

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Xenleta 600 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje lefamulinacetat v količini, ki ustreza 600 mg lefamulina. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Modra, ovalna, filmsko obložena tableta, (dolžine 19,8 mm in širine 9,7 mm), z napisom „LEF 600“, natisnjenim v črni barvi na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Xenleta je indicirano za zdravljenje zunajbolnišnične pljučnice (ZBP) pri odraslih, kadar je ocenjeno, da uporaba antibiotikov, ki se običajno priporočajo za začetno zdravljenje ZBP, ni primerna ali so bili ti antibiotiki neuspešni (glejte poglavje 5.1).

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek lefamulina je opisan v preglednici 1.

Bolnike je mogoče ves čas zdraviti s peroralnim lefamulinom, če je to skladno z njihovim kliničnim stanjem. Bolniki, ki začnejo zdravljenje po intravenski poti (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Xenleta raztopina za infundiranje), lahko preidejo na peroralne tablete, ko je to klinično indicirano.

Preglednica 1: Odmerek zdravila Xenleta

Odmerek	Trajanje zdravljenja
Samo peroralni lefamulin:	5 dni
Ena tableta zdravila Xenleta 600 mg vsakih 12 ur	
Intravenski lefamulin z možnostjo prehoda na peroralni lefamulin: 150 mg zdravila Xenleta vsakih 12 ur z intravenskim infundiranjem, ki traja 60 minut, z možnostjo prehoda na eno tableto zdravila Xenleta 600 mg peroralno vsakih 12 ur	Skupno 7 dni zdravljenja po intravenski ali kombinirani intravenski in peroralni poti

Posebne populacije

Starejši bolniki

Prilagajanje odmerka za starejše bolnike ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro, vključno s tistimi, ki so na hemodializi, prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Jetrna okvara

Pri bolnikih z jetrno okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost lefamulina pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Tablete je treba pogoltniti cele z vodo. Zdravilo Xenleta je treba jemati na prazen želodec, najmanj 1 uro pred obrokom ali 2 uri po obroku (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

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

Preobčutljivost na kateri koli antibiotik iz razreda plevromutilinov.

Sočasna uporaba z zmernimi ali močnimi induktorji encimov CYP3A (npr. efavirenz, fenitoin, rifampicin) ali močnimi zaviralci encimov CYP3A (npr. klaritromicin, itraconazol, ritonavir) (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba s substrati encimov CYP3A (npr. antipsihotiki, eritromicin, triciklični antidepresivi), ki podaljšajo interval QT (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z zdravili, ki podaljšajo interval QT, kot so antiaritmiki razreda IA (npr. kinidin, prokainamid) ali razreda III (npr. amiodaron, sotalol) (glejte poglavje 4.5).

Znano podaljšanje intervala QT.

Motnje elektrolitov, zlasti nekorrigirana hipokaliemija.

Klinično pomembna bradikardija, nestabilno kongestivno srčno popuščanje ali simptomatske ventrikularne aritmije v anamnezi.

Sočasna uporaba z občutljivimi substrati encima CYP2C8 (npr. repaglinid) (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Podaljšanje intervala QTc in potencialnega kliničnega stanja, povezanega s podaljšanjem intervala QTc

V nekliničnih in kliničnih študijah z lefamulinom so opazili spremembe srčne elektrofiziologije. V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z zunajbolnišnično pljučnico je bila povprečna sprememba QTcF od izhodišča do 3.–4. dneva 11,4 ms. Podaljšanje QTcF > 30 ms so opazili pri 17,9 %, > 60 ms pa pri 1,7 % bolnikov. Ta podaljšanja so bila pogostejša po intravenskem odmerjanju lefamulina v primerjavi s peroralnim.

Pri bolnikih z ledvično okvaro, ki potrebujejo dializo, je treba lefamulin uporabljati previdno, ker presnovne motnje, povezane z ledvično okvaro lahko vodijo v podaljšanje intervala QT.

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo cirozo je treba lefamulin uporabljati previdno, ker presnovne motnje, povezane z jetrno insuficienco, lahko vodijo v podaljšanje intervala QT.

Diareja, povezana z bakterijo *Clostridioides difficile* (prej znana kot *Clostridium difficile*)

Pri uporabi lefamulina so opazili diarejo, povezano s *C. difficile* (CDAD – *Clostridioides difficile* associated diarrhoea), ki se lahko pojavi v razponu od blage diareje do kolitisa s smrtnim izidom. Pri vseh bolnikih, pri katerih se med uporabo lefamulina ali po njej pojavi diareja, je treba razmisliti o CDAD (glejte poglavje 4.8). Potrebna je natančna anamneza, saj so o CDAD poročali tudi več kot dva meseca po uporabi protibakterijskih zdravil.

Pri sumu na CDAD ali potrjeni CDAD bo morda treba prekiniti uporabo protibakterijskega zdravila, ki ni usmerjeno proti *C. difficile*. Razmisliti je treba o ustreznih podpornih ukrepih skupaj z specifičnim zdravljenjem okužbe s *Clostridioides difficile*.

Neobčutljivi mikroorganizmi

Dolgotrajna uporaba lahko povzroči čezmerno rast neobčutljivih organizmov, zaradi česar bo morda treba prekiniti zdravljenje ali uvesti druge ustrezne ukrepe.

Vpliv na jetrne transaminaze

Med zdravljenjem je priporočljivo spremljanje jetrnih transaminaz (ALT, AST), zlasti pri bolnikih, pri katerih so transaminaze bile povišane ob izhodišču (glejte poglavje 4.8).

Jetrna okvara

Pri bolnikih z zmerno (razred B po Child-Pughovi lestvici) ali hudo (razred C po Child-Pughovi lestvici) jetrno okvaro je vezava lefamulina na beljakovine zmanjšana v primerjavi z zdravimi osebami ali z bolniki z blago jetrno okvaro (razred A po Child-Pughovi lestvici). Pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro se zdravljenje lahko začne šele po natančni oceni razmerja koristi in tveganja zaradi morebitnih neželenih učinkov, povezanih z višjimi koncentracijami prostega lefamulina, vključno s podaljšanjem intervala QTcF. Bolnike je treba med zdravljenjem pozorno spremljati.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

Sočasna uporaba lefamulina in drugih zdravil, za katera je znano, da podaljšajo interval QT, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Farmakokinetične interakcije

Vpliv drugih zdravil na lefamulin

Uporaba z zmernimi in močnimi induktorji CYP3A/P-gp

Zdravila, ki so zmerni ali močni induktorji encimov CYP3A (npr. rifampicin, šentjanževka [*Hypericum perforatum*], karbamazepin, fenitoin, bosentan, efavirenz, primidon) lahko pomembno zmanjšajo koncentracijo lefamulina v plazmi, kar lahko zmanjša terapevtski učinek lefamulina. Sočasna uporaba takšnih zdravil in lefamulina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Uporaba z močnimi zaviralci CYP3A/P-gp

Zdravila, ki so močni zaviralci encimov CYP3A in P-gp (npr. klaritromicin, diltiazem, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, posakonazol, režimi, ki vsebujejo ritonavir, vorikonazol) lahko spremenijo absorpcijo lefamulina in posledično povečajo koncentracije lefamulina v plazmi. Sočasna uporaba takšnih zdravil ali grenivkega soka in lefamulina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Možnost vpliva lefamulina na druga zdravila

Lefamulin je zmerni zaviralec CYP3A, vendar nima induksijskega potenciala.

Sočasna uporaba peroralnega lefamulina in zdravil, ki jih presnavljajo encimi CYP3A, kot so alprazolam, alfentanil, ibrutinib, lovastatin, simvastatin, triazolam, vardenafil in verapamil, lahko povzroči povečanje koncentracij teh zdravil v plazmi. Glejte preglednico 2.

Sočasna uporaba lefamulina in zdravil, ki jih presnavljajo encimi CYP2C8 (npr. repaglinid), lahko poveča koncentracijo teh zdravil v plazmi. Sočasna uporaba z občutljivimi substrati encima CYP2C8 je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3 in preglednico 2).

V klinični študiji medsebojnega delovanja zdravil niso opazili klinično pomembnega medsebojnega delovanja, kadar so lefamulin uporabili sočasno s substratom P-glikoproteina digoksinom. Kliničnih študij medsebojnega delovanja z lefamulinom in substrati drugih prenašalcev niso izvedli. Študije *in vitro* so pokazale, da lefamulin deluje kot zaviralec prenašalcev OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OCT1 in MATE1. Zato je pri sočasni uporabi lefamulina in občutljivih substratov teh prenašalcev, zlasti pri tistih substratih z ozkim terapevtskim oknom, potrebna previdnost.

Preglednica 2 vsebuje povzetek učinkov na koncentracije lefamulina in sočasno uporabljenih zdravil v plazmi, izraženih kot razmerja povprečja najmanjših kvadratov (90-% interval zaupanja). Smer puščice kaže smer spremembe izpostavitve (C_{max} in AUC), kjer ↑ pomeni povečanje za več kot 25 %, ↓ pomeni zmanjšanje za več kot 25 %, ↔ pa pomeni odsotnost spremembe (zmanjšanje ali povečanje je enako ali manjše kot 25 %). Spodnja preglednica ne vključuje vseh možnih primerov.

Preglednica 2: Interakcije in priporočila za odmerjanje peroralnega zdravila Xenleta skupaj z drugimi zdravili

Zdravila po terapevtskih področjih/možnih mehanizmih interakcij	Vpliv na ravni zdravil	C_{max}	AUC	Klinične opombe
ANTIARITMIKI				
Digoksin 0,5 mg v enkratnem odmerku (zaviranje P-gp)	— digoksin	1,05 (0,88–1,26)	1,11 (0,98–1,27)	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
ANTIDEPRESIVI				
Fluvoksamin* 100 mg dvakrat na dan (blago zaviranje CYP3A)	Interakcije niso raziskovali. Pričakovano — lefamulin			Prilagajanje odmerka ni potrebno.
ANTIDIABETIKI				
Metformin 1000 mg v enkratnem odmerku (zaviranje	Interakcije niso raziskovali.			Priporočena je previdnost. Sočasna uporaba z lefamulinom lahko povzroči povečanje izpostavitve

Zdravila po terapevtskih področjih/možnih mehanizmih interakcij	Vpliv na ravni zdravil	C_{max}	AUC	Klinične opombe
MATE, OCT1, OCT2)				metforminu. Bolnike je treba spremljati.
Repaglinid* 0,25 mg v enkratnem odmerku (zaviranje CYP3A4, CYP2C8)	Interakcije niso raziskovali. Pričakovano ↑ repaglinid			Sočasna uporaba z lefamulinom lahko povzroči povečanje izpostavitve repaglinidu in je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
ANTIMIKOTIKI				
Ketokonazol 200 mg dvakrat na dan (močno zaviranje CYP3A4)	↑ lefamulin	1,58 (1,38–1,81)	2,65 (2,43–2,90)	Sočasna uporaba z močnimi zaviralci CYP3A, kot je ketokonazol, lahko povzroči povečanje izpostavitve lefamulinu in je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
Flukonazol* 400 mg 1. dan + 200 mg enkrat na dan (zmerno zaviranje CYP3A)	Interakcije niso raziskovali. Pričakovano ↑ lefamulin			Sočasna uporaba zdravil, za katera je znano, da podaljšajo interval QT, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
UČINKOVINE ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB Z MIKOBAKTERIJAMI				
Rifampicin 600 mg enkrat na dan (močna indukcija CYP3A)	↓ lefamulin	0,43 (0,37–0,50)	0,28 (0,25–0,31)	Sočasna uporaba z močnimi induktorji CYP3A lahko zmanjša terapevtski učinek lefamulina in je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
ZDRAVILA, KI VSEBUJEJO ETINIL-ESTRADIOL				
Etinil estradiol*(EE) 35 µg enkrat na dan (zaviranje CYP3A4)	Interakcije niso raziskovali.			Uporabljajte previdno. (glejte poglavje 4.6.)
PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI VIRUSU HIV				
Efavirenz* 600 mg enkrat na dan (zmerna indukcija CYP3A4)	Interakcije niso raziskovali. Pričakovano ↓ lefamulin			Sočasna uporaba z zmernimi induktorji CYP3A lahko zmanjša terapevtski učinek lefamulina in je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
ANTAGONIST RECEPTORJA ZA BENZODIAZEPIN BZ1				
Zolpidem* 10 mg v enkratnem odmerku	Interakcije niso raziskovali.			Med sočasno uporabo z lefamulinom spremljajte neželene učinke.

