampicin 600 mg jednom dnevno (Jaka indukcija CYP3A)	↓ lefamulin	0,43 (0,37 – 0,50)	0,28 (0,25 – 0,31)	Istodobna primjena jakih induktora CYP3A može rezultirati smanjenim terapijskim učinkom lefamulina i kontraindicirana je (vidjeti dio 4.3.).
LIJEKOVI KOJI SADRŽE ETINILESTRADIOL				
etinilestradiol* (EE) 35 µg jednom dnevno (inhibicija CYP3A4)	Nije ispitivano			Primjenjivati uz oprez. (vidjeti dio 4.6.).
ANTIVIRUSNI LIJEKOVI PROTIV HIV-a				
efavirenz * 600 mg jednom dnevno (Umjerena indukcija CYP3A4)	Nije ispitivano očekivano ↓ lefamulina			Istodobna primjena umjerenih induktora CYP3A može rezultirati smanjenim terapijskim učinkom lefamulina i kontraindicirana je (vidjeti dio 4.3.).
ANTAGONIST BENZODIAZEPINSKOG RECEPTORA BZ1				

Lijek prema terapijskim područjima / mogući mehanizam interakcije	Učinak na razine lijekova	C_{max}	AUC	Klinički komentari
zolpidem* jednokratna doza od 10 mg (inhibicija CYP3A4)	Nije ispitivano očekivano ↑ zolpidem			Pratiti nuspojave tijekom istodobne primjene s lefamulinom. Razmotriti prilagodbu doziranja zolpidema[#].
SUPRESORI/NEUTRALIZATORI ŽELUČANE KISELINE				
omeprazol	Nije ispitivano Očekivano: ↔ lefamulin			Nije potrebna prilagodba doze.
BILJNI LIJEKOVI				
Gospina trava (Jaka indukcija CYP3A4)	Nema ispitivanja očekivano: ↓ lefamulina			Istodobna primjena jakih induktora CYP3A može rezultirati smanjenim terapijskim učinkom lefamulina i kontraindicirana je (vidjeti dio 4.3.).
INHIBITORI HMG-CoA REDUKTAZE				
rosuvastatin jednokratna doza od 20 mg atorvastatin, lovastatin, pravastatin (inhibicija CYP3A, BCRP, OATP1)	Nije ispitivano			Primjenjivati uz oprez.
SEDATIVI				
midazolam jednokratna peroralna doza od 2 mg (inhibicija CYP3A4)	— midazolam	2,03 (1,84 – 2,23)	3,07 (2,75 – 3,43)	Preporučuje se oprez kod istodobne primjene s peroralnim lefamulinom. Razmotriti prilagodbu doziranja midazolama[#].

*Na temelju ispitivanja interakcija *in vitro*, razvijen je fiziološki utemeljen farmakokinetički model i upotrijebljen za predviđanje.
[#]Pogledati odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju tijekom terapije lijekom Xenleta. Žene koje kontracepciju uzimaju peroralno, trebale bi dodatno koristiti mehaničku metodu kontracepcije.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lefamulina u trudnica.
Ispitivanja provedena na životinjama pokazala su povećanu incidenciju mrtvorođenosti (vidjeti dio 5.3).
Ispitivanja na životinjama nedostatna su za donošenje zaključaka o utjecaju na embrio-fetalni razvoj (vidjeti dio 5.3).
Xenleta se ne preporučuje tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se lefamulin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko.
Dostupni farmakokinetički podatci pokazali su da se u životinja lefamulin/metaboliti izlučuju u mlijeko (vidjeti dio 5.3).
Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.
Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Xenleta.

Plodnost

Nisu proučavani učinci lefamulina na plodnost u ljudi.
Lefamulin nije uzrokovao smanjenje plodnosti ili reproduktivne sposobnosti u štakora (vidjeti dio 5.3.).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Xenleta ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave su proljev (7 %), mučnina (4 %), povraćanje (2 %), povišenje jetrenih enzima (2 %), glavobolja (1 %), hipokalijemija (1 %) i nesanica (1 %).

Gastrointestinalni poremećaji bili su uglavnom povezani s peroralnom formulacijom lefamulina i doveli su do prekida liječenja u <1 % slučajeva.

Najčešće zabilježena ozbiljna nuspojava je atrijska fibrilacija (<1 %).

Tablični popis nuspojava

Na temelju objedinjenih podataka iz ispitivanja faze 3. za intravenske i peroralne formulacije, sljedeće se nuspojave povezuju s lefamulinom. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i prema učestalosti. Učestalost se određuje kako slijedi: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1 000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1 000), vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 3.: Učestalost nuspojava prema klasifikaciji organskih sustava na temelju kliničkih ispitivanja

Klasifikacija organskih sustava	**često**	**manje često**
infekcije i infestacije		kolitis uzrokovan bakterijom *Clostridioides difficile* orofaringealna kandidijaza vulvovaginalna mikoza
poremećaji krvi i limfnog sustava		anemija trombocitopenija
poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalijemija	
psihijatrijski poremećaji	nesanica	anksioznost
poremećaji živčanog sustava	glavobolja	omaglica somnolencija
srčani poremećaji	produženi QT interval na elektrokardiogramu	atrijalna fibrilacija palpitacije

poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		orofaringealna bol
poremećaji probavnog sustava	proljev mučnina povraćanje	bol u abdomenu bol u gornjem dijelu abdomena konstipacija dispepsija epigastrična nelagoda gastritis erozivni gastritis
poremećaji jetre i žuči	povišena razina alanin aminotransferaze* povišena razina aspartat aminotransferaze*	povišena razina alkalne fosfataze povišena razina gama-glutamiltransferaze
poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		urinarna retencija
pretrage		povišena razina kreatin fosfokinaze

* U ispitivanjima faze 3. (objedinjeni podatci za intravenske i peroralne formulacije), nakon početka liječenja vrijednosti alanin aminotransferaze >3x i >5x GGN (gornja granica normale) pojavile su se kod 5 % i 2 % bolesnika na terapiji lijekom Xenleta u usporedbi s 5 % i 1 % bolesnika koji se liječe moksifloksacinom. Nakon početka liječenja vrijednosti aspartat aminotransferaze >3x i >5x GGN pojavile su se kod 4 % i 1 % bolesnika na terapiji lijekom Xenleta u usporedbi s 2 % i 1 % bolesnika koji se liječe moksifloksacinom. Oni na koje se to odnosi, nisu imali simptome, a vrijednosti kliničkih laboratorijskih nalaza, koje su bile reverzibilne, svoj su vrhunac dosegle u prvom tjednu doziranja lijeka Xenleta. Nijedan bolesnik na terapiji lijekom Xenleta nije ispunio kriterije Hyevog zakona.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Najveće jednokratne doze lefamulina primijenjene u kliničkim ispitivanjima bile su 750 mg peroralnim putem kod zdravih ispitanika te nisu bile povezane ni s kakvim ozbiljnim nuspojavama. QT interval može se povećati s povećanjem izloženosti lefamulinu. Liječenje predoziranja lefamulinom treba se sastojati od promatranja i općih potpornih mjera. Hemodijaliza neće značajno ukloniti lefamulin iz sistemske cirkulacije.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antibakterijski lijekovi za sistemsku primjenu, drugi antibakterijski lijekovi, ATK oznaka: J01XX12.

Mehanizam djelovanja

Lefamulin je antibakterijski lijek iz skupine pleuromutilina. Inhibira sintezu bakterijskog proteina interakcijom s A- i P- mjestima peptidil-transferaznog centra (PTC) u središnjem dijelu domene V u 23S rRNA dijelu 50S ribosomske podjedinice, sprječavajući pravilno pozicioniranje tRNA.

Rezistencija

Rezistencija na lefamulin kod inače osjetljivih vrsta može biti posljedica mehanizama koji uključuju specifičnu zaštitu ili modifikaciju ciljnog mjesta na bakterijskom ribosomu pomoću ABC-F proteina poput *vga* (A, B, E), Cfr metil-transferaze ili pomoću mutacija ribosomskih proteina L3 i L4 ili u domeni V ribosomske RNA 23S.

Cfr općenito dovodi do križne otpornosti s oksazolidinonima, linkozamidima, fenikolima i streptograminima skupine A. ABC-F proteini mogu dovesti do križne rezistencije s linkozamidima i streptograminima skupine A.

Organizmi otporni na druge antibakterijske lijekove iz skupine pleuromutilina općenito su križno rezistentni na lefamulin.

Na aktivnost lefamulina ne utječu mehanizmi koji dovode do rezistencije na beta-laktame, makrolide, kinolone, tetracikline, inhibitore folatnog puta, mupirocin i glikopeptide.

Inherentna otpornost na lefamulin javlja se kod bakterija *Enterobacterales* (npr. *Klebsiella pneumoniae*) i nefermentirajućih gram-negativnih aeroba (npr. *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii*).

Antibakterijska aktivnost kod kombinacije s drugim antibakterijskim lijekovima

Ispitivanja *in vitro* nisu pokazala antagonizam između lefamulina i amikacina, azitromicina, aztreonama, ceftriaksona, levofloksacina, linezolida, meropenema, penicilina, tigeciklina, trimetoprima/sulfametoksazola i vankomicina.

Kriteriji za interpretaciju ispitivanja osjetljivosti

Granične vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) koje je utvrdio Europski odbor za testiranje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (engl. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) koje se preporučuju za interpretacijske kriterije:

Organizam	**Minimalne inhibitorne koncentracije (mg/L)**	
	Osjetljiv (≤S)	**Otporan (>R)**
Streptococcus pneumoniae	0,5	0,5
Staphylococcus aureus	0,25	0,25

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Antimikrobna aktivnost lefamulina protiv *S. pneumoniae* i *S. aureus* najbolje je korelirala s omjerom površine ispod krivulje koncentracije i vremena slobodnog lijeka tijekom 24 sata i minimalne inhibitorne koncentracije (omjer 24h AUC/MIK).