Zdravila po terapevtskih področjih/možnih mehanizmih interakcij	Vpliv na ravni zdravil	C _{max}	AUC	Klinične opombe
(zaviranje CYP3A4)	Pričakovano ↑ zolpidem			Razmislite o prilagoditvi odmerka zolpidema [#] .
ZAVIRALCI IZLOČANJA/NEUTRALIZATORJI ŽELOČNE KISLINE				
Omeprazol	Interakcije niso raziskovali. Pričakovano: ↔ lefamulin			Prilagajanje odmerka ni potrebno.
ZELIŠČNI IZDELKI				
Šentjanževka (močna indukcija CYP3A4)	Interakcije niso raziskovali. Pričakovano ↓ lefamulin			Sočasna uporaba z močnimi induktorji CYP3A lahko zmanjša terapevtski učinek lefamulina in je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
ZAVIRALCI HMG-COA-REDUKTAZE				
Rosuvastatin 20 mg v enkratnem odmerku Atorvastatin, lovastatin, pravastatin (zaviranje CYP3A, BCRP, OATP1)	Interakcije niso raziskovali.			Uporabljajte previdno.
SEDATIVI				
Midazolam 2 mg v enkratnem peroralnem odmerku (zaviranje CYP3A4)	— midazolam	2,03 (1,84–2,23)	3,07 (2,75–3,43)	Pri sočasni uporabi s peroralnim lefamulinom je priporočena previdnost. Razmislite o prilagoditvi odmerka midazolama [#] .

*Za predvidevanje so uporabili fiziološko zasnovan farmakokinetični model, razvit na podlagi študij interakcij *in vitro*.

[#]Glejte ustrezni povzetek glavnih značilnosti zdravila.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Xenleta uporabljati učinkovito kontracepcijo. Ženske, ki jemljejo peroralna kontracepcijska sredstva morajo uporabljati dodatno pregradno kontracepcijsko metodo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi lefamulina pri nosečnicah ni.

Študije na živalih so pokazale povečano incidenco mrtvorojenih mladičev (glejte poglavje 5.3).

Študije vpliva na razvoj zarodka in ploda na živalih niso zadostne (glejte poglavje 5.3).

Uporaba zdravila Xenleta v nosečnosti ni priporočljiva.

Dojenje

Ni znano, ali se lefamulin/njegovi presnovki izločajo v materino mleko.

Razpoložljivi farmakokinetični podatki pri živalih so pokazali, da se lefamulin/njegovi presnovki izločajo v mleko (glejte poglavje 5.3).

Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti.

Med zdravljenjem z zdravilom Xenleta je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Učinki lefamulina na plodnost pri ljudeh niso bili raziskani.

Lefamulin ni povzročil okvar plodnosti ali vpliva na razmnoževanje pri podganah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Xenleta nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so diareja (7 %), navzea (4 %), bruhanje (2 %), zvečanje vrednosti jetrnih encimov (2 %), glavobol (1 %), hipokaliemija (1 %) in nespečnost (1 %).

Prebavne motnje so bile povezane predvsem s peroralno formulacijo lefamulina, zaradi njih pa so zdravljenje prekinili v < 1 % primerov.

Resni neželeni učinek, o katerem so najpogosteje poročali, je atrijska fibrilacija (< 1 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Na podlagi združenih podatkov iz preskušanj 3. faze z intravensko in peroralno formulacijo zdravila so identificirali naslednje neželene učinke lefamulina. Neželeni učinki so razvrščeni glede na klasifikacijo po organskih sistemih in pogostnost. Kategorije pogostosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 3: Pogostnost neželenih učinkov po organskih sistemih iz kliničnih preskušanj

Organski sistem	Pogosti	Občasni
Infekcijske in parazitske bolezni		kolitis, ki ga povzroča <i>Clostridioides difficile</i> orofaringealna kandidoza vulvovaginalna glivična okužba
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		anemija trombocitopenija
Presnovne in prehranske motnje	hipokaliemija	
Psihiatrične motnje	nespečnost	anksioznost
Bolezni živčevja	glavobol	omotica somnolenca
Srčne bolezni	podaljšan interval QT na elektrokardiogramu	atrijska fibrilacija palpitacije
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		orofaringealne bolečine

Bolezni prebavil	diareja navzea bruhanje	bolečine v trebuhu bolečine v zgornjem delu trebuha obstipacija dispepsija epigastrično nelagodje gastritis erozijski gastritis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvečanje vrednosti alanin- aminotransferaze* zvečanje vrednosti aspartat- aminotransferaze*	zvečanje vrednosti alkalne fosfataze zvečanje vrednosti gama- glutamilttransferaze
Bolezni sečil		retencija urina
Preiskave		zvečanje vrednosti kreatinin- fosfokinaze

*V preskušanjih 3. faze (združeni podatki za intravensko in peroralno formulacijo zdravila), so se vrednosti alanin-aminotransferaze > 3 x ULN pojavile pri 5 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Xenleta in 5 % bolnikov, ki so prejeli moksifloksacin, > 5 x ULN pa pri 2 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Xenleta in 1 % bolnikov, ki so prejeli moksifloksacin. Vrednosti aspartat-aminotransferaze > 3 x ULN so se pojavile pri 4% bolnikov, ki so prejeli zdravilo Xenleta in 2% bolnikov, ki so prejeli moksifloksacin, > 5 x ULN pa pri 1% bolnikov, ki so prejeli zdravilo Xenleta in 1 % bolnikov, ki so prejeli moksifloksacin. Bolniki, pri katerih so se pojavila povečanja, so bili asimptomatični, njihovi laboratorijski rezultati pa so bili reverzibilni in so po navadi dosegli največjo vrednost v prvem tednu odmerjanja zdravila Xenleta. Noben izmed bolnikov, ki so prejeli zdravilo Xenleta, ni izpolnjeval meril po Hyjevem zakonu.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

Največji posamezni odmerki lefamulina, ki so jih uporabili v kliničnih preskušanjih, so bili 750 mg peroralno pri zdravih preskušancih. Ti odmerki niso bili povezani z nobenimi resnimi neželenimi učinki. S povečanjem izpostavitve lefamulinu se lahko podaljša interval QT. Zdravljenje prevelikega odmerjanja lefamulina naj vključuje opazovanje in splošne podporne ukrepe. Hemodializa ne bo pomembno odstranila lefamulina iz sistemskega krvnega obtoka.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, drugi antibiotiki, oznaka ATC: J01XX12.

Mehanizem delovanja

Lefamulin je plevromutilinski antibiotik. Zavira sintezo bakterijskih beljakovin tako, da se veže na A- in P-mesto centra peptidil-transferaze (PTC – peptidyl transferase center) v osrednjem delu domene V 23S rRNA v ribosomski podenoti 50S ter prepreči pravilno postavitev tRNA.

Odpornost

Odpornost na lefamulin pri sicer občutljivih vrstah je lahko posledica mehanizmov, ki vključujejo specifično zaščito ali spremembo ribosomske tarče z beljakovinami ABC-F, kot so vga (A, B, E), Cfr metil-transferaza, ali z mutacijami ribosomskih beljakovin L3 in L4 ali mutacijami v domeni V podenote 23S rRNA.

Cfr na splošno povzroča navzkrižno odpornost z oksazolidinoni, linkozamidi, fenikoli in streptogramini skupine A. Beljakovine ABC-F lahko povzročijo navzkrižno odpornost z linkozamidi in streptogramini skupine A.

Organizmi, ki so odporni na druga protibakterijska zdravila iz razreda plevromutilinov, so na splošno navzkrižno odporni na lefamulin.

Mehanizmi, ki povzročajo odpornost na beta-laktame, makrolide, kinolone, tetracikline, zaviralce folatne poti, mupirocin in glikopeptide, ne vplivajo na delovanje lefamulina.

Inherentna odpornost na lefamulin se pojavlja pri rodu *Enterobacterales* (npr. *Klebsiella pneumoniae*) in nefermentirajočih gram-negativnih aerobnih bakterijah (npr. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*).

Protibakterijska aktivnost v kombinaciji z drugimi antibiotiki

Študije *in vitro* so pokazale, da ni antagonizma med lefamulinom in amikacinom, azitromicinom, aztreonamom, ceftriaksonom, levofloksacinom, linezolidom, meropenemom, penicilinom, tigeciklinom, trimetoprimom/sulfametoksazolom ter vankomicinom.

Kriteriji za interpretacijo testiranja občutljivosti

Mejne vrednosti minimalne inhibicijske koncentracije (MIK), kot jih določajo priporočeni kriteriji za interpretacijo odbora EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), so:

Organizem	Minimalne inhibitorne koncentracije (mg/l)	
	Občutljiv ($\leq S$)	Odporen ($> R$)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Antimikrobično delovanje lefamulina proti *S. pneumoniae* in *S. aureus* je najbolj sovpadalo z razmerjem površine pod krivuljo koncentracije v času prostega zdravila v 24 urah in minimalne inhibicijske koncentracije (24-urno razmerje AUC/MIK).

Klinična učinkovitost proti specifičnim povzročiteljem bolezni

V kliničnih študijah so pokazali učinkovitost proti povzročiteljem bolezni, občutljivim za lefamulin *in vitro*, ki so navedeni pod vsako indikacijo:

Zunajbolnišnična pljučnica

- Grampozitivne bakterije:
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Staphylococcus aureus*
- Gramnegativne bakterije:
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Legionella pneumophila*
- Druge bakterije:
 - *Mycoplasma pneumoniae*

- *Chlamydophila pneumoniae*

Proti naslednjim povzročiteljem bolezni, ki so pomembni za odobrene indikacije, niso ugotovili klinične učinkovitosti, čeprav študije *in vitro* kažejo, da bi bili občutljivi za lefamulin ob odsotnosti pridobljenih mehanizmov odpornosti:

- Gramnegativne bakterije:
 - *Haemophilus parainfluenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Xenleta za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju zunajbolnišnične pljučnice (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Podatki iz kliničnih preskušanj

V naknadni analizi podskupin iz dveh preskušanj 3. faze pri bolnikih z zunajbolnišnično pljučnico so bile stopnje klinične ozdravitve na pregledu po zdravljenju pri bolnikih s pozitivnim testom kulture izpljunka, pozitivnim testom kulture v krvi ali pozitivnim urinskim testom prisotnosti antigena za bakterijo *S. pneumoniae* nižje pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z lefamulinom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z moksifloksacinom. Kadar se je zdravljenje začelo intravensko, so bile stopnje ozdravitve 28/36 [77,8 %; (95 % interval zaupanja 60,8 % do 89,9 %)] za lefamulin v primerjavi s 26/31 [83,9 %; (95 % interval zaupanja 66,3 % do 94,6 %)] za moksifloksacin. Kadar se je zdravljenje začelo peroralno, so bile stopnje ozdravitve 19/25 (76 %; 95 % interval zaupanja 55,9 % do 90,6 %) v primerjavi s 30/32 (93,8 %; 95 % interval zaupanja 79,2 % do 99,2 %).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi formulacije v obliki 600-mg tablete s takojšnjim sproščanjem je bila peroralna biološka uporabnost lefamulina na tešče 25,8-odstotna. Izpostavitve 1. dan ($AUC_{0-12\text{ h}}$) je bila enakovredna izpostavitvi 150 mg intravensko uporabljenega lefamulina.

Pri sočasnem zaužitju zajtrka z veliko maščobami in veliko kalorijami ter enkratnega peroralnega odmerka 600 mg lefamulina (tableta s takojšnjim sproščanjem) se je absolutna biološka uporabnost rahlo zmanjšala (21,0 %).

Porazdelitev

Lefamulin se zmerno do močno veže na beljakovine v plazmi (alfa-1 kisli glikoprotein > človeški serumski albumin) v razponu 88–97 % pri koncentraciji 1 µg/ml, 83–94 % pri 3 µg/ml in 73–86 % pri 10 µg/ml (odvisno od testa) ter kaže saturabilno, nelinearno vezavo v razponu 1–10 µg/ml. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}) je približno 2,5 l/kg. Hitro porazdelitev lefamulina v kožo in mehka tkiva so pokazali z mikrodializo, v epitelijsko tekočino (ELF) pa z bronholalveolarno lavažo.

Biotransformacija

V plazmi se 24 do 42 % lefamulina presnavlja predvsem v reakcijah 1. faze encimov CYP3A, kjer nastajajo večinoma hidroksilirani presnovki brez protibakterijskih lastnosti, predvsem glavni presnovek BC-8041 (2R-hidroksilefamulin). BC-8041 je edini presnovek v plazmi, ki po peroralnem odmerjanju predstavlja > 10 % (13,6 % do 17,3 %) skupnih snovi, povezanih z zdravilom, medtem ko po intravenskem odmerjanju noben presnovek ni presegel 10 % ($\leq 6,7$ %).

Izločanje

Izločanje je bilo večfazno, končna vrednost $t_{1/2}$ pa je bila v razponu 9–10 h po enkratnem peroralnem ali intravenskem odmerku. Na splošno se je lefamulin izločal predvsem po ledvični poti. Od 9,6 %–14,1 % intravenskega odmerka lefamulina se je izločilo v obliki nespremenjene učinkovine v urinu. Skupni očistek iz telesa po intravenskem infundiranju 150 mg je bil približno 20 l/h, ledvični očistek pa 1,6 l/h.

Posebne populacije

Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki lefamulina glede na spol, raso ali telesno maso niso opazili.

Starejši bolniki

Pri bolnikih z zunajbolnišnično pljučnico je obstajal trend povečanja izpostavitve lefamulinu s staranjem, s približno 50-odstotnim povečanjem AUC_{0-24} v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih, starih ≥ 85 let v primerjavi z bolniki, starimi < 65 let.

Ledvična okvara

Izvedli so študijo, v kateri so primerjali farmakokinetiko lefamulina po intravenski uporabi 150 mg pri 8 preskušancih s hudo ledvično okvaro in 7 ustreznih zdravih kontrolnih preskušancev. Drugih 8 preskušancev, ki so potrebovali hemodializo, je intravensko prejelo 150 mg lefamulina takoj pred dializo (na dan dialize) in na dan brez dialize. Vrednosti AUC , C_{max} in CL lefamulina in njegovega glavnega presnovka so bile primerljive med preskušanci s hudo ledvično okvaro in ustreznimi zdravimi preskušanci ter pri preskušancih, ki so potrebovali hemodializo, ne glede na to, ali so zdravilo prejeli na dan dialize ali na dan brez dialize. Lefamulina in njegovega glavnega presnovka ni bilo mogoče odstraniti z dializo. Ledvična okvara ni vplivala na izločanje lefamulina.

Jetrna okvara

Izvedli so študijo, v kateri so primerjali farmakokinetiko lefamulina po intravenski uporabi 150 mg pri 8 preskušancih z zmerno jetrno okvaro (razred B po Child-Pughovi lestvici), 8 preskušancih s hudo jetrno okvaro (razred C po Child-Pughovi lestvici) in 11 ustreznih zdravih kontrolnih preskušancih. Med preskušanci z zmerno ali hudo jetrno okvaro ter ustreznih zdravih kontrolnih preskušancih niso opazili klinično pomembnih razlik vrednosti skupne AUC , C_{max} in CL lefamulina in njegovega glavnega presnovka. Jetrna okvara ni bistveno vplivala na izločanje lefamulina. Pri večji jetrni okvari je bila vezava na beljakovine v plazmi manjša.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri podganah ni bilo učinkov na plodnost pri samcih ali samicah, ki bi bili povezani z lefamulinom. Lefamulin/presnovki se izločajo v mleko doječih podgan. Po enkratnem odmerku 30 mg/kg radioaktivno označenega lefamulina so bile največje koncentracije radioaktivnosti v plazmi 3,29, v mleku pa 10,7 μ g ekvivalentov/g. Lefamulin/presnovki so prehajali skozi placento pri brejih podganah. V plazmi dojenih podganjih mladičev so pokazali izpostavitve samo v 1 od 3 legel samic, ki so prejemale učinkovino v vsaki izmed skupin, ki je prejela srednji ali velik odmerek 4. dan po skotitvi. 20. dan po skotitvi v plazmi mladičev niso ugotovili nobene testne snovi.

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri živalih pri stopnjah izpostavljenosti, podobnih stopnjam klinične izpostavljenosti, ki bi lahko bili pomembni za klinično uporabo, so bili naslednji:

V študiji razvoja zarodka in ploda pri podganah z lefamulinom med organogenezo (GD 6–17) je bil 1 deformiran plod v kontrolni skupini, 0 deformiranih plodov v skupini, ki je prejela majhen odmerek, 2 deformirana ploda v skupini, ki je prejela srednji odmerek in 1 deformiran plod v skupini, ki je prejela velik odmerek. Ugotovitve so vključevale malformacije (palatoshizo, krajšo spodnjo čeljust,

malformacije vretenc in reber ter cisto v vratnem predelu) pri srednjih in velikih odmerkih, vendar je povezava z zdravljenjem dvoumna. Zmanjšana osifikacija ali njena odsotnost pri številnih skeletnih elementih v vseh skupinah, ki so prejemale učinkovino, lahko kaže na zaostajanje v razvoju, povezano z zdravljenjem, pri vseh ocenjenih odmerkih.

V študiji razvoja zarodka in ploda pri kuncih z lefamulinom med organogenezo (GD 6-18) je majhno število živih plodov *in utero* v skupinah, ki so prejemale učinkovino, omejilo interpretacijo študije. Dodatne ugotovitve v skupini, ki je prejemala velik odmerek, so vključevale zmanjšano maso ploda in zmanjšano osifikacijo ali njeno odsotnost v skeletnih elementih, kar lahko kaže na zaostajanje v razvoju.

V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah je bil v skupini, ki je prejemala velik odmerek, indeks živorojenih mladičev zmanjšan (87,4 %). Ob odsotnosti povezanih ugotovitev pri isti ravni odmerka v študiji razvoja zarodka in ploda pri podganah, so bili mrtvorajeni mladiči upoštevani kot učinek v pozni brejosti ali učinek ob skotitvi.

Dokazi za od odmerka odvisno regenerativno anemijo pri obeh vrstah, so pokazali, da ima lefamulin lahko hemolitične učinke pri koncentracijah, ki so višje od koncentracij v raztopini za infundiranje, ki bo v klinični uporabi. Ta učinek ni bil viden v oceni krvne združljivosti *in vitro* pri koncentraciji 0,6 mg/ml, kjer so uporabili človeško kri.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

manitol (E421)
povidon
mikrokristalna celuloza (E460)
premreženi natrijev karmelozat (E468)
smukec
silicijev dioksid
magnezijev stearat

Filmska obloga

poli(vinilni alkohol) (delno hidroliziran) (E1203)
titanov dioksid
makrogol
smukec
indigotin (E132)

Črnilo za tiskanje

šlak
črni železov oksid (E172)
propilenglikol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/PE/PCTFE/aluminija z 10 filmsko obloženimi tabletami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

EU/1/20/1457/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 27. julij 2020

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

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

1. IME ZDRAVILA

Xenleta 150 mg koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala s 15 ml koncentrata vsebuje lefamulinacetat v količini, ki ustreza 150 mg lefamulina, ki jo je treba razredčiti na končno koncentracijo 0,6 mg/ml.

Pomožna snov z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 1,055 mg natrija na odmerek.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje

Koncentrat je brezbarvna raztopina.

Vehikel je brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Xenleta je indicirano za zdravljenje zunajbolnišnične pljučnice (ZBP) pri odraslih, kadar je ocenjeno, da uporaba antibiotikov, ki se običajno priporočajo za začetno zdravljenje ZBP, ni primerna ali so bili ti antibiotiki neuspešni (glejte poglavje 5.1).

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Xenleta je opisan v preglednici 1.

Bolnike je mogoče ves čas zdraviti z intravenskim lefamulinom, če je to skladno z njihovim kliničnim stanjem. Bolniki, ki začnejo zdravljenje po intravenski poti, lahko preidejo na peroralne tablete (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila Xenleta 600 mg tablete) ko je to klinično indicirano.

Preglednica 1: Odmerek zdravila Xenleta

Odmerek	Trajanje zdravljenja
Samo intravenski lefamulin: 150 mg zdravila Xenleta vsakih 12 ur z intravenskim infundiranjem, ki traja 60 minut, in sicer z direktnim infundiranjem ali z uporabo intravenskega infuzijskega kompleta tipa Y, ki je morda že v uporabi.	7 dni
Intravenski lefamulin z možnostjo prehoda na peroralni lefamulin:	Skupno 7 dni zdravljenja po intravenski ali

Odmerek	Trajanje zdravljenja
150 mg zdravila Xenleta vsakih 12 ur z intravenskim infundiranjem, ki traja 60 minut, z možnostjo prehoda na eno tableto zdravila Xenleta 600 mg peroralno vsakih 12 ur	kombinirani intravenski in peroralni poti

Posebne populacije

Starejši bolniki

Prilagajanje odmerka za starejše bolnike ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro, vključno s tistimi, ki so na hemodializi, prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Jetrna okvara

Pri bolnikih z jetrno okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost lefamulina pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Intravenska uporaba

Zdravilo Xenleta se daje z intravenskim infundiranjem, ki traja 60 minut, prostornina infundirane tekočine pa je 250 ml. Priporočena hitrost infundiranja se ne sme preseči.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

Preobčutljivost na kateri koli antibiotik iz razreda plevromutilinov.