Klinička djelotvornost protiv određenih patogena

Djelotvornost je dokazana u kliničkim ispitivanjima protiv patogena osjetljivih na lefamulin *in vitro*, navedenim za svaku od indikacija:

Izvanbolnički stečena pneumonija

- Gram-pozitivne bakterije:
  - *Streptococcus pneumoniae*
  - *Staphylococcus aureus*
- Gram-negativne bakterije:
  - *Haemophilus influenzae*
  - *Legionella pneumophila*

- Ostale bakterije:
  - *Mycoplasma pneumoniae*
  - *Chlamydophila pneumoniae*

Klinička djelotvornost nije utvrđena za sljedeće patogene koji su relevantni za odobrene indikacije, iako ispitivanja *in vitro* sugeriraju da bi bili osjetljivi na lefamulin u odsustvu stečenih mehanizama rezistencije:

- Gram-negativne bakterije:
  - *Haemophilus parainfluenzae*
  - *Moraxella catarrhalis*

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Xenleta u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju izvanbolnički stečene pneumonije (vidjeti dio 4.2. za informacije o primjeni u pedijatrijskoj populaciji).

Podatci iz kliničkih ispitivanja

U *post-hoc* analizi podskupine iz dva ispitivanja faze 3. u bolesnika s izvanbolnički stečenom pneumonijom, stope kliničkog izlječenja u vrijeme kontrolnog pregleda po završetku terapije u bolesnika s pozitivnim nalazom nečeg od sljedećeg: nalazom kulture sputuma, pozitivnim nalazom kulture krvi ili pozitivnim testom na antigen *S. pneumoniae* u urinu bile su niže u bolesnika liječenih lefamulinom u usporedbi s bolesnicima liječenima moksifloksacinom. Kod terapije koja je započela intravenski stope izlječenja bile su 28/36 [77,8 %; (uz intervale pouzdanosti od 95 % (CI) 60,8 % do 89,9 %)] za lefamulin u odnosu na 26/31 [83,9 %; (95 %-tni CI 66,3 % do 94,6 %)] za moksifloksacin. Kod terapije koja je započela peroralno stope izlječenja bile su 19/25 (76 %; 95 % CI 55,9 % do 90,6 %) u odnosu na 30/32 (93,8 %; 95 % CI 79,2 % do 99,2 %).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene tablete od 600 mg s trenutnim oslobađanjem, peroralna bioraspoloživost lefamulina u uvjetima natašte bila je 25,8 %. Izloženost lijeku prvog dana (AUC_{0-12h}) bila je jednaka izloženosti dobivenoj lefamulinom od 150 mg uz intravensku primjenu.

Istovremena primjena visokokaloričnog doručka s visokim udjelom masti s jednokratnom peroralnom dozom od 600 mg lefamulina (tableta s trenutnim oslobađanjem) rezultirala je neznatno smanjenom apsolutnom bioraspoloživošću (21,0 %).

Distribucija

Lefamulin je umjereno do visoko vezan na proteine plazme (alfa-1 kiseli glikoprotein > humani serumski albumin) u rasponu od 88-97 % pri koncentraciji od 1 µg/ml, 83-94 % pri 3 µg/ml i 73-86 % pri 10 µg/ml (ovisno o testu), pokazujući saturabilno, nelinearno vezivanje između 1 µg/ml i 10 µg/ml. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (Vss) iznosi približno 2,5 L/kg. Brza distribucija lefamulina u kožu i meko tkivo prikazana je mikrodijalizom, a u tekućinu koja prekriva respiratorni epitel (engl. epithelial lining fluid, ELF) primjenom bronholalveolarne lavaže.

Biotransformacija

U plazmi se između 24 i 42 % lefamulina metabolizira prvenstveno reakcijama faze I putem CYP3A, što dovodi uglavnom do hidroksiliranih metabolita lišenih antibakterijskih svojstava, od kojih je najznačajniji glavni metabolit BC-8041 (2R-hidroksi lefamulin). BC-8041 jedini je metabolit u plazmi koji čini >10 % (13,6 % do 17,3 %) ukupnog materijala povezanog s lijekom nakon peroralnog doziranja, dok nijedan metabolit nakon intravenskog doziranja nije prelazio 10 % (≤6,7 %).

Eliminacija

Eliminacija je bila višefazna, a terminalni $t_{1/2}$ varirao je od 9 do 10 sati nakon jednokratne peroralne ili intravenske primjene. Sveukupno, lefamulin je primarno eliminiran nebubrežnim putem. Između 9,6 % – 14,1 % intravenske doze lefamulina izlučeno je kao nepromijenjeni lijek u urinu. Ukupni tjelesni klirens i bubrežni klirens nakon 150 mg intravenske infuzije iznosilo je otprilike 20 l/h, odnosno 1,6 l/h.

Posebne populacije

Nisu primijećene klinički značajne razlike u farmakokinetici lefamulina na temelju spola, rase ili težine.

Starije osobe
U bolesnika s CAP-om postojao je trend povećanja izloženosti lefamulinu s povećanjem dobi, s porastom AUC_{0-24} za ~50 % u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika u dobi ≥85 godina u usporedbi s bolesnicima u dobi <65 godina.

Oštećenje bubrežne funkcije
Provedeno je ispitivanje usporedbe farmakokinetike lefamulina nakon intravenske primjene 150 mg kod 8 ispitanika s teškim oštećenjem bubrega i 7 uparenih zdravih kontrolnih ispitanika. Još 8 ispitanika na hemodijalizi primili su 150 mg lefamulina intravenski neposredno prije dijalize na dan kad imaju dijalizu i na dan kad nemaju dijalizu. AUC, C_{max} i CL lefamulina i njegovog glavnog metabolita bili su usporedivi među ispitanicima s teškim oštećenjem bubrega i sa uparenim zdravim ispitanicima, te kod ispitanika na hemodijalizi, bilo na dan dijalize ili na dan bez dijalize. Lefamulin i njegov glavni metabolit nisu se mogli dijalizirati. Oštećenje funkcije bubrega nije utjecalo na eliminaciju lefamulina.

Oštećenje jetrene funkcije
Provedeno je ispitivanje usporedbe farmakokinetike lefamulina nakon intravenske primjene 150 mg kod 8 ispitanika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh B), 8 ispitanika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh C) i 11 uparenih zdravih kontrolnih ispitanika. Nisu primijećene klinički značajne promjene ukupnog AUC, C_{max} i CL lefamulina i njegovog glavnog metabolita među ispitanicima s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre i uparenim zdravim ispitanicima. Oštećenje jetrene funkcije nije značajno utjecalo na eliminaciju lefamulina. Vezivanje na proteine plazme smanjivalo se s povećanjem oštećenja jetre.

5.3 Neklinički podatci o sigurnosti primjene

Neklinički podatci ne upućuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Kod štakora nije bilo učinaka na plodnost mužjaka ili ženki, za koje bi se smatralo da su povezani s lefamulinom. Lefamulin/metaboliti se u štakora izlučuju se u mlijeko ženki. Maksimalne koncentracije radioaktivnosti u plazmi i mlijeku bile su 3,29 odnosno 10,7 µg ekvivalenata/g, nakon jednokratne doze od 30 mg/kg radioaktivno obilježenog lefamulina. Lefamulin/metaboliti prošli su kroz placentu kod skotnih ženki štakora. U plazmi mladunčadi štakora koja siše, izloženost lefamulinu dokazana je na 4. postnatalni dan u samo 1 od 3 legla ženki koje su dobile lefamulin, u svakoj od skupina sa srednjim i visokim dozama. Nijedna ispitivana stavka nije kvantificirana u plazmi mladunčadi štakora na 20. postnatalni dan.

Nuspojave zapažene u životinja pri razinama izloženosti sličnima razinama izloženosti u ljudi i s mogućim značajem za kliničku primjenu, bile su sljedeće:

U ispitivanju embrio-fetalnog razvoja štakora pri uzimanju lefamulina tijekom organogeneze (GD 6-17) bilo je 1, 0, 2 i 1 nepravilno oblikovanih fetusa u skupini s kontrolnim, niskim, srednjim i visokim režimom doziranja. Nalazi uključuju malformacije (rascjep nepca, kratka donja čeljust, malformacije kralježaka i rebara te cista u području vrata) pri srednjem i visokim dozama, ali povezanost s

liječenjem nije jasno utvrđena. Smanjeno ili nikakvo okoštavanje u određenom broju skeletnih elemenata u svim liječenim skupinama može upućivati na kašnjenje u razvoju povezano s liječenjem pri svakoj od procjenjivanih doza.

U ispitivanju embrio-fetalnog razvoja kunića pri uzimanju lefamulina tijekom organogeneze (GD 6-18), mali broj živih fetusa u uterusu u liječenim skupinama ograničio je tumačenje ispitivanja. Dodatni nalazi u skupini s visokim dozama uključuju smanjenu tjelesnu težinu ploda i smanjeno ili nikakvo okoštavanje skeletnih elemenata, što može upućivati na kašnjenje u razvoju.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja, indeks živorođenosti štakora smanjen je (87,4 %) u skupini s visokim dozama. U nedostatku sličnih nalaza pri istoj dozi u ispitivanju embrio-fetalnog razvoja štakora, mrtvorođenost se smatra učinkom iz kasne faze gestacije ili učinkom nastalim kod porođaja.

Dokazi regenerativne anemije ovisne o dozi u obiju vrsta upućuju na to da je lefamulin bio potencijalno hemolitičan pri koncentracijama većim od koncentracije infuzijske otopine koja će se koristiti klinički. Ovaj učinak nije bio vidljiv iz procjene kompatibilnosti krvi *in vitro* pomoću ljudske krvi u koncentraciji od 0,6 mg/ml.