Sočasna uporaba z zmernimi ali močnimi induktorji encimov CYP3A (npr. efavirenz, fenitoin, rifampicin) (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba s substrati encimov CYP3A (npr. antipsihotiki, eritromicin, triciklični antidepresivi), ki podaljšajo interval QT (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z zdravili, ki podaljšajo interval QT, kot so antiaritmiki razreda IA (npr. kinidin, prokainamid) ali razreda III (npr. amiodaron, sotalol) (glejte poglavje 4.5).

Znano podaljšanje intervala QT.

Motnje elektrolitov, zlasti nekorrigirana hipokaliemija.

Klinično pomembna bradikardija, nestabilno kongestivno srčno popuščanje ali simptomatske ventrikularne aritmije v anamnezi.

Sočasna uporaba z občutljivimi substrati encima CYP2C8 (npr. repaglinid) (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Podaljšanje intervala QTc in potencialnega kliničnega stanja, povezanega s podaljšanjem intervala QTc

V nekliničnih in kliničnih študijah z lefamulinom so opazili spremembe srčne elektrofiziologije. V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z zunajbolnišnično pljučnico je bila povprečna sprememba QTcF od izhodišča do 3.–4. dneva 11,4 ms. Podaljšanje QTcF > 30 ms so opazili pri 17,9 %, > 60 ms pa pri 1,7 % bolnikov. Ta podaljšanja so bila pogostejša po intravenskem odmerjanju lefamulina v primerjavi s peroralnim.

Stopnja podaljšanja intervala QT se lahko poveča s povečanjem koncentracij lefamulina ali povečanjem hitrosti infundiranja intravenske formulacije. Zato se priporočenega odmerka in hitrosti infundiranja ne sme preseči.

Pri bolnikih z ledvično okvaro, ki potrebujejo dializo, je treba lefamulin uporabljati previdno, ker presnovne motnje, povezane z ledvično okvaro lahko vodijo v podaljšanje intervala QT.

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo cirozo je treba lefamulin uporabljati previdno, ker presnovne motnje, povezane z jetrno insuficienco, lahko vodijo v podaljšanje intervala QT.

Diareja, povezana z bakterijo *Clostridioides difficile* (prej znana kot *Clostridium difficile*)

Pri uporabi lefamulina so opazili diarejo, povezano s *C. difficile* (CDAD – *Clostridioides difficile* associated diarrhoea), ki se lahko pojavi v razponu od blage diareje do kolitisa s smrtnim izidom. Pri vseh bolnikih, pri katerih se med uporabo lefamulina ali po njej pojavi diareja, je treba razmisliti o CDAD (glejte poglavje 4.8). Potrebna je natančna anamneza, saj so o CDAD poročali tudi več kot dva meseca po uporabi protibakterijskih zdravil.

Pri sumu na CDAD ali potrjeni CDAD, bo morda treba prekiniti uporabo protibakterijskega zdravila, ki ni usmerjeno proti *C. difficile*. Razmisliti je treba o ustreznih podpornih ukrepih skupaj z specifičnim zdravljenjem okužbe s *Clostridioides difficile*.

Neobčutljivi mikroorganizmi

Dolgotrajna uporaba lahko povzroči čezmerno rast neobčutljivih organizmov, zaradi česar bo morda treba prekiniti zdravljenje ali uvesti druge ustrezne ukrepe.

Vpliv na jetrne transaminaze

Med zdravljenjem je priporočljivo spremljanje jetrnih transaminaz (ALT, AST), zlasti pri bolnikih, pri katerih so transaminaze bile povišane ob izhodišču (glejte poglavje 4.8).

Jetrna okvara

Pri bolnikih z zmerno (razred B po Child-Pughovi lestvici) ali hudo (razred C po Child-Pughovi lestvici) jetrno okvaro je vezava lefamulina na beljakovine zmanjšana v primerjavi z zdravimi osebami ali z bolniki z blago jetrno okvaro (razred A po Child-Pughovi lestvici). Pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro se zdravljenje lahko začne šele po natančni oceni razmerja koristi in tveganja zaradi morebitnih neželenih učinkov, povezanih z višjimi koncentracijami prostega lefamulina, vključno s podaljšanjem intervala QTcF. Bolnike je treba med zdravljenjem pozorno spremljati.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 1,055 mg natrija na odmerek, kar ustreza 52,75 % največjega dnevnega vnosa 2 g natrija za odraslo osebo po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

Sočasna uporaba drugih zdravil, za katera je znano, da podaljšajo interval QT, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Farmakokinetične interakcije

Vpliv drugih zdravil na lefamulin

Uporaba z zmernimi in močnimi induktorji CYP3A/P-gp

Zdravila, ki so zmerni ali močni induktorji encimov CYP3A (npr. rifampicin, šentjanževka [*Hypericum perforatum*], karbamazepin, fenitoin, bosentan, efavirenz, primidon) lahko pomembno zmanjšajo koncentracijo lefamulina v plazmi, kar lahko zmanjša terapevtski učinek lefamulina. Sočasna uporaba takšnih zdravil in lefamulina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Možnost vpliva lefamulina na druga zdravila

Sočasna uporaba lefamulina in občutljivih substratov encima CYP2C8, kot je repaglinid, lahko poveča koncentracijo teh zdravil v plazmi. Sočasna uporaba z občutljivimi substrati encima CYP2C8 je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3 in preglednico 2).

V klinični študiji medsebojnega delovanja zdravil niso opazili klinično pomembnega medsebojnega delovanja, kadar so lefamulin uporabljali sočasno s substratom P-glikoproteina digoksinom. Kliničnih študij medsebojnega delovanja z lefamulinom in substrati drugih prenašalcev niso izvedli. Študije *in vitro* so pokazale, da lefamulin deluje kot zaviralec prenašalcev OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OCT2 in MATE1. Zato je pri sočasni uporabi lefamulina in občutljivih substratov teh prenašalcev, zlasti pri tistih substratih z ozkim terapevtskim oknom, potrebna previdnost.

Preglednica 2 vsebuje povzetek učinkov na koncentracije lefamulina in sočasno uporabljenih zdravil v plazmi, izraženih kot razmerja povprečja najmanjših kvadratov (90-% interval zaupanja). Smer puščice kaže smer spremembe izpostavitve (C_{max} in AUC), pri čemer ↑ pomeni povečanje za več kot 25 %, ↓ pomeni zmanjšanje za več kot 25 %, ↔ pa pomeni odsotnost spremembe (zmanjšanje ali povečanje je enako ali manjše kot 25 %). Spodnja preglednica ne vključuje vseh možnih primerov.

Preglednica 2: Interakcije in priporočila za odmerjanje intravenskega zdravila Xenleta skupaj z drugimi zdravili

Zdravila po terapevtskih področjih/možnih mehanizmih interakcij	Vpliv na ravni zdravil	C_{max}	AUC	Klinične opombe
ANTIDEPRESIVI				
Fluvoksamin* 100 mg dvakrat na dan (blago zaviranje CYP3A)	Interakcije niso raziskovali Pričakovano — lefamulin			Pri intravenskem lefamulinu odmerka ni treba prilagajati.
ANTIDIABETIKI				
Metformin 1000 mg v enkratnem odmerku (zaviranje)	Interakcije niso raziskovali			Priporočena je previdnost. Sočasna uporaba z lefamulinom lahko povzroči povečanje izpostavitve

Zdravila po terapevtskih področjih/možnih mehanizmih interakcij	Vpliv na ravni zdravil	C_{max}	AUC	Klinične opombe
MATE, OCT1, OCT2)				metforminu. Bolnike je treba spremljati.
Repaglinid* 0,25 mg v enkratnem odmerku (zaviranje CYP3A4, CYP2C8)	Interakcije niso raziskovali. Pričakovano ↑ repaglinid			Sočasna uporaba z lefamulinom lahko povzroči povečanje izpostavitve repaglinidu in je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
ANTIMIKOTIKI				
Ketokonazol 200 mg dvakrat na dan (močno zaviranje CYP3A4)	↑ lefamulin	1,06 (0,96–1,16)	1,26 (1,14–1,41)	Pri intravenskem lefamulinu odmerka ni treba prilagajati.
Flukonazol* 400 mg 1. dan + 200 mg enkrat na dan (zmerno zaviranje CYP3A)	Interakcije niso raziskovali. Pričakovano ↔ lefamulin			Sočasna uporaba zdravil, za katera je znano, da podaljšajo interval QT, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
UČINKOVINE ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB Z MIKOBAKTERIJAMI				
Rifampicin 600 mg enkrat na dan (močna indukcija CYP3A)	↓ lefamulin	0,92 (0,87–0,97)	0,73 (0,70–0,76)	Sočasna uporaba z močnimi induktorji CYP3A lahko zmanjša terapevtski učinek lefamulina in je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
ZDRAVILA, KI VSEBUJEJO ETINIL-ESTRADIOL				
Etinil estradiol*(EE) 35 µg enkrat na dan (zaviranje CYP3A4)	Interakcije niso raziskovali Pričakovano ↔ EE			Uporabljajte previdno. (Glejte poglavje 4.6.)
PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI VIRUSU HIV				
Efavirenz* 600 mg enkrat na dan (zmerna indukcija CYP3A4)	Interakcije niso raziskovali Pričakovano: ↓ lefamulin			Sočasna uporaba z zmernimi induktorji CYP3A lahko zmanjša terapevtski učinek lefamulina in je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
ANTAGONIST RECEPTORJA ZA BENZODIAZEPIN BZ1				
Zolpidem* 10 mg v enkratnem odmerku (zaviranje CYP3A4)	Interakcije niso raziskovali Pričakovano: — zolpidem			Prilagajanje odmerka ni potrebno.

Zdravila po terapevtskih področjih/možnih mehanizmih interakcij	Vpliv na ravni zdravil	C _{max}	AUC	Klinične opombe
ZELIŠČNI IZDELKI				
Šentjanževka (močna indukcija CYP3A4)	Interakcije niso raziskovali Pričakovano: ↓ lefamulin			Sočasna uporaba z močnimi induktorji CYP3A lahko zmanjša terapevtski učinek lefamulina in je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
ZAVIRALCI HMG-COA-REDUKTAZE				
Rosuvastatin 20 mg v enkratnem odmerku Atorvastatin, lovastatin, provastatin (zaviranje BCRP, OATP1)	Interakcije niso raziskovali			Uporabljajte previdno.
SEDATIVI				
Midazolam 2 mg v enkratnem peroralnem odmerku (zaviranje CYP3A4)	— midazolam	1,03 (0,82–1,3)	1,17 (0,82–1,67)	Kadar se zdravilo uporablja sočasno z intravenskim lefamulinom, prilagajanje odmerka ni potrebno.