6. FARMACEUTSKI PODATCI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

manitol (E421)
povidon
mikrokristalična celuloza (E460)
karmelozanatrij (E468)
talk
silicijev dioksid
magnezijev stearat

Film ovojnica

poli(vinilni alkohol) (djelomično hidroliziran) (E1203)
titanijev dioksid
makrogol
talk
Indigo carmine aluminum lake (E132)

Tinta za označavanje

šelak
crni željezov oksid (E172)
propilenglikol

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PE/PCTFE/Alu blister koji sadrži 10 filmom obloženih tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1457/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. srpnja 2020.
Datum posljednjeg odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

1. NAZIV LIJEKA

Xenleta 150 mg koncentrat i otapalo za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica od 15 ml koncentrata sadrži 150 mg lefamulina u obliku lefamulinacetata, koji treba razrijediti do konačne koncentracije od 0,6 mg/ml.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 1,055 mg natrija po dozi.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat i otapalo za otopinu za infuziju

Koncentrat je bezbojna otopina.
Otapalo je bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Xenleta indiciran je za liječenje izvanbolnički stečene pneumonije (engl. *community-acquired pneumonia*, CAP) u odraslih kada primjena antibakterijskih lijekova koji se uobičajeno preporučuju za inicijalno liječenje CAP-a nije prikladna ili kada je takvo liječenje bilo neuspješno (vidjeti dio 5.1).

Potrebno je razmotriti službene smjernice o prikladnoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučeno doziranje lijeka Xenleta opisano je u tablici 1.
Ovisno o kliničkom stanju bolesnika, cjelokupno liječenje lefamulinom može biti provedeno primjenom intravenske formulacije. Bolesnici koji započinju liječenje intravenskim putem, mogu prijeći na peroralnu terapiju tabletama kada je to klinički indicirano (vidjeti sažetak opisa svojstava za lijek Xenleta 600 mg tablete).

Tablica 1.: Doziranje lijeka Xenleta

Doziranje	Trajanje liječenja
Samo intravenski lefamulin: 150 mg lijeka Xenleta svakih 12 sati intravenskom infuzijom u trajanju od 60 minuta izravnom infuzijom ili kroz komplet za intravensku infuziju tipa Y koji je možda već postavljen.	7 dana
Intravenski lefamulin uz mogućnost prelaska na peroralni lefamulin:	Ukupno liječenje u trajanju od 7 dana

Doziranje	Trajanje liječenja
150 mg lijeka Xenleta svakih 12 sati intravenskom infuzijom u trajanju od 60 minuta uz mogućnost prelaska na Xenleta tablete od 600 mg koje se uzimaju peroralno svakih 12 sati	intravenski ili kombinirano intravenskim i peroralnim putem

Posebne populacije

Starije osobe
Nije potrebna prilagodba doze za starije osobe (vidjeti dio 5.2.).

Oštećenje bubrežne funkcije
Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem bubrega, uključujući one koji primaju hemodijalizu (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Oštećenje jetrene funkcije
Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost lefamulina u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Intravenski
Xenleta se primjenjuje intravenskom infuzijom. Volumen infuzije od 250 ml primjenjuje se tijekom 60 minuta, a preporučena brzina infuzije ne smije se prekoračiti.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Preosjetljivost na bilo koji lijek iz skupine pleuromutilina.

Istodobna primjena s umjerenim ili jakim induktorima CYP3A (npr. efavirenz, fenitoin, rifampicin) (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena sa supstratima CYP3A (npr. antipsihotici, eritromicin, triciklički antidepresivi) koji produžuju QT interval (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s lijekovima koji produžuju QT interval kao što su antiaritmici skupine IA (npr. kinidin, prokainamid) ili antiaritmici skupine III (npr. amiodaron, sotalol) (vidjeti dio 4.5).

Poznato postojanje produženog QT intervala.

Poremećaji elektrolita, posebno neliječena hipokalijemija.

Klinički relevantna bradikardija, nestabilno kongestivno zatajenje srca ili anamneza simptomatskih ventrikularnih aritmija.

Istodobna primjena s osjetljivim supstratima CYP2C8 (npr. repaglinid) (vidjeti dio 4.5.).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Produženje QTc intervala i potencijalna klinička stanja povezana s produženjem QTc intervala

Promjene u srčanoj elektrofiziologiji uočene su u nekliničkim i kliničkim ispitivanjima lefamulina. U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s izvanbolnički stečenom pneumonijom, srednja vrijednost promjene za QTcF do 3. - 4. dana u odnosu na početnu vrijednost iznosila je 11,4 ms. Nakon početka liječenja primijećeni su porasti vrijednosti QTcF >30 ms u 17,9% odnosno >60 ms u 1,7 % bolesnika, i bilo je učestalije nakon intravenskog doziranja lefamulina u usporedbi s peroralnim doziranjem.

Produženje QT intervala može se povećavati s povećanjem koncentracija lefamulina ili povećanjem brzine infuzije intravenske formulacije . Stoga se preporučena doza i brzina infuzije ne smiju prekoračiti.

Lefamulin se treba oprezno primjenjivati kod bolesnika sa zatajenjem bubrega kojima je potrebna dijaliza jer poremećaji metabolizma povezani sa zatajenjem bubrega mogu dovesti do produženja QT intervala.

Lefamulin se treba oprezno primjenjivati kod bolesnika s blagom, umjerenom ili teškom cirozom jer metabolički poremećaji povezani s hepatičkom insuficijencijom mogu dovesti do produženja QT intervala.

Proljev uzrokovan bakterijom *Clostridioides difficile* (prethodno poznata kao *Clostridium*)

Kod primjene lefamulina zabilježen je proljev uzrokovan bakterijom *C. difficile* (engl. C. difficile associated diarrhoea, CDAD), a očitovao se u rasponu od blagog proljeva do fatalnog kolitisa. Kod svih bolesnika s proljevom tijekom ili po završetku primjene lefamulina, mora se uzeti u obzir mogućnost CDAD-a (vidjeti dio 4.8). Potrebna je pažljiva anamneza jer je zabilježeno da se CDAD pojavljuje i dva mjeseca nakon primjene antibakterijskih lijekova.

Ako se na CDAD sumnja ili je potvrđen, možda će biti potrebno prekinuti primjenu antibakterijskih lijekova kojima se ne liječi *C. difficile*. Potrebno je razmotriti primjenu odgovarajućih potpornih mjera podrške zajedno s primjenom prikladnog lijeka za *Clostridioides difficile*.

Neosjetljivi mikroorganizmi

Produljena primjena može rezultirati prekomjernim rastom otpornih organizama, zbog čega će biti potreban prekid liječenja ili druge odgovarajuće mjere.

Učinak na jetrene transaminaze

Preporučuje se praćenje jetrenih transaminaza (ALT; AST) tijekom liječenja, posebno kod bolesnika čije su transaminaze povišene prije početka liječenja (vidjeti dio 4.8.).

Oštećenje jetrene funkcije

Bolesnici s umjerenim (Child-Pugh B) ili teškim (Child-Pugh C) oštećenjem jetre imaju smanjeno vezivanje lefamulina na proteine u usporedbi sa zdravim ispitanicima ili ispitanicima s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh A). Liječenje bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre treba započeti tek nakon temeljite procjene omjera koristi i rizika, zbog mogućih nuspojava povezanih s višom koncentracijom slobodnog lefamulina, uključujući produženje QTcF intervala. Potrebno je pažljivo nadzirati bolesnike tijekom liječenja.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 1,055 mg natrija po dozi, što odgovara 52,75 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Kontraindicirana je istodobna primjena lefamulina s drugim lijekovima koji produžuju QT interval (vidjeti dio 4.3.).

Farmakokinetičke interakcije

Učinci drugih lijekova na lefamulin

Primjena s umjerenim ili jakim CYP3A/P-gp induktorima
Lijekovi koji su umjereni ili jaki induktori CYP3A (npr. rifampicin, gospina trava [*Hypericum perforatum*], karbamazepin, fenitoin, bosentan, efavirenz, primidon) mogu značajno umanjiti koncentraciju lefamulina u plazmi i dovesti do smanjenog terapijskog učinka lefamulina. Kontraindicirana je istodobna primjena takvih lijekova s lefamulinom (vidjeti dio 4.3).

Potencijalni učinak lefamulina na druge lijekove

Istodobna primjena lefamulina s osjetljivim supstratima CYP2C8, poput repaglinida može rezultirati povećanom koncentracijom ovih lijekova u plazmi. Istodobna primjena s osjetljivim supstratima CYP2C8 je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3 i tablicu 2.).

U kliničkom ispitivanju interakcije između lijekova nije zapažena nikakva klinički relevantna interakcija kad je lefamulin primijenjen istodobno sa P-gp supstratom digoksinom. Nisu provedena klinička ispitivanja interakcija lefamulina i supstrata drugih prijenosnika. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da lefamulin djeluje kao inhibitor prijenosnika OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OCT2 i MATE1. Stoga se preporuča oprez kod istodobnog davanja lefamulina s osjetljivim supstratima tih prijenosnika, posebno supstrata s uskim terapijskim rasponom.

U tablici 2. navedeni su učinci na koncentraciju lefamulina u plazmi i na istodobno primijenjene lijekove izražene kao omjer srednjih vrijednosti dobivenih metodom najmanjih kvadrata (interval pouzdanosti od 90 %). Smjer strelice označava smjer promjene izloženosti (C_{max} i AUC), pri čemu ↑ označava porast veći od 25 %, ↓ označava pad veći od 25 %, a ↔ označava da nema promjene (promjena je jednaka ili manja od 25 %-tnog smanjenja ili porasta). Tablica u nastavku nije sveobuhvatna.

Tablica 2.: Interakcije i preporuke za doziranje intravenskog oblika lijeka Xenleta s drugim lijekovima

Lijek prema terapijskim područjima / mogući mehanizam interakcije	Učinak na razine lijekova	C_{max}	AUC	Klinički komentari
ANTIDEPRESIVI				
fluvoksamin* 100 mg dva puta dnevno (Blaga inhibicija CYP3A)	Nije ispitivano očekivano ↔ lefamulin			Nije potrebna prilagodba doze intravenskog lefamulina.
ANTIDIJABETICI				

Lijek prema terapijskim područjima / mogući mehanizam interakcije	Učinak na razine lijekova	C_{max}	AUC	Klinički komentari
metformin jednokratna doza od 1000 mg (inhibicija MATE, OCT1, OCT2)	Nije ispitivano			Preporučuje se oprez. Istovremena primjena s lefamulinom može dovesti do veće izloženosti metformina. Bolesnike je potrebno pratiti.
repaglinid* jednokratna doza od 0,25 mg (inhibicija CYP3A4, CYP2C8)	Nije ispitivano očekivano ↑repaglinida			Istodobna primjena s lefamulinom može dovesti do veće izloženosti repaglinidu i kontraindicirana je (vidjeti dio 4.3.).
ANTIFUNGICI				
ketokonazol 200 mg dva puta dnevno (Jaka inhibicija CYP3A4)	↑ lefamulina	1,06 (0,96 – 1,16)	1,26 (1,14 – 1,41)	Nije potrebna prilagodba doze intravenskog lefamulina.
flukonazol* 1. dan 400 mg + 200 mg jednom dnevno (Umjerena inhibicija CYP3A)	Nije ispitivano očekivano ↔ lefamulin			Kontraindicirana je istodobna primjena lijekova koji produžuju QT interval (vidjeti dio 4.3.).
ANTIMIKOBAKTERIJSKI LIJEKOVI				
rifampicin 600 mg jednom dnevno (Jaka indukcija CYP3A)	↓ lefamulin	0,92 (0,87 – 0,97)	0,73 (0,70 – 0,76)	Istodobna primjena jakih induktora CYP3A može rezultirati smanjenim terapijskim učinkom lefamulina i kontraindicirana je (vidjeti dio 4.3.).
PROIZVODI KOJI SADRŽE ETINILESTRADIOL				
etinilestradiol* (EE) 35 µg jednom dnevno (inhibicija CYP3A4)	Nije ispitivano očekivano — EE			Koristiti uz oprez. (vidjeti dio 4.6.).
ANTIVIRUSNI LIJEKOVI PROTIV HIV-a				
efavirenz * 600 mg jednom dnevno (Umjerena indukcija CYP3A4)	Nije ispitivano očekivano: ↓ lefamulin			Istodobna primjena umjerenih induktora CYP3A može rezultirati smanjenim terapijskim učinkom lefamulina i kontraindicirana je (vidjeti dio 4.3.).
ANTAGONIST BENZODIAZEPINSKOG RECEPTORA BZ1				
zolpidem* jednokratna doza od 10 mg	Nije ispitivano očekivano: — zolpidem			Nije potrebna prilagodba doze.

Lijek prema terapijskim područjima / mogući mehanizam interakcije	Učinak na razine lijekova	C_{max}	AUC	Klinički komentari
(inhibicija CYP3A4)				
BILJNI LIJEKOVI				
gospina trava (Jaka indukcija CYP3A4)	Nije ispitivano Očekivano: ↓ lefamulin			Istodobna primjena jakih induktora CYP3A može rezultirati smanjenim terapijskim učinkom lefamulina i kontraindicirana je (vidjeti dio 4.3.).
INHIBITORI HMG-CoA REDUKTAZE				
rosuvastatin jednokratna doza od 20 mg atorvastatin, lovastatin, provastatin (inhibicija BCRP, OATP1)	Nije ispitivano			Koristiti uz oprez.
SEDATIVI				
midazolam jednokratna peroralna doza od 2 mg (Inhibicija CYP3A4)	— midazolam	1,03 (0,82 – 1,3)	1,17 (0,82 – 1,67)	Nije potrebna prilagodba doze prilikom istodobne primjene s intravenskim lefamulinom.

*Na temelju ispitivanja interakcija *in vitro*, razvijen je fiziološki utemeljen farmakokinetički model i upotrijebljen za predviđanje.
#Pogledati odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju tijekom terapije lijekom Xenleta. Žene koje kontracepciju uzimaju peroralno, trebale bi dodatno koristiti mehaničku metodu kontracepcije.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lefamulina u trudnica.
Ispitivanja provedena na životinjama pokazala su povećanu incidenciju mrtvorođenosti (vidjeti dio 5.3).
Ispitivanja na životinjama nedostatna su za donošenje zaključka o utjecaju na embrio-fetalni razvoj (vidjeti dio 5.3).
Xenleta se ne preporučuje tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se lefamulin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko.
Dostupni farmakokinetički podaci pokazali su da se u životinja lefamulin/metaboliti izlučuju u mlijeko (vidjeti dio 5.3).
Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Xenleta.

Plodnost

Nisu proučavani učinci lefamulina na plodnost u ljudi.
Lefamulin nije uzrokovao smanjenje plodnosti ili reproduktivne sposobnosti u štakora (vidjeti dio 5.3.).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Xenleta ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave su reakcije na mjestu primjene (7 %), proljev (7 %), mučnina (4 %), povraćanje (2 %), povišenje jetrenih enzima (2 %), glavobolja (1 %), hipokalijemija (1 %) i nesanica (1 %).

Reakcije na mjestu primjene odnose se na intravensku primjenu i dovode do prekida liječenja u <1 % slučajeva. Gastrointestinalni poremećaji bili su uglavnom povezani s peroralnom formulacijom lefamulina i doveli su do prekida liječenja u <1 % slučajeva.

Najčešće zabilježena ozbiljna nuspojava je atrijska fibrilacija (<1 %).

Tablični popis nuspojava

Na temelju objedinjenih podataka iz ispitivanja faze 3. za intravenske i peroralne formulacije, sljedeće se nuspojave povezuju s lefamulinom. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i prema učestalosti. Učestalost se određuje kako slijedi: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1 000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1 000), vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 3.: Učestalost nuspojava prema klasifikaciji organskih sustava na temelju kliničkih ispitivanja

Klasifikacija organskih sustava	**često**	**manje često**
infekcije i infestacije		kolitis uzrokovan bakterijom *Clostridioides difficile* orofaringealna kandidijaza vulvovaginalna mikoza
poremećaji krvi i limfnog sustava		anemija trombocitopenija
poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalijemija	
psihijatrijski poremećaji	nesanica	anksioznost
poremećaji živčanog sustava	glavobolja	omaglica somnolencija
srčani poremećaji	produženi QT interval na elektrokardiogramu	atrijalna fibrilacija palpitacije
poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		orofaringealna bol

poremećaji probavnog sustava	proljev mučnina povraćanje	bol u abdomenu bol u gornjem dijelu abdomena konstipacija dispepsija epigastrična nelagoda gastritis erozivni gastritis
poremećaji jetre i žuči	povišena razina alanin aminotransferaze* povišena razina aspartat aminotransferaze*	povišena razina alkalne fosfataze povišena razina gama-glutamiltransferaze
poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		urinarna retencija
opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene infuzije	bol na mjestu primjene infuzije flebitis na mjestu primjene infuzije eritem na mjestu primjene infuzije	modrice na mjestu primjene infuzije osjećaj hladnoće na mjestu primjene infuzije
pretrage		povišena razina kreatinin fosfokinaze

* U ispitivanjima faze 3. (objedinjeni podaci za intravenske i peroralne formulacije), nakon početka liječenja vrijednosti alanin aminotransferaze >3x i >5x GGN (gornja granica normale) pojavile su se kod 5 % i 2 % bolesnika na terapiji lijekom Xenleta u usporedbi s 5 % i 1 % bolesnika koji se liječe moksifloksacinom. Nakon početka liječenja vrijednosti aspartat aminotransferaze >3x i >5x GGN pojavile su se kod 4 % i 1 % bolesnika na terapiji lijekom Xenleta u usporedbi s 2 % i 1 % bolesnika koji se liječe moksifloksacinom. Oni na koje se to odnosi, nisu imali simptome, a vrijednosti kliničkih laboratorijskih nalaza, koje su bile reverzibilne, svoj su vrhunac dosegle u prvom tjednu doziranja lijeka Xenleta. Nijedan bolesnik na terapiji lijekom Xenleta nije ispunio kriterije Hyevog zakona.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Najveće jednokratne doze lefamulina primijenjene u kliničkim ispitivanjima bile su 400 mg intravenski u zdravih ispitanika te nisu bile povezane ni s kakvim ozbiljnim nuspojavama. Interval QT može se povećati s povećanjem izloženosti lefamulinu. Liječenje predoziranja lefamulinom treba se sastojati od promatranja i općih mjera podrške. Hemodijaliza neće značajno ukloniti lefamulin iz sistemske cirkulacije.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antibakterijski lijekovi za sistemsku primjenu, drugi antibakterijski lijekovi, ATK oznaka: J01XX12

Mehanizam djelovanja

Lefamulin je antibakterijski lijek iz skupine pleuromutilina. Inhibira sintezu bakterijskog proteina interakcijom s A- i P- mjestima peptidil-transferaznog centra (PTC) u središnjem dijelu domene V u 23S rRNA dijelu 50S ribosomske podjedinice, sprječavajući pravilno pozicioniranje tRNA.