*Za predvidevanje so uporabili fiziološko zasnovan farmakokinetični model, razvit na podlagi študij interakcij *in vitro*.

#Glejte ustrezní povzetek glavnih značilnosti zdravila.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Xenleta uporabljati učinkovito kontracepcijo. Ženske, ki jemljejo peroralna kontracepcijska sredstva morajo uporabljati dodatno pregradno kontracepcijsko metodo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi lefamulina pri nosečnicah ni.

Študije na živalih so pokazale povečano incidenco mrtvorojenih mladičev (glejte poglavje 5.3).

Študije vpliva na razvoj zarodka in ploda na živalih niso zadostne (glejte poglavje 5.3).

Uporaba zdravila Xenleta v nosečnosti ni priporočljiva.

Dojenje

Ni znano, ali se lefamulin/njegovi presnovki izločajo v materino mleko.

Razpoložljivi farmakokinetični podatki pri živalih so pokazali, da se lefamulin/njegovi presnovki izločajo v mleko (glejte poglavje 5.3).

Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti.

Med zdravljenjem z zdravilom Xenleta je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Učinki lefamulina na plodnost pri ljudeh niso bili raziskani.

Lefamulin ni povzročil okvar plodnosti ali vpliva na razmnoževanje pri podganah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Xenleta nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so reakcije na mestu uporabe (7 %), diareja (7 %), navzea (4 %), bruhanje (2 %), zvečanje vrednosti jetrnih encimov (2 %), glavobol (1 %), hipokaliemija (1 %) in nespečnost (1 %).

Reakcije na mestu uporabe se nanašajo na intravensko uporabo, zaradi njih pa so zdravljenje prekinili v < 1 % primerov. Prebavne motnje so bile povezane predvsem s peroralno formulacijo lefamulina, zaradi njih pa so zdravljenje prekinili v < 1 % primerov.

Resni neželeni učinek, o katerem so najpogosteje poročali, je atrijska fibrilacija (< 1 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Na podlagi združenih podatkov iz preskušanj 3. faze z intravensko in peroralno formulacijo zdravila so identificirali naslednje neželene učinke lefamulina. Neželeni učinki so razvrščeni glede na klasifikacijo po organskih sistemih in pogostnost. Kategorije pogostosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 3: Pogostnost neželenih učinkov po organskih sistemih iz kliničnih preskušanj

Organski sistem	Pogosti	Občasni
Infekcijske in parazitske bolezni		kolitis, ki ga povzroča <i>Clostridioides difficile</i> orofaringealna kandidoza vulvovaginalna glivična okužba
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		anemija trombocitopenija
Presnovne in prehranske motnje	hipokaliemija	
Psihiatrične motnje	nespečnost	anksioznost
Bolezni živčevja	glavobol	omotica somnia
Srčne bolezni	podaljšan interval QT na elektrokardiogramu	atrijska fibrilacija palpitacije
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		orofaringealne bolečine

Bolezni prebavil	diareja navzea bruhanje	bolečine v trebuhu bolečine v zgornjem delu trebuha obstipacija dispepsija epigastrično nelagodje gastritis erozijski gastritis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvečanje vrednosti alanin- aminotransferaze* zvečanje vrednosti aspartat- aminotransferaze*	zvečanje vrednosti alkalne fosfataze zvečanje vrednosti gama- glutamilttransferaze
Bolezni sečil		retencija urina
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečina na mestu infundiranja flebitis na mestu infundiranja eritem na mestu infundiranja	podplutbe na mestu infundiranja občutek mraza na mestu infundiranja
Preiskave		zvečanje vrednosti kreatinin- fosfokinaze

*V preskušanjih 3. faze (združeni podatki za intravensko in peroralno formulacijo zdravila), so se vrednosti alanin-aminotransferaze $> 3 \times \text{ULN}$ pojavile pri 5 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Xenleta in 5 % bolnikov, ki so prejeli moksifloksacin, $> 5 \times \text{ULN}$ pa pri 2 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Xenleta in 1 % bolnikov, ki so prejeli moksifloksacin. Vrednosti aspartat-aminotransferaze $> 3 \times \text{ULN}$ so se pojavile pri 4% bolnikov, ki so prejeli zdravilo Xenleta in 2% bolnikov, ki so prejeli moksifloksacin, $> 5 \times \text{ULN}$ pa pri 1% bolnikov, ki so prejeli zdravilo Xenleta in 1 % bolnikov, ki so prejeli moksifloksacin. Bolniki, pri katerih so se pojavila povečanja, so bili asimptomatični, njihovi laboratorijski rezultati pa so bili reverzibilni in so po navadi dosegli največjo vrednost v prvem tednu odmerjanja zdravila Xenleta. Noben izmed bolnikov, ki so prejeli zdravilo Xenleta, ni izpolnjeval meril po Hyjeovem zakonu.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

Največji posamezni odmerki lefamulina, ki so jih uporabili v kliničnih preskušanjih, so bili 400 mg intravensko pri zdravih preskušancih. Ti odmerki niso bili povezani z nobenimi resnimi neželenimi učinki. S povečanjem izpostavitve lefamulinu se lahko podaljša interval QT. Zdravljenje prevelikega odmerjanja lefamulina naj vključuje opazovanje in splošne podporne ukrepe. Hemodializa ne bo pomembno odstranila lefamulina iz sistemskega krvnega obtoka.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, drugi antibiotiki, oznaka ATC: [J01XX12](#)

Mehanizem delovanja

Lefamulin je plevromutilinski antibiotik. Zavira sintezo bakterijskih beljakovin tako, da se veže na A- in P-mesto centra peptidil-transferaze (PTC – peptidyl transferase center) v osrednjem delu domene V 23S rRNA v ribosomski podenoti 50S ter prepreči pravilno postavitve tRNA.

Odpornost

Odpornost na lefamulin pri sicer občutljivih vrstah je lahko posledica mehanizmov, ki vključujejo specifično zaščito ali spremembo ribosomske tarče z beljakovinami ABC-F, kot so vga (A, B, E), Cfr metil-transferaza, ali z mutacijami ribosomskih beljakovin L3 in L4 ali mutacijami v domeni V podenote 23S rRNA.

Cfr na splošno povzroča navzkrižno odpornost z oksazolidini, linkozamidi, fenikoli in streptogrami skupine A. Beljakovine ABC-F lahko povzročijo navzkrižno odpornost z linkozamidi in streptogramini skupine A.

Organizmi, ki so odporni na druga protibakterijska zdravila iz razreda plevromutilinov, so na splošno navzkrižno odporni na lefamulin.

Mehanizmi, ki povzročajo odpornost na beta-laktame, makrolide, kinolone, tetracikline, zaviralce folatne poti, mupirocin in glikopeptide, ne vplivajo na delovanje lefamulina.

Inherentna odpornost na lefamulin se pojavlja pri rodu *Enterobacteriales* (npr. *Klebsiella pneumoniae*) in nefermentirajočih gram-negativnih aerobnih bakterijah (npr. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*).

Protibakterijska aktivnost v kombinaciji z drugimi antibiotiki

Študije *in vitro* so pokazale, da ni antagonizma med lefamulinom in amikacinom, azitromicinom, aztreonamom, ceftriaksonom, levofloksacinom, linezolidom, meropenemom, penicilinom, tigeciklinom, trimetoprimom/sulfametoksazolom ter vankomicinom.

Kriteriji za interpretacijo testiranja občutljivosti

Mejne vrednosti minimalne inhibicijske koncentracije (MIK), kot jih določajo priporočeni kriteriji za interpretacijo odbora EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), so:

Organizem	Minimalne inhibitorne koncentracije (mg/l)	
	Občutljiv ($\leq S$)	Odporen ($> R$)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Antimikrobično delovanje lefamulina proti *S. pneumoniae* in *S. aureus* je najbolj sovpadalo z razmerjem površine pod krivuljo koncentracije v času prostega zdravila v 24 urah in minimalne inhibicijske koncentracije (24-urno razmerje AUC/MIK).

Klinična učinkovitost proti specifičnim povzročiteljem bolezni

V kliničnih študijah so pokazali učinkovitost proti povzročiteljem bolezni, občutljivim za lefamulin *in vitro*, ki so navedeni pod vsako indikacijo:

Zunajbolnišnična pljučnica

- Grampozitivne bakterije:
 - *Streptococcus pneumoniae*

- *Staphylococcus aureus*
- Gramnegativne bakterije:
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Legionella pneumophila*
- Druge bakterije:
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Chlamydia pneumoniae*

Proti naslednjim povzročiteljem bolezni, ki so pomembni za odobrene indikacije, niso ugotovili klinične učinkovitosti, čeprav študije *in vitro* kažejo, da bi bili občutljivi za lefamulin ob odsotnosti pridobljenih mehanizmov odpornosti:

- Gramnegativne bakterije:
 - *Haemophilus parainfluenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Xenleta za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju zunajbolnišnične pljučnice (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Podatki iz kliničnih preskušanj

V naknadni analizi podskupin iz dveh preskušanj 3. faze pri bolnikih z zunajbolnišnično pljučnico so bile stopnje klinične ozdravitve na pregledu po zdravljenju pri bolnikih s pozitivnim testom kulture izpljunka, pozitivnim testom kulture v krvi ali pozitivnim urinskim testom prisotnosti antigena za bakterijo *S. pneumoniae* nižje pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z lefamulinom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z moksifloksacinom. Kadar se je zdravljenje začelo intravensko, so bile stopnje ozdravitve 28/36 [77,8 %; (95 % interval zaupanja 60,8 % do 89,9 %)] za lefamulin v primerjavi s 26/31 [83,9 %; (95 % interval zaupanja 66,3 % do 94,6 %)] za moksifloksacin. Kadar se je zdravljenje začelo peroralno, so bile stopnje ozdravitve 19/25 (76 %; 95 % interval zaupanja 55,9 % do 90,6 %) v primerjavi s 30/32 (93,8 %; 95 % interval zaupanja 79,2 % do 99,2 %).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Navedba smiselno ni potrebna.

Porazdelitev

Lefamulin se zmerno do močno veže na beljakovine v plazmi (alfa-1 kisli glikoprotein > človeški serumski albumin) v razponu 88–97 % pri koncentraciji 1 µg/ml, 83–94 % pri 3 µg/ml in 73–86 % pri 10 µg/ml (odvisno od testa) ter kaže saturabilno, nelinearno vezavo. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}) je približno 2,5 l/kg. Hitro porazdelitev lefamulina v kožo in mehka tkiva so pokazali z mikrodializo, v epitelijsko tekočino (ELF) pa z bronholalveolarno lavažo.

Biotransformacija

V plazmi se 24 do 42 % lefamulina presnavlja predvsem v reakcijah 1. faze encimov CYP3A, kjer nastajajo večinoma hidroksilirani presnovki brez protibakterijskih lastnosti, predvsem glavni presnovek BC-8041 (2R-hidroksilefamulin). BC-8041 je edini presnovek v plazmi, ki po peroralnem odmerjanju predstavlja > 10 % (13,6 % do 17,3 %) skupnih snovi, povezanih z zdravilom, medtem ko po intravenskem odmerjanju noben presnovek ni presegal 10 % (≤ 6,7 %).

Izločanje

Izločanje je bilo večfazno, končna vrednost $t_{1/2}$ pa je bila v razponu 9–10 h po enkratnem peroralnem ali intravenskem odmerku. Na splošno se je lefamulin izločal predvsem po ledvični poti. Od 9,6 %–14,1 % intravenskega odmerka lefamulina se je izločilo v obliki nespremenjene učinkovine v urinu. Skupni očistek iz telesa po intravenskem infundiranju 150 mg je bil približno 20 l/h, ledvični očistek pa 1,6 l/h.

Posebne populacije

Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki lefamulina glede na spol, raso ali telesno maso niso opazili.

Starejši bolniki

Pri bolnikih z zunajbolnišnično pljučnico je obstajal trend povečanja izpostavitve lefamulinu s staranjem, s približno 50-odstotnim povečanjem AUC_{0-24} v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih, starih ≥ 85 let v primerjavi z bolniki, starimi < 65 let.

Ledvična okvara

Izvedli so študijo, v kateri so primerjali farmakokinetiko lefamulina po intravenski uporabi 150 mg pri 8 preskušancih s hudo ledvično okvaro in 7 ustreznih zdravih kontrolnih preskušancev. Drugih 8 preskušancev, ki so potrebovali hemodializo, je intravensko prejelo 150 mg lefamulina takoj pred dializo (na dan dialize) in na dan brez dialize. Vrednosti AUC , C_{max} in CL lefamulina in njegovega glavnega presnovka so bile primerljive med preskušanci s hudo ledvično okvaro in ustreznimi zdravimi preskušanci ter pri preskušancih, ki so potrebovali hemodializo, ne glede na to, ali so zdravilo prejeli na dan dialize ali na dan brez dialize. Lefamulina in njegovega glavnega presnovka ni bilo mogoče odstraniti z dializo. Ledvična okvara ni vplivala na izločanje lefamulina.

Jetrna okvara

Izvedli so študijo, v kateri so primerjali farmakokinetiko lefamulina po intravenski uporabi 150 mg pri 8 preskušancih z zmerno jetrno okvaro (razred B po Child-Pughovi lestvici), 8 preskušancih s hudo jetrno okvaro (razred C po Child-Pughovi lestvici) in 11 ustreznih zdravih kontrolnih preskušancih. Med preskušanci z zmerno ali hudo jetrno okvaro ter ustreznih zdravih kontrolnih preskušancih niso opazili klinično pomembnih razlik vrednosti skupne AUC , C_{max} in CL lefamulina in njegovega glavnega presnovka. Jetrna okvara ni bistveno vplivala na izločanje lefamulina. Pri večji jetrni okvari je bila vezava na beljakovine v plazmi manjša.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri podganah ni bilo učinkov na plodnost pri samcih ali samicah, ki bi bili povezani z lefamulinom. Lefamulin/presnovki se izločajo v mleko doječih podgan. Po enkratnem odmerku 30 mg/kg radioaktivno označenega lefamulina so bile največje koncentracije radioaktivnosti v plazmi 3,29, v mleku pa 10,7 μ g ekvivalentov/g. Lefamulin/presnovki so prehajali skozi placento pri brejih podganah. V plazmi dojenih podganjih mladičev so pokazali izpostavitve samo v 1 od 3 legel samic, ki so prejemale učinkovino v vsaki izmed skupin, ki je prejela srednji ali velik odmerek 4. dan po skotitvi. 20. dan po skotitvi v plazmi mladičev niso ugotovili nobene testne snovi.

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri živalih pri stopnjah izpostavljenosti, podobnih stopnjam klinične izpostavljenosti, ki bi lahko bili pomembni za klinično uporabo, so bili naslednji:

V študiji razvoja zarodka in ploda pri podganah z lefamulinom med organogenezo (GD 6–17) je bil 1 deformiran plod v kontrolni skupini, 0 deformiranih plodov v skupini, ki je prejela majhen odmerek, 2 deformirana ploda v skupini, ki je prejela srednji odmerek in 1 deformiran plod v skupini, ki je prejela velik odmerek. Ugotovitve so vključevale malformacije (palatoshizo, krajšo spodnjo čeljust,

malformacije vretenc in reber ter cisto v vratnem predelu) pri srednjih in velikih odmerkih, vendar je povezava z zdravljenjem dvoumna. Zmanjšana osifikacija ali njena odsotnost pri številnih skeletnih elementih v vseh skupinah, ki so prejemale učinkovino, lahko kaže na zaostajanje v razvoju, povezano z zdravljenjem, pri vseh ocenjenih odmerkih.

V študiji razvoja zarodka in ploda pri kuncih z lefamulinom med organogenezo (GD 6-18) je majhno število živih plodov *in utero* v skupinah, ki so prejemale učinkovino, omejilo interpretacijo študije. Dodatne ugotovitve v skupini, ki je prejemala velik odmerek, so vključevale zmanjšano maso ploda in zmanjšano osifikacijo ali njeno odsotnost v skeletnih elementih, kar lahko kaže na zaostajanje v razvoju.

V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah je bil v skupini, ki je prejemala velik odmerek, indeks živorojenih mladičev zmanjšan (87,4 %). Ob odsotnosti povezanih ugotovitev pri isti ravni odmerka v študiji razvoja zarodka in ploda pri podganah, so bili mrtvorojeni mladiči upoštevani kot učinek v pozni brejosti ali učinek ob skotitvi.

Dokazi za od odmerka odvisno regenerativno anemijo pri obeh vrstah, so pokazali, da ima lefamulin lahko hemolitične učinke pri koncentracijah, ki so desetkrat višje od koncentracij v raztopini za infundiranje, ki bo v klinični uporabi. Ta učinek ni bil viden v oceni krvne združljivosti *in vitro* pri koncentraciji 0,6 mg/ml, kjer so uporabili človeško kri.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Koncentrat

natrijev klorid
voda za injekcije

Vehikel

citronska kislina
natrijev citrat
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

Po redčenju

Dokazali so 24-urno kemijsko in fizikalno obstojnost zdravila med uporabo pri sobni temperaturi in 48-urno pri temperaturi 2 °C do 8 °C. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če pripravljene raztopine ne uporabite takoj, je za čas shranjevanja pripravljene raztopine in za pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik; ta čas ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bilo redčenje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Koncentrat

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte.

Vehikel

Shranjujte pri temperaturi to 25 °C. Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Koncentrat

Steklena viala z zamaškom iz klorobutilne gume ter aluminjastim tesnilom s plastično odstranljivo zaporko.

Vehikel

Polipropilenska infuzijska vrečka

Velikost pakiranja

Eno pakiranje vsebuje 2 viali s 15 ml koncentrata in 2 vrečki z 250 ml vehikla.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Splošni previdnostni ukrepi

Ena viala in vrečka za infundiranje sta samo za enkratno uporabo.

Pri pripravi in uporabi raztopine je treba uporabljati standardne aseptične tehnike.

Navodila za redčenje in infundiranje

Koncentrat zdravila Xenleta je treba zmešati v vrečko z vehiklom, ki vsebuje 250 ml raztopine fiziološke raztopine z 10 mM citratnega pufra, in zdravilo dati z infundiranjem.

1. Aseptično odzemite 15 ml zdravila Xenleta iz vial s koncentratom.
2. Prenesite koncentrat v vrečko z vehiklom, ki vsebuje 250 ml 0,9-% raztopine natrijevega klorida z 10 mM citratnega pufra.
3. Zavržite vso neuporabljeno vsebino iz vial s koncentratom. Viala s koncentratom in vrečka z raztopino vehikla sta namenjena samo enkratni uporabi.
4. Razredčena raztopina mora biti bistra in brezbarvna. Pri pareneteralnih zdravilih je treba pred uporabo vedno, ko to raztopina in vsebnik dopuščata, vizualno preveriti, ali vsebujejo delce in ali se je spremenila barva.
5. Zdravilo dajte z intravenskim infundiranjem, ki naj traja 60 minut. Infundirajte neposredno ali skozi komplet za intravensko infundiranje tipa Y, ki je lahko že pripravljen. Izogibajte se hitremu ali bolusnemu intravenskemu infundiranju.
6. Zdravilo dajte samo z intravenskim infundiranjem.

Združljivost rekonstituiranega zdravila Xenleta z intravenskimi zdravili, aditivih ali snovmi, razen z 0,9-% raztopino natrijevega klorida z 10 mM citratnega pufra za intravensko infundiranje in 0,9-% raztopino natrijevega klorida za intravensko infundiranje, ni bila ugotovljena. Če uporabljate skupno intravensko linijo za dajanje drugih zdravil poleg zdravila Xenleta, je treba pred vsakim dajanjem zdravila Xenleta in po njem linijo izprati z 0,9-% raztopino natrijevega klorida za intravensko infundiranje.

Odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

EU/1/20/1457/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 27. julij 2020
Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

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

A. PROIZVAJALEC ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca zdravila, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

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

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

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

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

Posodobljen RMP je treba predložiti:

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

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

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

Xenleta 600 mg filmsko obložene tablete
lefamulin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje lefamulinacetat v količini, ki ustreza 600 mg lefamulina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

10 filmsko obloženih tablet

5. NAČIN IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

EU/1/20/1457/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Xenleta

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNA FOLIJA

1. IME ZDRAVILA

Xenleta 600 mg filmsko obložene tablete
lefamulin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Venipharm

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**KOMPLET, ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Xenleta 150 mg koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje
lefamulin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala koncentrata vsebuje lefamulinacetat v količini, ki ustreza 150 mg lefamulina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Koncentrat:
natrijev klorid
voda za injekcije

Vrečka z vehiklom:
natrijev klorid
natrijev citrat
citronska kislina
voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje
2 viali koncentrata lefamulina
2 vrečki z vehiklom

5. NAČIN IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba po redčenju
Samo za enkratno uporabo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

EU/1/20/1457/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA Z VIALAMI****1. IME ZDRAVILA**

Xenleta 150 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
lefamulin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje lefamulinacetat v količini, ki ustreza 150 mg lefamulina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

natrijev klorid
voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

2 viali

5. NAČIN IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba po redčenju
Samo za enkratno uporabo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

EU/1/20/1457/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla z vehiklom za redčitev za IV

1. IME ZDRAVILA

Vehikel za zdravilo Xenleta

Vehikel za raztopino za infundiranje

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Natrijev klorid, natrijev citrat in citronska kislina v vodi za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

vehikel za raztopino za infundiranje

2 vrečki po 250 ml

5. NAČIN IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za intravensko uporabo

Samo za enkratno uporabo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne zamrzujte.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

EU/1/20/1457/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**VIALA S KONCENTRATOM (15 ml)****1. IME ZDRAVILA**

Xenleta 150 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
lefamulin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje lefamulinacetat v količini, ki ustreza 150 mg lefamulina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje natrijev klorid in vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
15 ml

5. NAČIN IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba po redčenju
Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

EU/1/20/1457/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

Oznaka za vrečko za infundiranje z vehiklom

1. IME ZDRAVILA

Vehikel za zdravilo Xenleta
i.v.

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Ena vrečka vsebuje natrijev klorid, natrijev citrat in citronske kisline v vodi za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

vehikel za raztopino za infundiranje
250 ml

5. NAČIN IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za intravensko uporabo
Samo za enkratno uporabo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

EU/1/20/1457/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Xenleta 600 mg filmsko obložene tablete lefamulin

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

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Xenleta in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Xenleta
3. Kako jemati zdravilo Xenleta
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Xenleta
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Xenleta in za kaj ga uporabljamo

Xenleta je zdravilo z antibiotičnim delovanjem, ki vsebuje učinkovino lefamulin. Spada v skupino zdravil, imenovanih „plevromutilini“.

Lefamulin deluje tako, da ubije določene bakterije, ki povzročajo okužbe.

Zdravilo Xenleta se uporablja za zdravljenje odraslih z bakterijskimi okužbami pljuč, znanimi kot pljučnica, kadar druga zdravila za zdravljenje pljučnice niso primerna.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Xenleta

Ne jemljite zdravila Xenleta

- če ste **alergični na lefamulin** ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste **alergični na druga zdravila** iz razreda plevromutilinov;
- če **jemljete določena zdravila**, ki lahko medsebojno delujejo z zdravilom Xenleta. Nekatera zdravila lahko namreč preprečijo delovanje zdravila Xenleta ali povzročijo neželene učinke, če se prejemajo sočasno z zdravilom Xenleta. Za podrobnejše primere glejte poglavje **Druga zdravila in zdravilo Xenleta**.
- če **jemljete zdravila**, ki lahko povzročijo spremembe električne aktivnosti srca, vidne na EKG (glejte poglavje **Druga zdravila in zdravilo Xenleta**). To je zato, ker lefamulin lahko povzroči stanje, imenovano podaljšanje intervala QT, tj. nenormalno električno aktivnost, ki vpliva na srčni ritem;
- če imate **neravnovesje soli** v krvi (zlasti nizke ravni kalija v krvi);
- če imate ali ste imeli **nepravilen srčni ritem ali nenormalen izvid na EKG, imenovan podaljšanje intervala QT**;
- če imate **zelo počasen srčni utrip** (bradikardijo);

- če vam **srce ne deluje dovolj dobro** (srčno popuščanje);

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred en vam dajo zdravilo Xenleta, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

- če imate **ledvično odpoved** in potrebujete dializo;
- če imate cirozo (**hudo bolezen jeter**).

Če kar koli od tega velja za vas, ali če o tem niste prepričani, se pred jemanjem zdravila Xenleta posvetujte z zdravnikom.

Če med jemanjem tablet Xenleta ali po njem **dobite hudo drisko**, se posvetujte z zdravnikom, ker boste morda morali nehati jemati to zdravilo, ali pa boste potrebovali še drugo zdravilo za zdravljenje driske. Antibiotiki lahko povzročijo čezmerno rast nekaterih bakterij v vašem črevesu, ki lahko poškodujejo črevo in povzročijo hudo drisko.

Če se pojavi rumena koža (zlatenica) ali vam porumenijo beločnice (skleralni ikterus), se posvetujte z zdravnikom, ker boste morda morali prenehati jemati zdravilo Xenleta ali druga zdravila.

Druge okužbe

Obstaja majhna verjetnost, da boste med zdravljenjem z zdravilom Xenleta ali po njem dobili drugo okužbo, ki jo povzroča druga bakterija. Zdravnik bo skrbno spremljal, ali so se pri vas pojavile kakršne koli nove okužbe, in vam po potrebi predpisal novo zdravljenje.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Xenleta pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, **ni priporočljiva**.

Druga zdravila in zdravilo Xenleta

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, ker nekatera izmed njih lahko vplivajo na zdravilo Xenleta, ali pa zdravilo Xenleta vpliva nanje. V spodnjem seznamu je navedenih le nekaj primerov zdravil, ki se jim je treba izogibati med jemanjem lefamulina oziroma pri katerih je potrebna previdnost. Zdravnik vam bo svetoval, ali je lefamulin primeren za vas.

Sočasno z lefamulinom ne smete jemati nobenega od naslednjih zdravil:

- karbamazepin, fenitoin, primidon (zdravila za zdravljenje epilepsije);
- efavirenz, ritonavir (za zdravljenje okužbe z virusom HIV);
- šentjanževka (zdravilo rastlinskega izvora za zdravljenje depresije ali slabega razpoloženja);
- bosentan, diltiazem, amiodaron, sotalol, kvinidin, prokainamid (za zdravljenje angine, visokega krvnega tlaka ali motenj srčnega ritma);
- rifampicin, klaritromicin, eritromicin (za zdravljenje bakterijskih okužb);
- flukonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol (za zdravljenje glivičnih okužb);
- ketokonazol (za zdravljenje Cushingove bolezni);
- repaglinid (za zdravljenje sladkorne bolezni);
- nefazodon, amitriptilin ali pimoizid (za zdravljenje depresije ali drugih duševnih bolezni);

Med jemanjem lefamulina bo zdravnik morda moral prilagoditi odmere nekaterih zdravil. Ta zdravila vključujejo:

- alprazolam, midazolam, triazolam ali druga zdravila, imenovana benzodiazepini (za zdravljenje anksioznosti);
- alfentanil (protibolečinski opioid);
- vardenafil (za zdravljenje motnje erekcije);
- ibrutinib (za zdravljenje nekaterih vrst raka);
- lovastatin, rosuvastatin ali simvastatin (za zmanjševanje ravni holesterola);
- * metformin (za zdravljenje sladkorne bolezni);
- * zolpidem (za zdravljenje nespečnosti);
- * etinil estradiol (ki se nahaja v kontracepcijskih tabletah);
- * verapamil (za zdravljenje visokega krvnega tlaka).

Zdravilo Xenleta skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Xenleta je treba vzeti na tešče vsaj 1 uro pred obrokom ali 2 uri po njem. To je zato, ker nekatera hrana in pijača lahko vpliva na delovanje vaših zdravil.

Med zdravljenjem z zdravilom Xenleta ne smete jesti grenivke ali piti grenivkinega soka, ker lahko medsebojno deluje z zdravilom Xenleta in okrepi neželene učinke.

Nosečnost in dojenje

Ne jemljite zdravila Xenleta, če ste noseči ali dojite. Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Xenleta nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Xenleta vsebuje natrij

En odmerek tega zdravila vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg), kar v bistvu pomeni, da je „brez natrija“.

3. Kako jemati zdravilo Xenleta

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena 600-mg tableta zdravila Xenleta vsakih 12 ur, 5 dni. Tablete je treba pogoltniti cele z vodo.

Tablete zdravila Xenleta se lahko jemljejo tudi potem, ko se je zdravljenje z zdravilom Xenleta začelo z infundiranjem v veno. Število dni jemanja zdravila Xenleta v obliki tablet je odvisno od števila dni prejemanja tega zdravila v obliki infuzije.

Zdravnik vam bo povedal, kako dolgo morate jemati zdravilo Xenleta. Pomembno je, da končate celotno zdravljenje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Xenleta, kot bi smeli

Če pomotoma vzamete preveč tablet, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Xenleta

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto. Zdravljenje morate nadaljevati z naslednjim načrtovanim odmerkom.

Če ste prenehali jemati zdravilo Xenleta

Nadaljujte z jemanjem vseh tablet, ki vam jih je predpisal zdravnik, tudi če začnete počutiti bolje preden vzamete vse tablete. Če tablete nehate jemati prezgodaj, se lahko okužba ponovi ali pa se vaše stanje poslabša.

Če zdravljenje prekinete prezgodaj ali če ne jemljete tablet ob pravilnem času, lahko nekatere bakterije preživijo in postanejo odporne na antibiotike. To lahko povzroči ponovitev okužbe ali pa nedelovanje antibiotika, če se okužba ponovi.

Če opazite neželeni učinek, zaradi katerega ste zaskrbljeni, se takoj posvetujte z zdravnikom, preden vzamete naslednji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

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

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 bolniku od 10

- nizke ravni kalija v krvi (hipokaliemija), ki lahko povzročijo šibkost mišic, trzanje ali nenormalno bitje srca
- težave s spanjem (nespečnost)
- glavobol
- spremembe srčnega ritma (vidne na EKG-ju, ki spremlja električno aktivnost srca)
- driska
- siljenje na bruhanje (navzea) ali bruhanje
- zvečanje vrednosti posebnih jetrnih encimov v krvi (transaminaz)

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- vnetje črevesa, ki povzroča drisko (kolitis) zaradi okužbe z vrsto bakterije, imenovano *Clostridioides difficile* (prej imenovano *Clostridium difficile*)
- glivična okužba grla in ust (kandidoza ali okužba s kandido)
- glivična okužba nožnice in vulve (kandidoza ali okužba s kandido)
- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija), zaradi katerega lahko koža postane bleda in se pojavi šibkost ali zasoplost
- zmanjšanje števila krvnih ploščic (krvnih celic, ki pomagajo pri strjevanju krvi), ki poveča tveganje za krvavitve ali modrice
- občutek tesnobe
- omotica
- občutek utrujenosti ali dremavosti
- neredno bitje srca ali srčni ritem ali palpitacije
- bolečine na zadnji strani nosu ali grla
- bolečine v želodcu, bolečine v trebuhu ali okrog želodca
- zaprtje
- prebavne motnje, povečano izločanje kisline v želodcu (zgaga) ali vnetje sluznice želodca (gastritis)
- zvečanje vrednosti jetrnih encimov v krvi (gamaglutamil-transferaze in alkalne fosfataze)
- zvečanje vrednosti mišičnega encima v krvi (kreatinin-fosfokinaze)
- težave pri uriniranju ali nezmožnost popolnoma izprazniti sečni mehur (zastajanje urina)

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila Xenleta

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake "Uporabno do". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Xenleta

- Učinkovina je lefamulin. Ena filmsko obložena tableta vsebuje lefamulinacetat v količini, ki ustreza 600 mg lefamulina.
- Druge sestavine zdravila so: silicijev dioksid (E551), premreženi natrijev karmezolat (E468), magnezijev stearat (E572), manitol (E421), mikrokristalna celuloza (E460), povidon K30, smukec (E553b).
- Filmska obloga: indigotin (E132), makrogol, poli(vinilni alkohol) (E1203), smukec, titanov dioksid (E171).
- Črnilo za tiskanje: šelak (E904), črni železov oksid (E172), propilenglikol.

Izgled zdravila Xenleta in vsebina pakiranja

Xenleta 600 mg filmsko obložene tablete so modre, ovalne tablete z napisom „LEF 600“, natisnjeni v črni barvi na eni strani.

Xenleta filmsko obložene tablete so na voljo v pretisnih omotih po 10 tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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

Navodilo za uporabo

Xenleta 150 mg koncentrat in vehikel za raztopino za infundiranje lefamulin

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Xenleta in za kaj ga uporabljamo

Xenleta je zdravilo z antibiotičnim delovanjem, ki vsebuje učinkovino lefamulin. Spada v skupino zdravil, imenovanih „plevromutilini“.

Lefamulin deluje tako, da ubije določene bakterije, ki povzročajo okužbe.

Zdravilo Xenleta se uporablja za zdravljenje odraslih z bakterijskimi okužbami pljuč, znanimi kot pljučnica, kadar druga zdravila za zdravljenje pljučnice niso primerna.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Xenleta

Zdravila Xenleta ne smete prejeti

- če ste **alergični na lefamulin** ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste **alergični na druga zdravila** iz razreda plevromutilinov;
- če **jemljete določena zdravila**, ki lahko medsebojno delujejo z zdravilom Xenleta. Nekatera zdravila lahko namreč preprečijo delovanje zdravila Xenleta ali povzročijo neželene učinke, če se prejemajo sočasno z zdravilom Xenleta. Za podrobnejše primere glejte poglavje **Druga zdravila in zdravilo Xenleta**.
- če **jemljete zdravila**, ki lahko povzročijo spremembe električne aktivnosti srca, vidne na EKG (glejte poglavje **Druga zdravila in zdravilo Xenleta**). To je zato, ker lefamulin lahko povzroči stanje, imenovano podaljšanje intervala QT, tj. nenormalno električno aktivnost, ki vpliva na srčni ritem;
- če imate **neravnovesje soli** v krvi (zlasti nizke ravni kalija v krvi);
- če imate ali ste imeli **nepravilen srčni ritem ali nenormalen izvid na EKG, imenovan podaljšanje intervala QT**;
- če imate **zelo počasen srčni utrip** (bradikardijo);
- če vam **srce ne deluje dovolj dobro** (srčno popuščanje);

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden vam dajo zdravilo Xenleta, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:

- če imate **ledvično odpoved** in potrebujete dializo;
- če imate cirozo (**hudo bolezen jeter**).

Če kar koli od tega velja za vas, ali če o tem niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom preden vam dajo zdravilo Xenleta.

Če med tem ali po tem, ko vam dajejo zdravilo Xenleta, **dobite hudo drisko**, takoj povejte zdravniku, ker bo morda treba prekiniti zdravljenje. Antibiotiki lahko povzročijo čezmerno rast nekaterih bakterij v vašem črevesu, ki lahko poškodujejo črevo in povzročijo hudo drisko.

Če se pojavi rumena koža (zlatenica) ali vam porumenijo beločnice (skleralni ikterus), se posvetujte z zdravnikom, ker boste morda morali prenehati jemati zdravilo Xenleta ali druga zdravila.

Druge okužbe

Obstaja majhna verjetnost, da boste med zdravljenjem z zdravilom Xenleta ali po njem dobili drugo okužbo, ki jo povzroča druga bakterija. Zdravnik bo skrbno spremljal, ali so se pri vas pojavile kakršne koli nove okužbe, in vam po potrebi predpisal novo zdravljenje.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Xenleta pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, **ni priporočljiva**.

Druga zdravila in zdravilo Xenleta

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, ker nekatera izmed njih lahko vplivajo na zdravilo Xenleta, ali pa zdravilo Xenleta vpliva nanje. V spodnjem seznamu je navedenih le nekaj primerov zdravil, ki se jim je treba izogibati med jemanjem lefamulina oziroma pri katerih je potrebna previdnost. Zdravnik vam bo svetoval, ali je lefamulin primeren za vas.

Sočasno z lefamulinom ne smete jemati nobenega od naslednjih zdravil:

- karbamazepin, fenitoin, primidon (zdravila za zdravljenje epilepsije);
- efavirenz (za zdravljenje okužbe z virusom HIV);
- šentjanževka (zdravilo rastlinskega izvora za zdravljenje depresije ali slabega razpoloženja);
- bosentan, diltiazem, amiodaron, sotalol, kvinidin, prokainamid (za zdravljenje angine, visokega krvnega tlaka ali motenj srčnega ritma);
- rifampicin, klaritromicin, eritromicin (za zdravljenje bakterijskih okužb);
- flukonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol (za zdravljenje glivičnih okužb);
- ketokonazol (za zdravljenje Cushingove bolezni);
- repaglinid (za zdravljenje sladkorne bolezni);
- nefazodon, amitriptilin ali pimoizid (za zdravljenje depresije ali drugih duševnih bolezni);

Med jemanjem lefamulina bo zdravnik morda moral prilagoditi odmere nekaterih zdravil. Ta zdravila vključujejo:

- * lovastatin, rosuvastatin ali simvastatin (za zmanjševanje ravni holesterola);
- * metformin (za zdravljenje sladkorne bolezni);
- * etinil estradiol (ki je vsebovan v kontracepcijskih tabletah);

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, vam ne smejo dati zdravila Xenleta. Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vam dajo to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Xenleta nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Xenleta vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 1.055 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske/namizne soli) v vsaki enoti odmerka. To ustreza 53 % priporočenega največjega dnevnega prehranskega vnosa natrija za odraslega.

3. Kako vam bodo dali zdravilo Xenleta

Zdravilo Xenleta vam bo dal **zdravnik ali medicinska sestra**.

Priporočni odmerek za odrasle je 150 mg vsakih 12 ur. S kapalno infuzijo vam ga bodo približno 1 uro dajali neposredno v veno (intravensko).

Zdravljenje po navadi traja 7 dni ali več, če tako priporoča zdravnik.

Zdravnik se bo morda odločil za prehod z zdravljenja z zdravilom Xenleta v obliki kapalne infuzije na jemanje zdravila Xenleta v obliki tablet, da dokončate svoj cikel zdravljenja, ki skupno (kapalna infuzija in tableta) traja 7 dni.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Xenleta, kot bi smeli

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

Če niste prejeli odmerka zdravila Xenleta

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

4. Možni neželeni učinki

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

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 bolniku od 10

- nizke ravni kalija v krvi (hipokaliemija), ki lahko povzročijo šibkost mišic, trzanje ali nenormalno bitje srca
- težave s spanjem (nespečnost)
- glavobol
- driska
- siljenje na bruhanje (navzea) ali bruhanje
- zvečanje vrednosti posebnih jetrnih encimov v krvi (transaminaz)
- pordelost ali otekanje na mestu injiciranja
- sprememba srčnega ritma (vidna na EKG-ju, ki spremlja električno aktivnost srca)

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- vnetje črevesa, ki povzroča drisko (kolitis) zaradi okužbe z vrsto bakterije, imenovano *Clostridioides difficile* (prej imenovano *Clostridium difficile*)
- glivična okužba grla in ust (kandidoza ali okužba s kandido)
- glivična okužba nožnice in vulve (kandidoza ali okužba s kandido)
- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija), zaradi katerega lahko koža postane bleda in se pojavi šibkost ali zasoplost
- zmanjšanje števila krvnih ploščic (krvnih celic, ki pomagajo pri strjevanju krvi), ki poveča tveganje za krvavitve ali modrice
- občutek tesnobe
- omotica
- občutek utrujenosti ali dremavosti
- neredno bitje srca ali srčni ritem ali palpitacije
- bolečine na zadnji strani nosu ali grla
- bolečine v želodcu, bolečine v trebuhu ali okrog želodca

- zaprtje
- prebavne motnje, povečano izločanje kisline v želodcu (zgaga) ali vnetje sluznice želodca (gastritis)
- zvečanje vrednosti jetrnih encimov v krvi (gamaglutamil-transferaze in alkalne fosfataze)
- zvečanje vrednosti mišičnega encima v krvi (kreatinin-fosfokinaze)
- težave pri uriniranju ali nezmožnost popolnoma izprazniti sečni mehur (zastajanje urina)

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila Xenleta

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Koncentrat: Shranjujte v hladilniku (2°C to 8°C). Ne zamrzujte.

Vehikel: Shranjujte pri temperaturi to 25 °C. Ne zamrzujte.

Po redčenju:

Dokazali so 24-urno kemijsko in fizikalno obstojnost razredčene raztopine pri sobni temperaturi in 48-urno pri 2 °C do 8 °C. Zdravilo je treba dati takoj po redčenju. Če pripravljene raztopine ne uporabite takoj, je za čas shranjevanja pripravljene raztopine in za pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik; ta čas ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bilo razredčenje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Razredčena raztopina mora biti bistra in brezbarvna in je ne smete uporabiti, če vsebuje kakršne koli delce ali če je motna.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Xenleta

- Učinkovina je lefamulin. Ena viala vsebuje lefamulinacetat v količini, ki ustreza 150 mg lefamulina.
- Druge sestavine za koncentrat so: natrijev klorid in voda za injekcije.
- Druge sestavine za vehikel so: citronska kislina (E330), natrijev citrat dihidrat (E331), natrijev klorid in voda za injekcije.

Izgled zdravila Xenleta in vsebina pakiranja

Zdravilo Xenleta je koncentrat za raztopino za infundiranje.

Koncentrat je bistra brezbarvna raztopina v stekleni viali, zaprti z gumijastim zamaškom in zatesnjeni z odstranljivo zaporko.

Vehikel je bistra brezbarvna raztopina v vrečki za infundiranje iz polipropilena.

Zdravilo Xenleta je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 2 viali s po 15 ml koncentrata in 2 vrečki s po 250 ml vehikla.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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

< >

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:**Navodila za redčenje pred dajanjem**

Pri pareneteralnih zdravilih je treba pred uporabo vedno vizualno preveriti, ali vsebujejo delce in ali se je spremenila barva. Razredčiti smete samo raztopine, ki so bistre, brezbarvne in brez vidnih delcev.

Kako pripraviti zdravilo Xenleta za dajanjeSplošni previdnostni ukrepi

Ena viala in ena vrečka za infundiranje sta samo za enkratno uporabo.
Pri pripravi in uporabi raztopine je treba uporabljati standardne aseptične tehnike.

Navodila za redčenje in infundiranje

Koncentrat zdravila Xenleta je treba zmešati v vrečko z vehiklom, ki vsebuje 250 ml raztopine fiziološke raztopine z 10 mM citratnega pufra, in zdravilo dati z infundiranjem.

1. Aseptično odzemite 15 ml zdravila Xenleta iz vial s koncentratom.
2. Prenesite koncentrat v vrečko z vehiklom, ki vsebuje 250 ml 0,9-% raztopine natrijevega klorida z 10 mM citratnega pufra.
3. Zavrzite vso neuporabljeno vsebino iz vial s koncentratom. Viala s koncentratom in vrečka z raztopino vehikla sta namenjena samo enkratni uporabi.
4. Razredčena raztopina mora biti bistra in brezbarvna. Pri pareneteralnih zdravilih je treba pred uporabo vedno, ko to raztopina in vsebnik dopuščata, vizualno preveriti, ali vsebujejo delce in ali se je spremenila barva.
5. Zdravilo dajte z intravenskim infundiranjem, ki naj traja 60 minut. Infundirajte neposredno ali skozi komplet za intravensko infundiranje tipa Y, ki je lahko že pripravljen. Izogibajte se hitremu ali bolusnemu intravenskemu infundiranju.
6. Zdravilo dajte samo z intravenskim infundiranjem.

Združljivost rekonstituiranega zdravila Xenleta z intravenskimi zdravili, aditivih ali snovmi, razen z 0,9-% raztopino natrijevega klorida z 10 mM citratnega pufra za intravensko infundiranje ali 0,9-% raztopino natrijevega klorida za intravensko infundiranje, ni bila ugotovljena. Če uporabljate skupno intravensko linijo za dajanje drugih zdravil poleg zdravila Xenleta, je treba pred vsakim dajanjem zdravila Xenleta in po njem linijo izprati z 0,9-% raztopino natrijevega klorida za intravensko infundiranje.

Odstranjevanje

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