Rezistencija

Rezistencija na lefamulin kod inače osjetljivih vrsta može biti posljedica mehanizama koji uključuju specifičnu zaštitu ili modifikaciju ciljnog mjesta na bakterijskom ribosomu pomoću ABC-F proteina poput *vga* (A, B, E), Cfr metil-transferaze ili pomoću mutacija ribosomskih proteina L3 i L4 ili u domeni V ribosomske RNA 23S.

Cfr općenito dovodi do križne otpornost s oksazolidinonima, linkozamidima, fenikolima i streptograminima skupine A. ABC-F proteini mogu dovesti do križne rezistencije s linkozamidima i streptograminima skupine A.

Organizmi otporni na druge antibakterijske lijekove iz skupine pleuromutilina općenito su križno rezistentni na lefamulin.

Na aktivnost lefamulina ne utječu mehanizmi koji dovode do rezistencije na beta-laktame, makrolide, kinolone, tetracikline, inhibitore folatnog puta, mupirocin i glikopeptide.

Inherentna otpornost na lefamulin javlja se kod bakterija *Enterobacterales* (npr. *Klebsiella pneumoniae*) i nefermentirajućih gram-negativnih aeroba (npr. *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii*).

Antibakterijska aktivnost kod kombinacije s drugim antibakterijskim lijekovima

Ispitivanja *in vitro* nisu pokazala antagonizam između lefamulina i amikacina, azitromicina, aztreonama, ceftriaksona, levofloksacina, linezolida, meropenema, penicilina, tigeciklina, trimetoprima/sulfametoksazola i vankomicina.

Kriteriji za interpretaciju ispitivanja osjetljivosti

Granične vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) koje je utvrdio Europski odbor za testiranje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (engl. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) koje se preporučuju za interpretacijske kriterije:

Organizam	**Minimalne inhibitorne koncentracije (mg/L)**	
	Osjetljiv (≤S)	**Otporan(>R)**
Streptococcus pneumoniae	0,5	0,5
Staphylococcus aureus	0,25	0,25

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Antimikrobna aktivnost lefamulina protiv *S. pneumoniae* i *S. aureus* najbolje je korelirala s omjerom površine ispod krivulje koncentracije i vremena slobodnog lijeka tijekom 24 sata i minimalne inhibitorne koncentracije (omjer 24h AUC/MIK).

Klinička djelotvornost protiv određenih patogena

Djelotvornost je dokazana u kliničkim ispitivanjima protiv patogena osjetljivih na lefamulin *in vitro*, navedenim za svaku od indikacija:

Izvanbolnički stečena pneumonija

- Gram-pozitivne bakterije:
  - *Streptococcus pneumoniae*
  - *Staphylococcus aureus*
- Gram-negativne bakterije:
  - *Haemophilus influenzae*
  - *Legionella pneumophila*
- Ostale bakterije:
  - *Mycoplasma pneumoniae*
  - *Chlamydophila pneumoniae*

Klinička djelotvornost nije utvrđena za sljedeće patogene koji su relevantni za odobrene indikacije, iako ispitivanja *in vitro* sugeriraju da bi bili osjetljivi na lefamulin u odsustvu stečenih mehanizama rezistencije:

- Gram-negativne bakterije:
  - *Haemophilus parainfluenzae*
  - *Moraxella catarrhalis*

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Xenleta u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju izvanbolnički stečene pneumonije (vidjeti dio 4.2. za informacije o primjeni u pedijatrijskoj populaciji).

Podaci iz kliničkih ispitivanja

U *post-hoc* analizi podskupine iz dva ispitivanja faze 3. u bolesnika s izvanbolnički stečenom pneumonijom, stope kliničkog izlječenja u vrijeme kontrolnog pregleda po završetku terapije u bolesnika s pozitivnim nalazom nečeg od sljedećeg: nalazom kulture sputuma, pozitivnim nalazom kulture krvi ili pozitivnim testom na antigen *S. pneumoniae* u urinu bile su niže u bolesnika liječenih lefamulinom u usporedbi s bolesnicima liječenima moksifloksacinom. Kod terapije koja je započela intravenski stope izlječenja bile su 28/36 [77,8 %; (uz intervale pouzdanosti od 95 % (CI) 60,8 % do 89,9 %)] za lefamulin u odnosu na 26/31 [83,9 %; (95 %-tni CI 66,3 % do 94,6 %)] za moksifloksacin. Kod terapije koja je započela peroralno stope izlječenja bile su 19/25 (76 %; 95 % CI 55,9 % do 90,6 %) u odnosu na 30/32 (93,8 %; 95 % CI 79,2 % do 99,2 %).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nije primjenjivo.

Distribucija

Lefamulin je umjereno do visoko vezan na proteine plazme (alfa-1 kiseli glikoprotein > humani serumski albumin) u rasponu od 88-97 % u koncentraciji od 1 µg/ml, 83-94 % pri 3 µg/ml i 73-86 % pri 10 µg/ml (ovisno o testu), pokazujući saturabilno, nelinearno vezivanje. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (Vss) iznosi približno 2,5 L/kg. Brza distribucija lefamulina u kožu i meko tkivo prikazana je mikrodijalizom, a u tekućinu koja prekriva respiratorni epitel (engl. epithelial lining fluid, ELF) primjenom bronholalveolarne lavaže.

Biotransformacija

U plazmi se između 24 i 42 % lefamulina metabolizira prvenstveno reakcijama faze I putem CYP3A, što dovodi uglavnom do hidroksiliranih metabolita lišenih antibakterijskih svojstava, od kojih je najznačajniji glavni metabolit BC-8041 (2R-hidroksi lefamulin). BC-8041 jedini je metabolit u plazmi

koji čini >10 % (13,6 % do 17,3 %) ukupnog materijala povezanog s lijekom nakon peroralnog doziranja, dok nijedan metabolit nakon intravenskog doziranja nije prelazio 10 % (≤6,7 %).

Eliminacija

Eliminacija je bila višefazna, a terminalni $t_{1/2}$ varirao je od 9 do 10 sati nakon jednokratne peroralne ili intravenske primjene. Sveukupno, lefamulin je primarno eliminiran nebubrežnim putem. Između 9,6 % – 14,1 % intravenske doze lefamulina izlučeno je kao nepromijenjeni lijek u urinu. Ukupni tjelesni klirens i bubrežni klirens nakon 150 mg intravenske infuzije iznosilo je otprilike 20 l/h, odnosno 1,6 l/h.

Posebne populacije

Nisu primijećene klinički značajne razlike u farmakokinetici lefamulina na temelju spola, rase ili težine.

Starije osobe
U bolesnika s CAP-om postojao je trend povećanja izloženosti lefamulinu s povećanjem dobi, s porastom AUC_{0-24} za ~50 % u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika u dobi ≥85 godina u usporedbi s bolesnicima u dobi <65 godina.

Oštećenje bubrežne funkcije
Provedeno je ispitivanje usporedbe farmakokinetike lefamulina nakon intravenske primjene 150 mg kod 8 ispitanika s teškim oštećenjem bubrega i 7 uparenih zdravih kontrolnih ispitanika. Još 8 ispitanika na hemodijalizi primili su 150 mg lefamulina intravenski neposredno prije dijalize na dan kad imaju dijalizu i na dan kad nemaju dijalizu. AUC, C_{max} i CL lefamulina i njegovog glavnog metabolita bili su usporedivi među ispitanicima s teškim oštećenjem bubrega i sa uparenim zdravim ispitanicima, te kod ispitanika na hemodijalizi, bilo na dan dijalize ili na dan bez dijalize. Lefamulin i njegov glavni metabolit nisu se mogli dijalizirati. Oštećenje funkcije bubrega nije utjecalo na eliminaciju lefamulina.

Oštećenje jetrene funkcije
Provedeno je ispitivanje usporedbe farmakokinetike lefamulina nakon intravenske primjene 150 mg kod 8 ispitanika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh B), 8 ispitanika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh C) i 11 uparenih zdravih kontrolnih ispitanika. Nisu primijećene klinički značajne promjene ukupnog AUC, C_{max} i CL lefamulina i njegovog glavnog metabolita među ispitanicima s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre i uparenim zdravim ispitanicima. Oštećenje jetrene funkcije nije značajno utjecalo na eliminaciju lefamulina. Vezivanje na proteine plazme smanjivalo se s povećanjem oštećenja jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne upućuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Kod štakora nije bilo učinaka na plodnost mužjaka ili ženki, za koje bi se smatralo da su povezani s lefamulinom. Lefamulin/metaboliti se u štakora izlučuju u mlijeko ženki. Maksimalne koncentracije radioaktivnosti u plazmi i mlijeku bile su 3,29 odnosno 10,7 µg ekvivalenata/g, nakon jednokratne doze od 30 mg/kg radioaktivno obilježenog lefamulina. Lefamulin/metaboliti prošli su kroz placentu kod skotnih ženki štakora. U plazmi mladunčadi štakora koja sišu, izloženost lefamulinu dokazana je na 4. postnatalni dan u samo 1 od 3 legla ženki koje su dobile lefamulin u svakoj od skupina sa srednjim i visokim dozama. Nijedna ispitna stavka nije kvantificirana u plazmi mladunčadi štakora na 20. postnatalni dan.

Nuspojave zapažene u životinja pri razinama izloženosti sličnima razinama izloženosti u ljudi i s mogućim značajem za kliničku primjenu, bile su sljedeće:

U ispitivanju embrio-fetalnog razvoja štakora pri uzimanju lefamulina tijekom organogeneze (GD 6-17) bilo je 1, 0, 2 i 1 nepravilno oblikovanih fetusa u skupini s kontrolnim, niskim, srednjim i visokim

režimom doziranja. Nalazi uključuju malformacije (rascjep nepca, kratka donja čeljust, malformacije kralježaka i rebara te cista u području vrata) pri srednjem i visokim dozama, ali povezanost s liječenjem nije jasno utvrđena. Smanjeno ili nikakvo okoštavanje u određenom broju skeletnih elemenata u svim liječenim skupinama može upućivati na kašnjenje u razvoju povezano s liječenjem pri svakoj od procjenjivanih doza.

U ispitivanju embrio-fetalnog razvoja kunića pri uzimanju lefamulina tijekom organogeneze (GD 6-18), mali broj živih fetusa u uterusu u liječenim skupinama ograničio je tumačenje ispitivanja. Dodatni nalazi u skupini s visokim dozama uključuju smanjenu tjelesnu težinu ploda i smanjeno ili nikakvo okoštavanje skeletnih elemenata, što može upućivati na kašnjenje u razvoju.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja, indeks živorođenosti štakora smanjen je (87,4 %) u skupini s visokim dozama. U nedostatku sličnih nalaza pri istoj dozi u ispitivanju embrio-fetalnog razvoja štakora, mrtvorođenost se smatra učinkom iz kasne faze gestacije ili učinkom nastalim kod porođaja..

Dokazi regenerativne anemije ovisne o dozi u obiju vrsta upućuju na to da je lefamulin bio potencijalno hemolitičan pri koncentracijama deset puta većim od koncentracije infuzijske otopine koja će se koristiti klinički. Ovaj učinak nije bio vidljiv iz procjene kompatibilnosti krvi *in vitro* pomoću ljudske krvi u koncentraciji od 0,6 mg/ml.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Koncentrat

natrijev klorid
voda za injekcije

Otapalo

citratna kiselina
natrijev citrat
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

Nakon razrjeđivanja

Kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine u primjeni dokazana je tijekom 24 sata na sobnoj temperaturi i 48 sati pri 2 °C do 8 °C. S mikrobiološkog stajališta lijek treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka prije primjene odgovornost su korisnika, i ne bi smjeli biti dulji od 24 sata pri temperaturi od 2 ºC do 8 ºC, osim ako je do razrjeđivanja došlo u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju

Koncentrat

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Otapalo

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C. Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Koncentrat
Staklena bočica s klorobutilnim gumenim čepom i aluminijskim prstenom s plastičnom *flip off* kapicom.

Otapalo
Polipropilenska vrećica za infuziju

Veličina pakiranja
Jedno pakiranje sadrži 2 bočice od kojih svaka sadrži 15 ml koncentrata i 2 vrećice od kojih svaka sadrži 250 ml otapala.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Općenite mjere opreza

Svaka bočica i infuzijska vrećica namijenjene su samo za jednokratnu upotrebu.
Prilikom pripreme i primjene otopine potrebno je koristiti standardne aseptičke tehnike.

Upute za razrjeđivanje i infuziju

Koncentrat lijeka Xenleta mora se dodati u vrećicu s otapalom koja sadrži 250 ml fiziološke otopine od 10 mM citratnog pufera, te se potom primjenjuje infuzijom.

1. U aseptičkim uvjetima izvucite 15 ml lijeka Xenleta iz bočice s koncentratom.
2. Prenesite koncentrat u vrećicu s otapalom koja sadrži 250 ml 0,9 %-tne otopine natrijevog klorida od 10 mM citratnog pufera.
3. Sav preostali neiskorišteni sadržaj u bočici s koncentratom bacite. Bočica koncentrata i vrećica s otapalom mogu se koristiti samo za jednokratnu upotrebu.
4. Razrijeđena otopina mora biti bistra i bezbojna. Kad god to otopina i spremnici dopuštaju, parenteralne lijekove je prije primjene potrebno vizualno pregledati kako bi se isključila prisutnost vidljivih čestica i promjena boje,.
5. Lijek primijenite intravenskom infuzijom u trajanju od 60 minuta, izravnom infuzijom ili putem seta za intravensku infuziju tipa Y koji je bolesniku možda već postavljen. Izbjegavajte brzu i bolusnu intravensku infuziju.
6. Primjenjuje se samo intravenskom infuzijom.

Nije utvrđena kompatibilnost rekonstituiranog lijeka Xenleta s intravenskim lijekovima, aditivima ili drugim tvarima osim intravenske infuzije 0,9 %-tne otopine natrijevog klorida od 10 mM citratnog pufera i intravenske infuzije 0,9 %-tne otopine natrijevog klorida. Ako se i za primjenu drugih lijekova, uz lijek Xenleta, koristi ista intravenska linija, liniju je potrebno prije i nakon svake primjene lijeka Xenleta isprati s intravenskom infuzijom 0,9 %-tne otopine natrijevog klorida.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1457/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. srpnja 2020.
Datum posljednjeg odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u popisu referentnih datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u modulu 1.8.2. odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera koristi i rizika, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Xenleta 600 mg filmom obložene tablete
lefamulin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 600 mg lefamulina u obliku lefamulinacetata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1457/002

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Xenleta

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

OSNOVNI PODACI KOJE MORA SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

FOLIJA BLISTERA

1. NAZIV LIJEKA

Xenleta 600 mg filmom obložene tablete
lefamulin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Venipharm

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA SETA

1. NAZIV LIJEKA

Xenleta 150 mg koncentrat i otapalo za otopinu za infuziju
lefamulin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica koncentrata sadrži 150 mg lefamulina u obliku lefamulinacetata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Koncentrat:
natrijev klorid
voda za injekcije

Vrećica s otapalom:
natrijev klorid
natrijev citrat
citratna kiselina
voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat i otapalo za otopinu za infuziju
2 bočice koncentrata lefamulina
2 vrećice s otapalom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena nakon razrjeđivanja
Samo za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1457/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA

Xenleta 150 mg koncentrat za otopinu za infuziju
lefamulin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 150 mg lefamulina u obliku lefamulinacetata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

natrijev klorid
voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

2 bočice

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena nakon razrjeđivanja
Samo za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1457/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija za i.v. otapalo za razrjeđivanje

1. NAZIV LIJEKA

Otapalo za lijek Xenleta
Otapalo za otopinu za infuziju

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev klorid, natrijev citrat i citratna kiselina u vodi za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otapalo za otopinu za infuziju
2 vrećice od 250 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu.
Jednokratna uporaba.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.
Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1457/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

BOČICA KONCENTRATA (15 ml)

1. NAZIV LIJEKA

Xenleta 150 mg koncentrat za otopinu za infuziju
lefamulin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 150 mg lefamulina u obliku lefamulinacetata

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrijev klorid i vodu za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

15 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena nakon razrjeđivanja
Jednokratna uporaba.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1457/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

Naljepnica za infuzijsku vrećicu s otapalom

1. NAZIV LIJEKA

Otapalo za lijek Xenleta
i.v.

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Svaka vrećica sadrži: natrijev klorid, natrijev citrat i citratnu kiselinu u vodi za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otapalo za otopinu za infuziju
250 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena.
Jednokratna uporaba.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati pri temperaturi ispod 25 °C.
Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1457/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Xenleta 600 mg filmom obložene tablete
lefamulin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Xenleta i za što se koristi?
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Xenleta
3. Kako uzimati lijek Xenleta
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Xenleta
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Xenleta i za što se koristi

Xenleta je antibiotik koji sadrži djelatnu tvar lefamulin. Pripada skupini lijekova koji se zovu „pleuromutilini".

Lefamulin djeluje tako da ubija određene bakterije koje uzrokuju infekcije.

Xenleta se koristi za liječenje odraslih osoba koje imaju bakterijske infekcije pluća, poznate i kao upala pluća (pneumonija), kada se druge terapije protiv upale pluća ne smatraju prikladnim.

2. Što morate znati prije nego što počnete uzimati lijek Xenleta

Nemojte uzimati lijek Xenleta
- ako ste **alergični na lefamulin** ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste **alergični na druge lijekove** iz skupine pleuromutilina
- ako **uzimate određene lijekove** koji mogu imati interakcije s lijekom Xenleta. To je stoga jer neki lijekovi mogu onemogućiti djelovanje lijeka Xenleta ili uzrokovati nuspojave ako se primjenjuju zajedno s njim. Dio **Drugi lijekovi i Xenleta** u nastavku sadrži primjere.
- ako **uzimate druge lijekove** koji mogu uzrokovati promjene u električnoj aktivnosti srca vidljive na EKG-u (vidjeti dio **Drugi lijekovi i Xenleta).** To je zato što lefamulin može uzrokovati stanje poznato kao produženje QT intervala, tj. abnormalne električne aktivnosti koje utječu na srčani ritam.
- ako imate **neravnotežu soli** u krvi (posebno nisku razinu kalija u krvi)
- ako imate ili ste imali **nepravilan srčani ritam ili abnormalan nalaz EKG-a koji se naziva produženje QT intervala**.
- ako imate **vrlo usporene otkucaje srca** (bradikardiju)
- ako vam **srce ne radi dovoljno dobro** (zatajenje srca)

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek Xenleta
- ako imate **zatajenje bubrega** i potrebna vam je dijaliza
- ako imate cirozu (**tešku bolest jetre**).

Ako se bilo što od toga odnosi na vas, ili ako niste sigurni, obavijestite svojeg liječnika prije nego što uzmete lijek Xenleta.

Ako dobijete jak proljev tijekom ili po završetku uzimanja lijeka Xenleta, razgovarajte s liječnikom jer ćete možda trebati prestati uzimati lijek ili ćete trebati drugi lijek za liječenje proljeva. Antibiotici mogu dovesti do prekomjernog rasta određenih bakterija u vašim crijevima koje mogu oštetiti crijeva i izazvati jak proljev.

Ako dobijete žuticu ili vam bjeloočnice postanu žute (ikterus sklera), razgovarajte s liječnikom jer ćete možda trebati prestati uzimati lijek Xenleta ili druge lijekove.

Druge infekcije
Postoji mala vjerojatnost da možete razviti drugu infekciju uzrokovanu drugom bakterijom tijekom ili nakon terapije lijekom Xenleta. Vaš će vas liječnik pomno pratiti kako bi uočio pojavu bilo kakvih novih infekcija i odrediti Vam drugačije liječenje ako bude potrebno.

Djeca i adolescenti
Xenleta se **ne preporučuje** za primjenu kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Xenleta
Obavijestite svojeg liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, jer neki od njih mogu utjecati na lijek Xenleta ili lijek Xenleta može utjecati na njih. U nastavku su navedeni samo neki primjeri lijekova koje treba izbjegavati prilikom uzimanja lefamulina ili koje je potrebno uzimati s oprezom. Liječnik će vas savjetovati o tome je li lefamulin prikladan za vas.

Ne smijete uzimati nijedan od lijekova navedenih u nastavku s lefamulinom:
- karbamazepin, fenitoin, primidon (za epilepsiju);
- efavirenz, ritonavir (za HIV)
- gospinu travu, biljni lijek za liječenje depresije ili sniženog raspoloženja
- bosentan, diltiazem, amiodaron, sotalol, kinidin, prokainamid (za anginu, visoki krvni tlak ili poremećaje srčanog ritma)
- rifampicin, klaritromicin, eritromicin (za bakterijske infekcije)
- flukonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol (za gljivične infekcije)
- ketokonazol (za Cushingovu bolest)
- repaglinid (za šećernu bolest)
- nefazodon, amitriptilin ili pimozid (za depresiju i druge mentalne bolesti)

Vaš će liječnik možda morati prilagoditi dozu nekih lijekova dok uzimate lefamulin. Ti lijekovi uključuju:
* alprazolam, midazolam, triazolam ili druge lijekove naziva benzodiazepini (za tjeskobu)
* alfentanil (opioid protiv bolova)
* vardenafil (za erektilnu disfunkciju)
* ibrutinib (za određene vrste raka)
* lovastatin, rosuvastatin ili simvastatin (za smanjenje razine kolesterola)
* metformin (za šećernu bolest)
* zolpidem (za nesanicu)
* etinilestradiol (koristi se u tabletama za kontracepciju)
* verapamil (za visoki krvni tlak)

Xenleta s hranom i pićem

Lijek Xenleta treba uzimati na prazan želudac, najmanje jedan sat prije obroka ili dva sata poslije obroka. To je zato što neka hrana i pića mogu utjecati na djelovanje lijekova.

Tijekom terapije lijekom Xenleta ne smijete jesti grejpfrut niti piti sok od grejpfruta, jer on može utjecati na lijek Xenleta i povećati nuspojave.

Trudnoća, dojenje
Nemojte uzimati lijek Xenleta ako ste trudni ili dojite. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svojem liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima
Uzimanje lijeka Xenleta neće utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Xenleta sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek Xenleta

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučen doza je jedna tableta lijeka Xenleta 600 mg svakih 12 sati tijekom 5 dana. Tableta se treba progutati cijela s vodom.

Nakon što je terapija započeta infuzijom lijeka Xenleta ukapavanjem u venu (intravenskom infuzijom) možda ćete liječenje nastaviti lijeka Xenleta u obliku tableta. Koliko ćete dana morati uzimati tablete Xenleta ovisit će o tome koliko ste dana primali terapiju intravenskom infuzijom.

Liječnik će vam reći koliko dugo trebate uzimati lijek Xenleta. Važno je da završite ciklus.

Ako uzmete više lijeka Xenleta nego što ste trebali
Ako slučajno uzmete previše tableta, obratite se svojem liječniku ili ljekarniku.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Xenleta
Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Samo nastavite s uzimanjem sljedeće doze kada je i predviđena.

Ako prestanete uzimati lijek Xenleta
Tablete morate uzimati onoliko dugo koliko Vam je propisao liječnik. Morate ih uzeti do kraja čak i ako se počnete osjećati bolje prije nego što ih sve popijete. Ako prerano prestanete uzimati tablete, infekcija se može vratiti ili vam se stanje može pogoršati.

Neke bakterije mogu preostati i postati otporne na antibiotike ako ne završite terapiju do kraja ili ako ih ne uzmete u pravo vrijeme. To može dovesti do povratka infekcije ili nečinkovitosti antibiotika na infekciju koja se vratila.

Ako primijetite nuspojavu koja vas zabrinjava, zatražite liječnički savjet prije uzimanja sljedeće doze.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

* niska razina kalija u krvi (hipokalijemija), što može uzrokovati slabost mišića, trzanje ili nepravilan srčani ritam
* poteškoće sa spavanjem (nesanica)
* glavobolja
* promjena srčanog ritma (vidljivo na EKG-u, koji prati električnu aktivnost srca)
* proljev
* mučnina ili povraćanje
* porast posebnog jetrenog enzima u krvi (transaminaze)

Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

* upala crijeva koja izaziva proljev (kolitis), uslijed infekcije bakterijom *Clostridioides difficile* (prethodno poznatom kao *Clostridium difficile*)
* gljivična infekcija grla i usta (soor ili infekcija gljivicom kandida)
* gljivična infekcija rodnice i stidnice (upala sluznice uzrokovan gljivicom kandida)
* smanjenje crvenih krvnih zrnaca (anemija), što može učiniti kožu blijedom i izazvati slabost ili nedostatak zraka
* smanjenje trombocita u krvi (krvne stanice koje pomažu u grušanju krvi), što povećava rizik od krvarenja ili modrica
* osjećaj tjeskobe
* omaglica
* osjećaj umora i omamljenosti
* nepravilni otkucaji srca ili ritam ili palpitacije
* bol u stražnjem dijelu nosa i u grlu
* bol u želucu, bol u trbuhu ili oko želuca
* zatvor
* probavne smetnje, kiselina u želucu (žgaravica) ili upala želučane sluznice (gastritis)
* povećanje jetrenih enzima u krvi (gama-glutamil transferaza i alkalna fosfataza)
* povećanje mišićnog enzima u krvi (kreatin fosfokinaza)
* poteškoće u mokrenju ili pražnjenju mokraćnog mjehura (zadržavanje mokraće)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Xenleta

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj se lijek ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Xenleta sadrži

* Djelatna tvar je lefamulin. Jedna filmom obložena tableta sadrži lefamulinacetat koji odgovara dozi od 600 mg lefamulina.
* Ostali sastojci su silicijev dioksid (E551), kroskarmeloza natrij (E468), magnezijev stearat (E572), manitol (E421), mikrokristalična celuloza (E460), povidon K30, talk(E553b).
* Film ovojnica: *indigo carmine lake* (E132), makrogol, poli(vinilni alkohol) (E1203), talk, titanijev dioksid (E171)
* Tinta za označavanje: šelak (E904), crni željezov oksid (E172), propilenglikol.

Kako Xenleta izgleda i sadržaj pakiranja

Xenleta, filmom obložene tablete od 600 mg su plave, ovalne tablete s oznakom „LEF 600" otisnutom crnom bojom na jednoj strani.

Xenleta filmom obložene tablete dolaze se u blister pakiranjima od 10 tableta.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova je uputa zadnji put revidirana u

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Xenleta 150 mg koncentrat i otapalo za otopinu za infuziju
lefamulin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Xenleta i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Xenleta
3. Kako ćete primati lijek Xenleta
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Xenleta
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Xenleta i za što se koristi

Xenleta je antibiotik koji sadrži djelatnu tvar lefamulin. Pripada skupini lijekova koji se zovu „pleuromutilini".

Lefamulin djeluje tako da ubija određene bakterije koje uzrokuju infekcije.

Xenleta se koristi za liječenje odraslih osoba koje imaju bakterijske infekcije pluća, poznate i kao upala pluća (pneumonija), kada se druge terapije protiv upale pluća ne smatraju prikladnim.

2. Što morate znati prije nego što počnete primati lijek Xenleta

Ne smijete primiti lijek Xenleta
- ako ste alergični **na lefamulin** ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste **alergični na druge lijekove** iz skupine pleuromutilina
- ako **uzimate određene lijekove** koji mogu imati interakcije s lijekom Xenleta To je stoga jer neki lijekovi mogu onemogućiti djelovanje lijeka Xenleta ili uzrokovati nuspojave ako se primjenjuju zajedno s njim. Dio **Drugi lijekovi i Xenleta** u nastavku sadrži primjere.
- ako **uzimate druge lijekove** koji mogu uzrokovati promjene u električnoj aktivnosti srca vidljive na EKG-u (vidjeti dio **Drugi lijekovi i Xenleta).** To je zato što lefamulin može uzrokovati stanje poznato kao produženje QT intervala, tj. abnormalne električne aktivnosti koje utječu na srčani ritam.
- ako imate **neravnotežu soli** u krvi (posebno nisku razinu kalija u krvi)
- ako imate ili ste imali **nepravilan srčani ritam ili abnormalan nalaz EKG-a koji se naziva produženje QT intervala**.
- ako imate **vrlo usporene otkucaje srca** (bradikardiju)
- ako vam **srce ne radi dovoljno dobro** (zatajenje srca)

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek Xenleta

- ako imate **zatajenje bubrega** i potrebna vam je dijaliza
- ako imate cirozu (**tešku bolest jetre**)

Ako se bilo što od toga odnosi na vas, ili ako niste sigurni, obavijestite svojeg liječnika prije nego što primite lijek Xenleta.

Ako dobijete jak proljev tijekom ili po završetku primanja lijeka Xenleta, odmah obavijestite liječnika jer će možda trebati prekinuti liječenje. Antibiotici mogu dovesti do prekomjernog rasta određenih bakterija u vašim crijevima koje mogu oštetiti crijeva i izazvati jak proljev.

Ako dobijete žuticu ili vam bjeloočnice postanu žute (ikterus sklera), razgovarajte s liječnikom jer ćete možda trebati prestati uzimati lijek Xenleta ili druge lijekove.

Druge infekcije
Postoji mala vjerojatnost da možete razviti drugu infekciju uzrokovanu drugom bakterijom tijekom ili nakon terapije lijekom Xenleta. Vaš će liječnik pomno pratiti vaše stanje kako bi uočio pojavu bilo kakvih novih infekcija i odrediti Vam drugačije liječenje ako bude potrebno.

Djeca i adolescenti
Xenleta se **ne preporučuje** za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Xenleta
Obavijestite svojeg liječnika ako uzimate, nedavno ste uzimali ili možda uzimali bilo koje druge lijekove, jer neki od njih mogu utjecati na lijek Xenleta ili lijek Xenleta može utjecati na njih. U nastavku su navedeni samo neki primjeri lijekova koje treba izbjegavati prilikom uzimanja lefamulina ili koje je potrebno uzimati s oprezom. Liječnik će vas savjetovati o tome je li lefamulin prikladan za vas.

Ne smijete uzimati nijedan od lijekova navedenih u nastavku s lefamulinom:
- karbamazepin, fenitoin, primidon (za epilepsiju);
- efavirenz (za HIV)
- gospinu travu, biljni lijek za liječenje depresije ili sniženog raspoloženja
- bosentan, diltiazem, amiodaron, sotalol, kinidin, prokainamid (za anginu, visoki krvni tlak ili poremećaje srčanog ritma)
- rifampicin, klaritromicin, eritromicin (za bakterijske infekcije)
- flukonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol (za gljivične infekcije)
- ketokonazol (za Cushingovu bolest)
- repaglinid (za šećernu bolest)
- nefazodon, amitriptilin ili pimozid (za depresiju i druge mentalne bolesti)

Vaš će liječnik možda morati prilagoditi dozu nekih lijekova dok uzimate lefamulin. Ti lijekovi uključuju:
* lovastatin, rosuvastatin ili simvastatin (za smanjenje razine kolesterola)
* metformin (za šećernu bolest)
* etinilestradiol (koristi se u tabletama za kontracepciju)

Trudnoća, dojenje
Nemojte uzimati lijek Xenleta ako ste trudni ili dojite. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svojem liječniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego što primite ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima
Uzimanje lijeka Xenleta neće utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Xenleta sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži 1,055 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) po jednoj dozi. To odgovara 53 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

3. Kako ćete primati lijek Xenleta

Lijek Xenleta dat će vam **liječnik ili medicinska sestra**.

Preporučena doza za odrasle osobe je 150 mg svakih 12 sati. Lijek će se primijeniti kapanjem izravno u venu (intravenska infuzija) tijekom približno jednog sata.

Ciklus liječenja obično traje 7 dana ili duže ako Vam liječnik tako preporuči.

Vaš liječnik može odlučiti da s intravenske infuzije lijeka Xenleta prijeđete na tablete lijeka Xenleta kako biste dovršili terapiju (infuzijom i tabletama) u ukupnom trajanju od sedam dana.

Ako ste primili više lijeka Xenleta nego što ste trebali
Lijek Xenleta dat će vam liječnik ili medicinska sestra u bolnici. Stoga nije vjerojatno da ćete primiti preveliku dozu lijeka. Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako mislite da ste primili preveliku dozu lijeka Xenleta.

Ako propustite dozu lijeka Xenleta
Lijek Xenleta dat će vam liječnik ili medicinska sestra u bolnici. Stoga nije vjerojatno da ćete propustiti dozu lijeka. Obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako mislite da ste propustili dozu.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba
- niska razina kalija u krvi (hipokalijemija), što može uzrokovati slabost mišića, trzanje ili nepravilan srčani ritam
- poteškoće sa spavanjem (nesanica)
- glavobolja
- proljev
- mučnina ili povraćanje
- porast posebnog jetrenog enzima u krvi (transaminaze)
- crvenilo, oticanje ili bol na mjestu injekcije
- promjena srčanog ritma (vidljivo na EKG-u koji prati električnu aktivnost srca)

Manje često: mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba
- upala crijeva koja izaziva proljev (kolitis), uslijed infekcije bakterijom *Clostridioides difficile* (prethodno poznatom kao *Clostridium difficile*)
- gljivična infekcija grla i usta (soor ili infekcija gljivicom kandida)
- gljivična infekcija rodnice i stidnice (upala sluznice uzrokovana gljivicom kandidom)
- smanjenje crvenih krvnih zrnaca (anemija), što može učiniti kožu blijedom i izazvati slabost ili nedostatak zraka
- smanjenje trombocita u krvi (krvne stanice koje pomažu u grušanju krvi), što povećava rizik od krvarenja ili modrica
- osjećaj tjeskobe
- omaglica
- osjećaj umora i omamljenosti
- nepravilni otkucaji srca ili srčani ritam odnosno palpitacije
- bol u stražnjem dijelu nosa i u grlu
- bol u želucu, bol u trbuhu ili oko želuca
- zatvor
- probavne smetnje, kiselina u želucu (žgaravica), ili upala želučane sluznice (gastritis)
- povećanje jetrenih enzima u krvi (gama-glutamil transferaza i alkalna fosfataza)
- povećanje mišićnog enzima u krvi (kreatin-fosfokinaza)
- poteškoće u mokrenju ili pražnjenju mokraćnog mjehura (zadržavanje mokraće)

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Xenleta

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj se lijek ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i vanjskoj kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Koncentrat: Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzavati.

Otapalo: Čuvati na temperaturi ispod 25 °C. Ne zamrzavati.

Nakon razrjeđivanja:
Dokazana stabilnost razrijeđene otopine iznosi 24 sata na sobnoj temperaturi i 48 sati na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Primijeniti odmah nakon razrjeđivanja. Ako se lijek ne primjeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka prije primjene odgovornost su korisnika, a uobičajeno ne bi smjeli biti duži od 24 sata pri temperaturi od 2 ºC do 8 °C, osim ako je do razrjeđivanja došlo u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

Razrijeđena otopina treba biti bistra i bezbojna i ne smije se koristiti ako sadrži vidljive čestice ili je zamućena.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Xenleta sadrži
- Djelatna tvar je lefamulin. Jedna bočica sadrži 150 mg lefamulina u obliku lefamulinacetata.
- Ostali sastojci za koncentrat su: natrijev klorid i voda za injekcije.
- Ostali sastojci otapala su: citratna kiselina (E330), natrijev citrat dihidrat (E331), natrijev klorid i voda za injekcije.

Kako Xenleta izgleda i sadržaj pakiranja
Xenleta je koncentrat za otopinu za infuziju.

Koncentrat je bistra bezbojna otopina u staklenoj bočici, zatvorenoj gumenim čepom i aluminijskim prstenom s kapicom.

Otapalo je bistra bezbojna otopina u vrećici za infuziju od polipropilena.

Xenleta dolazi u pakiranju koje sadrži 2 bočice od kojih svaka sadrži 15 ml koncentrata i 2 infuzijske vrećice od kojih svaka sadrži 250 ml otapala.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Venipharm
4, Bureaux de la Colline
92210 Saint-Cloud
Francuska

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

Ballsbridge
Dublin 4
D04 C7H2
Republika Irska

Ova je uputa zadnji put revidirana u

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu.

<.....>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za razrjeđivanje prije primjene
Parenteralne (intravenske) lijekove potrebno je prije primjene vizualno pregledati kako bi se isključila prisutnost čestica i promjena boje. Samo one otopine koje su bistre, bezbojne i bez vidljivih čestica smiju se upotrijebiti za razrjeđivanje.

Kako pripremiti lijek Xenleta za primjenu

Općenite mjere opreza

Jedna bočica i infuzijska vrećica namijenjena je samo za jednokratnu upotrebu.
Prilikom pripreme i primjene otopine treba koristiti standardne aseptičke tehnike.

Upute za razrjeđivanje i infuziju

Koncentrat lijeka Xenleta mora se dodati u vrećicu s otapalom koja sadrži 250 ml fiziološke otopine od 10 mM citratnog pufera, te se potom primjenjuje infuzijom.

1. U aseptičkim uvjetima izvucite 15 ml lijeka Xenleta iz bočice s koncentratom.
2. Prenesite koncentrat u vrećicu s otapalom koja sadrži 250 ml 0,9 %-tne otopine natrijevog klorida od 10 mM citratnog pufera.
3. Sav preostali neiskorišteni sadržaj u bočici s koncentratom bacite. Bočica koncentrata i vrećica s otapalom za otopinu mogu se koristiti samo za jednokratnu upotrebu.
4. Razrijeđena otopina mora biti bistra i bezbojna. Kad god to otopina i spremnici dopuštaju, parenteralne lijekove je prije primjene potrebno vizualno pregledati kako bi se isključila prisutnost vidljivih čestica i promjena boje.
5. Lijek primijenite intravenskom infuzijom u trajanju od 60 minuta, izravnom infuzijom ili putem seta za intravensku infuziju tipa Y koji je bolesniku možda već postavljen. Izbjegavajte brzu i bolusnu intravensku infuziju.
6. Primjenjuje se samo intravenskom infuzijom.

Nije utvrđena kompatibilnost rekonstituiranog lijeka Xenleta s intravenskim lijekovima, aditivima ili drugim tvarima osim intravenske infuzije 0,9 %-tne otopine natrijevog klorida od 10 mM citratnog pufera ili intravenske infuzije od 0,9 %-tne otopine natrijevog klorida. Ako se i za primjenu drugih lijekova, uz lijek Xenleta, koristi ista intravenska linija, liniju je potrebno prije i nakon svake primjene lijeka Xenleta isprati s intravenskom infuzijom 0,9 %-tne otopine natrijevog klorida.

Zbrinjavanje
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima.