

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xenleta 600 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje lefamulini acetat odpovídající lefamulinum 600 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Modrá, oválná, potahovaná tableta s černě vytištěným nápisem „LEF 600“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Xenleta je přípravek určený k léčbě komunitní pneumonie u dospělých, je-li nasazení antibakteriálních přípravků běžně doporučovaných pro počáteční léčbu komunitní pneumonie považováno za nevhodné nebo pokud tyto přípravky selhaly (viz bod 5.1).

Je nutné věnovat pozornost oficiálním doporučením pro správné používání antibakteriálních přípravků.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučené dávkování přípravku Xenleta je uvedeno v tabulce 1.

Pacienti mohou být dle svého klinického stavu léčeni po celou dobu perorálně podávaným lefamulinem. Pacienti, u kterých je zahájena léčba intravenózní cestou (viz souhrn údajů o přípravku pro infuzní roztok Xenleta), mohou přejít na perorální léčbu tabletami, je-li k tomu klinická indikace.

Tabulka 1: Dávkování přípravku Xenleta

Dávkování	Doba trvání léčby
Pouze perorální podání lefamulinu: 600mg tableta přípravku Xenleta podávaná perorálně každých 12 hodin	5 dnů
Intravenózní léčba lefamulinem s možností přejít na perorální léčbu lefamulinem: 150 mg přípravku Xenleta každých 12 hodin intravenózní infuzí trvajících 60 minut s možností přejít na 600mg tabletu přípravku Xenleta podávanou perorálně každých 12 hodin	7 dnů celkové léčby intravenózní cestou nebo kombinací intravenózní cesty a perorálního podávání

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Pro starší pacienty není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin, a to ani u pacientů léčených hemodialýzou, není nutná žádná úprava dávkování (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost lefamulinu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání

Tablety je třeba spolknout vcelku a zapít vodou. Přípravek Xenleta je třeba užívat nalačno.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hypersenzitivita na kteroukoli jinou látku, která patří do skupiny pleuromutilinů.

Souběžné podávání se středně silnými nebo silnými induktory CYP3A (např. efavirenz, fenytoin, rifampicin) nebo silnými inhibitory CYP3A (např. klarithromycin, itraconazol, ritonavir) (viz bod 4.5).

Souběžné podávání se substráty CYP3A (např. antipsychotika, erythromycin, tricyklická antidepresiva), které prodlužují interval QT (viz bod 4.5).

Souběžné podávání s léčivými přípravky, které prodlužují interval QT, jako jsou antiarytmika třídy IA (např. chinidin, prokainamid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol) (viz bod 4.5).

Znamé prodloužení intervalu QT.

Poruchy rovnováhy elektrolytů, zejména nekorigovaná hypokalemie.

Klinicky významná bradykardie, nestabilní městnavé srdeční selhání nebo anamnéza symptomatických ventrikulárních arytmií.

Souběžné podávání s citlivými substráty CYP2C8 (např. repaglinid) (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Prodloužení intervalu QTc a potenciální klinické stavy související s prodloužením intervalu QTc

Neklinické a klinické studie s lefamulinem zjistily změny v srdeční elektrofyziologii. V klinických studiích u pacientů s komunitní pneumonií byla průměrná hodnota změny QTcF od zahájení studie až do třetího až čtvrtého dne 11,4 milisekundy. Prodloužení QTcF po zahájení studie na více než 30 milisekund bylo zaznamenáno u 17,9 % pacientů a na více než 60 milisekund u 1,7 % pacientů, přičemž bylo častější po intravenózním podávání lefamulinu ve srovnání s perorálním podáváním.

Lefamulin je třeba používat opatrně u pacientů se selháním ledvin, kteří potřebují dialýzu, protože metabolické poruchy spojené se selháním ledvin mohou vést k prodloužení intervalu QT.

Lefamulin je třeba používat opatrně u pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou cirhózou, protože metabolické poruchy spojené s jaterní insuficiencí mohou vést k prodloužení intervalu QT.

Průjem spojený s bakterií *Clostridioides* (dříve známou jako *Clostridium*) *difficile*

Průjem spojený s bakterií *C. difficile* (CDAD) byl zaznamenán v souvislosti s podáváním lefamulinu a jeho závažnost se může pohybovat v rozmezí od mírného průjmu až po fatální kolitidu. O CDAD je nutné uvažovat u všech pacientů, u kterých se během podávání lefamulinu nebo po něm vyskytne průjem (viz bod 4.8). Je nezbytné odebrat pečlivě anamnézu, neboť CDAD byl zaznamenán v průběhu dvou měsíců po podávání antibakteriálních léčivých přípravků.

Pokud existuje podezření na CDAD nebo je CDAD potvrzen, může být nutné přerušit probíhající užívání antibakteriálního léčivého přípravku, který není určen proti bakterii *C. difficile*. Je třeba zvážit odpovídající podpůrná opatření spolu s nasazením specifické léčby proti bakterii *Clostridioides difficile*.

Necitlivé mikroorganismy

Dlouhodobé používání může mít za následek nadměrný růst necitlivých organismů, což může vyžadovat přerušení léčby nebo jiná odpovídající opatření.

Účinky na jaterní aminotransferázy

Doporučuje se monitorování hladin jaterních aminotransferáz (ALT, AST) v průběhu léčby, zejména u pacientů, jejichž hladiny aminotransferáz jsou oproti výchozím hodnotám zvýšené (viz bod 4.8).

Porucha funkce jater

Pacienti se středně těžkou (třída B Childovy-Pughovy klasifikace) nebo s těžkou (třída C Childovy-Pughovy klasifikace) poruchou funkce jater mají sníženou vazbu lefamulinu na proteiny ve srovnání se zdravými jedinci nebo jedinci s lehkou (třída A Childovy-Pughovy klasifikace) poruchou funkce jater. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater je třeba léčbu zahájit až po pečlivém vyhodnocení poměru přínosů a rizik z důvodu možných nežádoucích účinků spojených s vyššími koncentracemi nevázaného lefamulinu, včetně prodloužení intervalu QTcF. Pacienti mají být během léčby důkladně sledováni.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Souběžné podávání lefamulinu s jinými léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují interval QT, je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Farmakokinetické interakce

Účinky jiných přípravků na lefamulin

Používání se středně silnými a silnými induktory CYP3A/P-gp

Léčivé přípravky, které jsou středně silné nebo silné induktory CYP3A (např. rifampicin, třezalka tečkovaná [*Hypericum perforatum*], karbamazepin, fenytoin, bosentan, efavirenz, primidon), by mohly významně snížit plazmatickou koncentraci lefamulinu a mohou vést ke sníženému terapeutickému účinku lefamulinu. Souběžné podávání těchto léčivých přípravků s lefamulinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Používání se silnými inhibitory CYP3A/P-gp

Léčivé přípravky, které jsou silné inhibitory CYP3A a P-gp (např. klarithromycin, diltiazem, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, posakonazol, terapeutické režimy s ritonavirem, vorikonazolem), mohou ovlivnit absorpci lefamulinu, a tudíž zvýšit plazmatické koncentrace lefamulinu. Souběžné podávání těchto léčivých přípravků nebo grapefruitové šťávy s lefamulinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Možnost ovlivnění jiných léčivých přípravků lefamulinem

Lefamulin je středně silný inhibitor CYP3A, ale nemá žádný indukční potenciál.

Souběžné perorální podávání lefamulinu s látkami, které jsou metabolizovány CYP3A, jako například alprazolam, alfentanil, ibrutinib, lovastatin, simvastatin, triazolam, vardenafil a verapamil, může mít za následek zvýšené plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků. Viz tabulka 2.

Souběžné podávání lefamulinu s látkami, které jsou metabolizovány CYP2C8 (například repaglinid) může mít za následek zvýšené plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků. Souběžné podávání s citlivými substráty CYP2C8 je kontraindikováno (viz bod 4.3 a tabulka 2).

V klinické studii lékové interakce nebyla při podávání lefamulinu souběžně se substrátem P-gp digoxinem pozorována žádná klinicky významná interakce. Klinické studie lékové interakce s lefamulinem a substrátem jiných transportérů nebyly provedeny. Studie *in vitro* ukázaly, že lefamulin působí jako inhibitor transportérů OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OCT1 a MATE1. Při souběžném podávání lefamulinu s citlivými substráty těchto transportérů, zvláště se substráty s úzkým terapeutickým oknem, se proto doporučuje postupovat obezřetně.

Tabulka 2 shrnuje účinky na plazmatické koncentrace lefamulinu a na souběžné podávání léčivých přípravků vyjádřené jako poměry průměrných hodnot nejmenších čtverců (90% interval spolehlivosti). Směr šipky udává směr změny expoziční (C_{max} a AUC), kde ↑ označuje zvýšení o více než 25 %, ↓ označuje snížení o více než 25 % a ↔ značí stav beze změny (odpovídá zvýšení či snížení o 25 % nebo méně). Níže uvedená tabulka nezahrnuje všechny údaje.

Tabulka 2: Interakce a doporučené dávkování týkající se perorálně podávaného přípravku Xenleta při podání s jinými léčivými přípravky

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí / možných mechanismů interakce	Účinek na úrovni léčivých přípravků	C _{max}	AUC	Klinické poznámky
ANTIARYTMIKA				
digoxin jednorázová dávka 0,5 mg (inhibice P-gp)	— digoxin	1,05 (0,88–1,26)	1,11 (0,98–1,27)	Úprava dávky není nutná.
ANTIDEPRESIVA				
fluvoxamin* 100 mg dvakrát denně (mírná inhibice CYP3A)	nebylo zkoumáno očekává se — lefamulin			Úprava dávky není nutná.
ANTIDIABETIKA				
metformin jednorázová dávka 1 000 mg	nebylo zkoumáno			Doporučuje se opatrnost. Souběžné podávání s lefamulinem

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí / možných mechanismů interakce	Účinek na úrovni léčivých přípravků	C _{max}	AUC	Klinické poznámky
(inhibice MATE, OCT1, OCT2)				může vést k vyšším expozičním metforminu. Pacienti by měli být sledováni.
repaglinid* jednorázová dávka 0,25 mg (inhibice CYP3A4, CYP2C8)	nebylo zkoumáno očekává se ↑ repaglinid			Souběžné podávání s lefamulinem může vést k vyšším expozičním repaglinidu a je kontraindikované (viz bod 4.3).
ANTIMYKOTIKA				
ketokonazol 200 mg dvakrát denně (silná inhibice CYP3A4)	↑ lefamulin	1,58 (1,38–1,81)	2,65 (2,43–2,90)	Souběžné podávání se silnými inhibitory CYP3A, jako je ketokonazol, může vést ke zvýšeným expozičním lefamulinu a je kontraindikované (viz bod 4.3).
flukonazol* 400 mg první den + 200 mg jednou denně (středně silná inhibice CYP3A)	nebylo zkoumáno očekává se ↑ lefamulin			Souběžné podávání léčivých přípravků, o kterých je známo, že prodlužují interval QT, je kontraindikované (viz bod 4.3).
ANTITUBERKULOTIKA				
rifampicin 600 mg jednou denně (silná indukce CYP3A)	↓ lefamulin	0,43 (0,37–0,50)	0,28 (0,25–0,31)	Souběžné podávání se silnými induktory CYP3A může vést ke sníženému terapeutickému účinku lefamulinu a je kontraindikované (viz bod 4.3).
PŘÍPRAVKY S OBSAHEM ETHINYLESTRADIOLU				
ethinylestradiol* (EE) 35 µg jednou denně (inhibice CYP3A4)	nebylo zkoumáno			Nutno podávat s opatrností. (Viz bod 4.6).
ANTIVIROTIKA PROTI HIV				
efavirenz* 600 mg jednou denně (středně silná indukce CYP3A4)	nebylo zkoumáno očekává se ↓ lefamulin			Souběžné podávání se středně silnými induktory CYP3A může vést ke sníženému terapeutickému účinku lefamulinu a je kontraindikované (viz bod 4.3).

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí / možných mechanismů interakce	Účinek na úrovni léčivých přípravků	C _{max}	AUC	Klinické poznámky
ANTAGONISTA BENZODIAZEPINOVÉHO RECEPTORU BZ1				
zolpidem* jednorázová dávka 10 mg (inhibice CYP3A4)	nebylo zkoumáno očekává se ↑ zolpidem			Sledovat výskyt nežádoucích účinků během souběžného podávání s lefamulinem. Zvážit úpravu dávkování zolpidemu#.
SUPRESORY/NEUTRALIZÁTORY ŽALUDEČNÍ KYSELINY				
omeprazol	nebylo zkoumáno očekává se: ↔ lefamulin			Úprava dávky není nutná.
ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY				
třezalka tečkovaná (silná indukce CYP3A4)	nebylo zkoumáno očekává se: ↓ lefamulin			Souběžné podávání se silnými induktory CYP3A může vést ke sníženému terapeutickému účinku lefamulinu a je kontraindikované (viz bod 4.3).
INHIBITORY HMG-COA REDUKTÁZY				
rosuvastatin jednorázová dávka 20 mg atorvastatin, lovastatin, pravastatin (inhibice CYP3A, BCRP, OATP1)	nebylo zkoumáno			Podávejte s opatrností.
SEDATIVA				
midazolam jednorázová perorální dávka 2 mg (inhibice CYP3A4)	— midazolam	2,03 (1,84–2,23)	3,07 (2,75–3,43)	Při souběžném perorálním podávání s lefamulinem se doporučuje opatrnost. Zvážit úpravu dávkování midazolamu#.

*Na základě studií interakcí *in vitro* byl vytvořen fyziologicky založený farmakokinetický model využívaný k předpovědím.

#Viz příslušný souhrn údajů o přípravku.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musejí během léčby pomocí přípravku Xenleta používat účinná antikoncepční opatření. Ženy užívající perorální kontraceptiva mají používat bariérovou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání lefamulinu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly zvýšený výskyt narození mrtvého plodu (viz bod 5.3).

Studie na zvířatech jsou nedostatečné z hlediska hodnocení embryofetálního vývoje (viz bod 5.3). Podávání přípravku Xenleta se v těhotenství nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se lefamulin a jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakokinetické údaje u zvířat prokázaly vylučování lefamulinu a jeho metabolitů do mléka (viz bod 5.3).

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Kojení proto musí být během léčby přípravkem Xenleta přerušeno.

Fertilita

Účinky lefamulinu na fertilitu u lidí nebyly zkoumány.

Lefamulin nezpůsobuje poruchy fertility nebo reprodukčního chování u potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Xenleta nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji vykazované nežádoucí účinky jsou průjem (7 %), nauzea (4 %), zvracení (2 %), zvýšení hladiny jaterních enzymů (2 %), bolest hlavy (1 %), hypokalemie (1 %) a insomnie (1 %).

Gastrointestinální poruchy byly spojeny převážně s perorální formou lefamulinu a vedly k přerušení léčby v méně než 1 % případů.

Nejčastěji hlášeným závažným nežádoucím účinkem je fibrilace síní (méně než 1 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Na základě sdílených dat ze studií třetí fáze pro intravenózní i perorální formy léčivých přípravků byly u lefamulinu zjištěny následující nežádoucí účinky. Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle tříd orgánových systémů a frekvence. Kategorie frekvencí jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3: Frekvence nežádoucích účinků podle tříd orgánových systémů během klinických studií

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté
Infekce a infestace		kolitida způsobená bakterií <i>Clostridioides difficile</i> orofaryngeální kandidóza vulvovaginální mykotická infekce
Poruchy krve a lymfatického systému		anémie trombocytopenie
Poruchy metabolismu a výživy	hypokalemie	
Psychiatrické poruchy	insomnie	úzkost
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	závratě sommolence
Srdeční poruchy	prodloužení QT intervalu	fibrilace síní palpitace

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		orofaryngeální bolest
Gastrointestinální poruchy	průjem nauzea zvracení	bolest břicha bolest horní poloviny břicha zácpa dyspepsie diskomfort v oblasti epigastria gastritida erozivní gastritida
Poruchy jater a žlučových cest	zvýšení hladiny alaninaminotransferázy* zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy*	zvýšení alkalické fosfatázy zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy
Poruchy ledvin a močových cest		retence moči
Vyšetření		zvýšení hladiny kreatininfosfokinázy

*Ve studiích třetí fáze (souhrnná data pro intravenózní a perorální formu) se hodnoty alaninaminotransferázy po zahájení studie nad trojnásobkem horní hranice normálního rozmezí vyskytly u 5 % pacientů léčených přípravkem Xenleta a hodnoty alaninaminotransferázy po zahájení studie nad pětinásobkem horní hranice normálního rozmezí se vyskytly u 2 % pacientů léčených přípravkem Xenleta ve srovnání s 5 % (u hodnot nad trojnásobkem horní hranice normálního rozmezí oproti výchozím hodnotám) a 1 % (u hodnot nad pětinásobkem horní hranice normálního rozmezí oproti výchozím hodnotám) pacientů v případě léčby moxifloxacinem. Hodnoty aspartátaminotransferázy po zahájení studie nad trojnásobkem horní hranice normálního rozmezí se vyskytly u 4 % pacientů léčených přípravkem Xenleta a hodnoty aspartátaminotransferázy po zahájení studie nad pětinásobkem horní hranice normálního rozmezí se vyskytly u 1% pacientů léčených přípravkem Xenleta ve srovnání se 2 % (u hodnot nad trojnásobkem horní hranice normálního rozmezí oproti výchozím hodnotám) a 1 % (u hodnot nad pětinásobkem horní hranice normálního rozmezí oproti výchozím hodnotám) pacientů v případě léčby moxifloxacinem. Postižení jedinci byli bez příznaků s reverzibilními klinickými laboratorními nálezy, které obvykle dosáhly vrcholu během prvního týdne podávání přípravku Xenleta. Žádný pacient léčený přípravkem Xenleta nesplňoval kritéria Hyova zákona.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejvyšší jednorázové dávky lefamulinu podávané perorálně při klinických studiích činily 750 mg u zdravých jedinců, u nichž nedošlo k žádným závažným nežádoucím účinkům. Interval QT se může prodloužit při zvýšené expozici lefamulinu. Léčba předávkování lefamulinem má spočívat v observaci a v obecných podpurných opatřeních. Hemodialýzou nelze lefamulin účinně odstranit ze systémové cirkulace.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, pleuromutiliny, ATC kód: J01XX12.

Mechanismus účinku

Lefamulin je antibakteriální přípravek ze skupiny pleuromutilinů. Inhibuje syntézu bakteriálních proteinů interakcí s místy A a P centra peptidyl-transferázy v centrální části domény V 23S rRNA ribozomální podjednotky 50S a brání správnému umístění tRNA.

Rezistence

Rezistence na lefamulin u normálně citlivých druhů může být způsobena mechanismy, které zahrnují zvláštní ochranu nebo změnu ribozomálního cíle proteiny ABC-F, jako je *vga* (A, B, E), Cfr methyltransferázou nebo mutacemi ribozomálních proteinů L3 a L4 nebo v doméně V 23S rRNA.

Cfr obvykle zajišťuje zkříženou rezistenci s oxazolidinony, linkosamidy, fenikoly a streptograminy skupiny A. Proteiny ABC-F mohou poskytovat zkříženou rezistenci s linkosamidy a streptograminy skupiny A.

Organismy rezistentní na jiné antibakteriální přípravky ze skupiny pleuromutilinů obvykle vykazují zkříženou rezistenci na lefamulin.

Na působení lefamulinu nemají vliv mechanismy, které poskytují rezistenci k beta-laktamům, makrolidům, chinolonům, tetracyklinům, inhibitorům dráhy folátu, mupirocinu a glykopeptidům.

Přirozená rezistence na lefamulin se vyskytuje u bakterií řádu *Enterobacterales* (např. *Klebsiella pneumoniae*) a nefermentujících gramnegativních aerobů (např. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*).

Antibakteriální účinnost v kombinaci s dalšími antibakteriálními přípravky

Studie *in vitro* neprokázaly žádný antagonismus mezi lefamulinem a amikacinem, azitromycinem, aztreonamem, ceftriaxonem, levofloxacinem, linezolidem, meropenemem, penicilinem, tigecyklinem, trimethoprimem/sulfamethoxazolem a vankomycinem.

Kritéria interpretace pro stanovení citlivosti

Níže jsou uvedeny hraniční hodnoty minimální inhibiční koncentrace (MIC), které stanovila výkladová kritéria doporučená Evropskou komisí pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST):

Organismus	Minimální inhibiční koncentrace (mg/l)	
	Citlivý ($\leq S$)	Rezistentní ($> R$)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Antimikrobiální účinnost lefamulinu na *S. pneumoniae* a *S. aureus* nejlépe korelovala s poměrem plochy pod křivkou závislosti koncentrace na čase u volné léčivé látky během 24 hodin k minimální inhibiční koncentraci (poměr AUC/MIC za 24 hodin).

Klinická účinnost proti specifickým patogenům

Klinické studie prokázaly účinnost na patogeny citlivé na lefamulin *in vitro*, jež jsou uvedeny u jednotlivých indikací:

Komunitní pneumonie

- Grampozitivní bakterie:
 - *Streptococcus pneumoniae*

- *Staphylococcus aureus*
- Gramnegativní bakterie:
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Legionella pneumophila*
- Jiné bakterie:
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Chlamydia pneumoniae*

Klinická účinnost nebyla stanovena na následující patogeny, které odpovídají schváleným indikacím, ačkoli ze studií *in vitro* vyplývá, že by byly citlivé na lefamulin při absenci mechanismů získané rezistence:

- Gramnegativní bakterie:
 - *Haemophilus parainfluenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Xenleta u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s komunitní pneumonií (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Údaje z klinických studií

V rámci post-hoc analýzy podskupiny ze dvou studií fáze III u pacientů s komunitní pneumonií byla míra klinického vyléčení při kontrole po léčbě u pacientů s jakoukoli pozitivní kulturou sputa, pozitivní kulturou krve nebo pozitivním testem na močový antigen *S. pneumoniae* nižší u pacientů léčených lefamulinem ve srovnání s pacienty léčenými moxifloxacinem. Při zahájení léčby intravenózní cestou byla míra vyléčení 28/36 [77,8 %; (95% interval spolehlivosti 60,8 % až 89,9 %)] v případě lefamulinu ve srovnání s 26/31 [83,9 %; (95% interval spolehlivosti 66,3 % až 94,6 %)] v případě moxifloxacinu. Při zahájení léčby perorální cestou byla míra vyléčení 19/25 (76 %; 95% interval spolehlivosti 55,9 % až 90,6 %) v případě lefamulinu ve srovnání s 30/32 (93,8 %; 95% interval spolehlivosti 79,2 % až 99,2 %) v případě moxifloxacinu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání 600mg tablety s okamžitým uvolňováním byla perorální biologická dostupnost lefamulinu po podání nalačno 25,8 %. Expozice v první den (AUC_{0-12h}) byla ekvivalentní expozici získané v případě intravenózního podání 150 mg lefamulinu.

Současné podání vysokokalorické snídaně s vysokým obsahem tuku s jednorázovou dávkou 600 mg lefamulinu (tableta s okamžitým uvolňováním) mělo za následek nepatrně sníženou absolutní biologickou dostupnost (21 %).

Distribuce

Lefamulin se ve střední až vysoké míře váže na plazmatické bílkoviny (alfa-1-kyselý glykoprotein > lidský sérový albumin) v rozmezí 88–97 % při koncentraci 1 µg/ml, 83–94 % při 3 µg/ml a 73–86 % při 10 µg/ml (v závislosti na analýze) a prokazuje saturovatelnou nelineární vazbu mezi 1–10 µg/ml. Distribuční objem v rovnovážném stavu (V_{ss}) je přibližně 2,5 l/kg. Rychlá tkáňová distribuce lefamulinu do kůže a měkkých tkání byla prokázána mikrodiálýzou a do tekutiny epitelální výstelky bronchoalveolární laváží.

Biotransformace

V plazmě je 24 až 42 % lefamulinu metabolizováno převážně reakcí fáze I za účasti enzymů CYP3A, což vede především ke vzniku hydroxylovaných metabolitů bez antibakteriálních vlastností, zejména hlavního metabolitu BC-8041 (2R-hydroxy lefamulin). BC-8041 je jediný metabolit v plazmě, který představuje více než 10 % (13,6 % až 17,3 %) celkových látek souvisejících s léčivem po perorálním podání, zatímco po intravenózním podání nepřesáhly žádné metabolity 10 % (nejvýše 6,7 %).

Eliminace

Eliminace byla vícefázová a terminální poločas $t_{1/2}$ byl v rozmezí 9–10 hodin po jednorázovém perorálním nebo intravenózním podání. Obecně lze konstatovat, že lefamulin byl eliminován převážně nerenální cestou. 9,6 až 14,1 % intravenózně podaného lefamulinu bylo vyloučeno v nezměněné formě močí. Celková tělesná clearance a renální clearance po intravenózní infuzi 150 mg byly přibližně 20 l/h a 1,6 l/h.

Zvláštní skupiny pacientů

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice lefamulinu na základě pohlaví, rasy nebo tělesné hmotnosti.

Starší pacienti

Pacienti s komunitní pneumonií vykazovali s rostoucím věkem zvyšující se expozici lefamulinu, přičemž u pacientů ve věku 85 let a vyšším se jednalo o 50% nárůst AUC_{0-24} v rovnovážném stavu oproti pacientům do 65 let.

Porucha funkce ledvin

Byla provedena studie za účelem srovnání farmakokinetiky lefamulinu po intravenózním podání 150 mg u osmi jedinců s těžkou poruchou funkce ledvin a sedmi odpovídajících zdravých kontrolních jedinců. Další osm jedinců vyžadujících hemodialýzu obdrželo intravenózní dávku 150 mg lefamulinu bezprostředně před dialýzou (v den dialýzy) a v den bez dialýzy (mimo dialýzu). AUC, C_{max} a CL lefamulinu a jeho hlavního metabolitu byly srovnatelné mezi jedinci s těžkou poruchou funkce ledvin a odpovídajícími zdravými kontrolními jedinci a u jedinců vyžadujících hemodialýzu, ať už v den dialýzy nebo mimo dialýzu. Lefamulin a jeho hlavní metabolit nebyly dialyzovatelné. Porucha funkce ledvin neměla vliv na eliminaci lefamulinu.

Porucha funkce jater

Byla provedena studie za účelem srovnání farmakokinetiky lefamulinu po intravenózním podání 150 mg u osmi jedinců se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B Childovy-Pughovy klasifikace), osmi jedinců s těžkou poruchou funkce jater (třída C Childovy-Pughovy klasifikace) a jedenácti odpovídajících zdravých kontrolních jedinců. Nebyly pozorovány klinicky významné změny celkové AUC, C_{max} a CL lefamulinu a jeho hlavního metabolitu mezi jedinci se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater a odpovídajícími zdravými kontrolními jedinci. Porucha funkce jater neměla významný dopad na eliminaci lefamulinu. Vazba na plazmatické proteiny se snižovala se zvyšujícím se poškozením.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

U potkanů nebyly zjištěny žádné účinky na samčí ani samičí fertilitu, u kterých se předpokládá, že mohou být spojeny s lefamulinem. Lefamulin a jeho metabolity se u potkanů při laktaci vylučují do mléka. Maximální koncentrace radioaktivně značené látky v plazmě byly 3,29 $\mu\text{g/g}$ a v mléku 10,7 $\mu\text{g/g}$ po jednorázové dávce 30 mg/kg radioaktivně značeného lefamulinu. Lefamulin a jeho metabolity prostupovaly placentou březích samic potkanů. V plazmě kojených mláďat potkanů byla prokázána expozice lefamulinu pouze v jednom ze tří vrhů léčených samic v každé skupině se středně vysokou a vysokou dávkou čtvrtý den po porodu. Žádná zkoušená položka nebyla kvantifikována v plazmě mláďat dvacátý den po porodu.

Nežádoucí účinky, které byly zaznamenány u zvířat při expozici podobné hodnotám klinické expozice a které mohou být důležité pro klinické použití:

Ve studii embryofetálního vývoje potkanů způsobil lefamulin podávaný během organogeneze (6.–17. den gestace) následující výskyt znetvořených plodů: 1 v kontrolní skupině, 0 ve skupině s nízkou dávkou, 2 ve skupině se střední dávkou a 1 ve skupině s vysokou dávkou. Nálezy zahrnovaly malformace (rozštěp patra, krátká dolní čelist, malformace obratlů a žeber a cysta v oblasti krku) při podávání středně vysokých a vysokých dávek, ale souvislost s podáváním lefamulinu je považována za nejasnou. Snížená nebo žádná osifikace některých částí kostry u všech experimentálních skupin může svědčit o opožděném vývoji souvisejícím s expozicí při všech hodnocených dávkách.

Ve studii embryofetálního vývoje králíků, kdy byl lefamulin podáván během organogeneze (6.–18. den gestace), omezily nízké počty živých plodů v dělohách u experimentálních skupin interpretaci studie. Další nálezy u skupiny s vysokou dávkou zahrnovaly sníženou hmotnost plodu a sníženou nebo žádnou osifikaci částí kostry, což může svědčit o opožděném vývoji.

Ve studii prenatalního a postnatalního vývoje u potkanů se index živě narozených mláďat snížil (87,4 %) u skupiny s vysokou dávkou. Vzhledem k tomu, že neexistují související nálezy při stejné úrovni dávek ve studii embryofetálního vývoje potkanů, narození mrtvého plodu bylo považováno za účinek pozdní fáze březosti nebo porodu.

Z důkazů o regenerativní anémii závislé na dávce u obou druhů vyplývá, že lefamulin je potenciálně hemolytický při koncentracích vyšších, než je koncentrace infuzního roztoku, který bude klinicky používán. Tento účinek nevyplýval z hodnocení kompatibility krve *in vitro* s použitím lidské krve při koncentraci 0,6 mg/ml.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

mannitol (E421)
povidon K 30
mikrokrytalická celulóza (E460)
sodná sůl kroskarmelózy (E468)
mastek
koloidní bezvodý oxid křemičitý
magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E1203)
oxid titaničitý
makrogol (PEG)
mastek
hlinitý lak indigokarmínu (E132)

Potisk tablety

šelak
černý oxid železitý (E172)
propylenglykol

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jedno balení obsahuje: Blistry vyrobené z PVC/PE/PCTFE/Al po 10 potahovaných tabletách.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/20/1457/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. července 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Přípravek Xenleta 150 mg koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička koncentráту obsahuje lefamulini acetat odpovídající lefamulinum 150 mg v 15 ml fyziologického roztoku (0,9% roztok chloridu sodného) k naředění do výsledné koncentrace 0,6 mg/ml.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 1 055 mg sodíku v jedné dávce, což odpovídá 52,75 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok.

Koncentrát je bezbarvý roztok.

Rozpouštědlo je bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Xenleta je přípravek určený k léčbě komunitní pneumonie u dospělých, je-li nasazení antibakteriálních přípravků běžně doporučovaných pro počáteční léčbu komunitní pneumonie považováno za nevhodné nebo pokud tyto přípravky selhaly (viz bod 5.1).

Je nutné věnovat pozornost oficiálním doporučením pro správné používání antibakteriálních přípravků.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučené dávkování přípravku Xenleta je uvedeno v tabulce 1.

Pacienti mohou být dle svého klinického stavu léčeni po celou dobu intravenózně podávaným lefamulinem. Pacienti, u kterých je zahájena léčba intravenózní cestou (viz souhrn údajů o přípravku pro 600mg tablety přípravku Xenleta), mohou přejít na perorální léčbu tabletami, je-li k tomu klinická indikace.

Tabulka 1: Dávkování přípravku Xenleta

Dávkování	Doba trvání léčby
Pouze intravenózní podávání lefamulinu: 150 mg přípravku Xenleta každých 12 hodin intravenózní infuzí trvajících 60 minut	7 dnů
Intravenózní léčba lefamulinem s možností přejít na perorální léčbu lefamulinem:	7 dnů celkové léčby intravenózní cestou

Dávkování	Doba trvání léčby
150 mg přípravku Xenleta každých 12 hodin intravenózní infuzí trvající 60 minut s možností přejít na 600mg tabletu přípravku Xenleta podávanou perorálně každých 12 hodin	nebo kombinací intravenózní cesty a perorálního podávání

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Pro starší pacienty není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin, a to ani u pacientů léčených hemodialýzou, není nutná žádná úprava dávkování (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost lefamulinu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Přípravek Xenleta je podáván intravenózní infuzí trvající 60 minut v objemu infuze 250 ml. Nesmí být překročena doporučená rychlost infuze.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hypersenzitivita na kteroukoli jinou látku, která patří do skupiny pleuromutilinů.

Souběžné podávání se středně silnými nebo silnými induktory CYP3A (např. efavirenz, fenytoin, rifampicin) (viz bod 4.5).

Souběžné podávání se substráty CYP3A (např. antipsychotika, erythromycin, tricyklická antidepresiva), které prodlužují interval QT (viz bod 4.5).

Souběžné podávání s léčivými přípravky, které prodlužují interval QT, jako jsou antiarytmika třídy IA (např. chinidin, prokainamid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol) (viz bod 4.5).

Znamé prodloužení intervalu QT.

Poruchy rovnováhy elektrolytů, zejména nekorigovaná hypokalemie.

Klinicky významná bradykardie, nestabilní městnavé srdeční selhání nebo anamnéza symptomatických ventrikulárních arytmií.

Souběžné podávání s citlivými substráty CYP2C8 (např. repaglinid) (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Prodloužení intervalu QTc a potenciální klinické stavy související s prodloužením intervalu QTc

Neklinické a klinické studie s lefamulinem zjistily změny v srdeční elektrofyziologii. V klinických studiích u pacientů s komunitní pneumonií byla průměrná hodnota změny QTcF od zahájení studie až do třetího až čtvrtého dne 11,4 milisekundy. Prodloužení QTcF po zahájení studie na více než 30 milisekund bylo zaznamenáno u 17,9 % pacientů a na více než 60 milisekund u 1,7 % pacientů, přičemž bylo častější po intravenózním podávání lefamulinu ve srovnání s perorálním podáváním.

Rozsah prodloužení intervalu QT se může zvýšit s rostoucími koncentracemi lefamulinu nebo zvyšující se rychlostí infuze intravenózní lékové formy. Proto nesmí být překročena doporučená dávka a rychlost infuze.

Lefamulin je třeba používat opatrně u pacientů se selháním ledvin, kteří potřebují dialýzu, protože metabolické poruchy spojené se selháním ledvin mohou vést k prodloužení intervalu QT.

Lefamulin je třeba používat opatrně u pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou cirhózou, protože metabolické poruchy spojené s jaterní insuficiencí mohou vést k prodloužení intervalu QT.

Průjem spojený s bakterií *Clostridioides* (dříve známou jako *Clostridium*) *difficile*

Průjem spojený s bakterií *C. difficile* (CDAD) byl zaznamenán v souvislosti s podáváním lefamulinu a jeho závažnost se může pohybovat v rozmezí od mírného průjmu až po fatální kolitidu. O CDAD je nutné uvažovat u všech pacientů, u kterých se během podávání lefamulinu nebo po něm vyskytne průjem (viz bod 4.8). Je nezbytné odebrat pečlivě anamnézu, neboť CDAD byl zaznamenán v průběhu dvou měsíců po podávání antibakteriálních léčivých přípravků.

Pokud existuje podezření na CDAD nebo je CDAD potvrzen, může být nutné přerušit probíhající podávání antibakteriálního léčivého přípravku, který není určen proti bakterii *C. difficile*. Je třeba zvážit odpovídající podpůrná opatření spolu s nasazením specifické léčby proti bakterii *Clostridioides difficile*.

Necitlivé mikroorganismy

Dlouhodobé používání může mít za následek nadměrný růst necitlivých organismů, což může vyžadovat přerušení léčby nebo jiná odpovídající opatření.

Účinky na jaterní aminotransferázy

Doporučuje se monitorování hladin jaterních aminotransferáz (ALT, AST) v průběhu léčby, zejména u pacientů, jejichž hladiny aminotransferáz jsou oproti výchozím hodnotám zvýšené (viz bod 4.8).

Porucha funkce jater

Pacienti se středně těžkou (třída B Childovy-Pughovy klasifikace) nebo s těžkou (třída C Childovy-Pughovy klasifikace) poruchou funkce jater mají sníženou vazbu lefamulinu na proteiny ve srovnání se zdravými jedinci nebo jedinci s lehkou (třída A Childovy-Pughovy klasifikace) poruchou funkce jater. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater je třeba léčbu zahájit až po pečlivém vyhodnocení poměru přínosů a rizik z důvodu možných nežádoucích účinků spojených s vyššími koncentracemi nevázaného lefamulinu, včetně prodloužení intervalu QTcF. Pacienti mají být během léčby důkladně sledováni.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 1 055 mg sodíku v jedné dávce, což odpovídá 52,75 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují interval QT, je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Farmakokinetické interakce

Účinky jiných přípravků na lefamulin

Používání se středně silnými a silnými induktory CYP3A/P-gp

Léčivé přípravky, které jsou středně silné nebo silné induktory CYP3A (např. rifampicin, třezalka tečkovaná [*Hypericum perforatum*], karbamazepin, fenytoin, bosentan, efavirenz, primidon), by mohly významně snížit plazmatickou koncentraci lefamulinu a mohou vést ke sníženému terapeutickému účinku lefamulinu. Souběžné podávání těchto léčivých přípravků s lefamulinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Možnost ovlivnění jiných léčivých přípravků lefamulinem

Souběžné podávání lefamulinu s citlivými substráty CYP2C8, např. repaglinidem, může mít za následek zvýšené plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků. Souběžné podávání s citlivými substráty CYP2C8 je kontraindikováno (viz bod 4.3 a tabulka 2).

V klinické studii lékové interakce nebyla při podávání lefamulinu souběžně se substrátem P-gp digoxinem pozorována žádná klinicky významná interakce. Klinické studie lékové interakce s lefamulinem a substrátem jiných transportérů nebyly provedeny. Studie in vitro ukázaly, že lefamulin působí jako inhibitor transportérů OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OCT1 a MATE1. Při souběžném podávání lefamulinu s citlivými substráty těchto transportérů, zvláště se substráty s úzkým terapeutickým oknem, se proto doporučuje postupovat obezřetně.

Tabulka 2 shrnuje účinky na plazmatické koncentrace lefamulinu a na souběžné podávání léčivých přípravků vyjádřené jako poměry průměrných hodnot nejmenších čtverců (90% interval spolehlivosti). Směr šipky udává směr změny expoziční (C_{max} a AUC), kde ↑ označuje zvýšení o více než 25 %, ↓ označuje snížení o více než 25 % a ↔ značí stav beze změny (odpovídá zvýšení či snížení o 25 % nebo méně). Níže uvedená tabulka nezahrnuje všechny údaje.

Tabulka 2: Interakce a doporučené dávkování týkající se intravenózně podávaného přípravku Xenleta při podání s jinými léčivými přípravky

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí / možných mechanismů interakce	Účinek na úrovni léčivých přípravků	C _{max}	AUC	Klinické poznámky
ANTIDEPRESIVA				
fluvoxamin* 100 mg dvakrát denně (mírná inhibice CYP3A)	nebylo zkoumáno očekává se ↔ lefamulin			Úprava dávky intravenózně podávaného lefamulinu není nutná.
ANTIDIABETIKA				
metformin	nebylo zkoumáno			Doporučuje se opatrnost. Souběžné

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí / možných mechanismů interakce	Účinek na úrovni léčivých přípravků	C _{max}	AUC	Klinické poznámky
jednorázová dávka 1 000 mg (inhibice MATE, OCT1, OCT2)				podávání s lefamulinem může vést k vyšším expozičním metforminu. Pacienti by měli být sledováni.
repaglinid* jednorázová dávka 0,25 mg (inhibice CYP3A4, CYP2C8)	nebylo zkoumáno očekává se ↑ repaglinid			Souběžné podávání s lefamulinem může vést k vyšším expozičním repaglinidu a je kontraindikované (viz bod 4.3).
ANTIMYKOTIKA				
ketokonazol 200 mg dvakrát denně (silná inhibice CYP3A4)	↑ lefamulin	1,06 (0,96–1,16)	1,26 (1,14–1,41)	Úprava dávky intravenózně podávaného lefamulinu není nutná.
flukonazol* 400 mg první den + 200 mg jednou denně (středně silná inhibice CYP3A)	nebylo zkoumáno očekává se — lefamulin			Souběžné podávání léčivých přípravků, o kterých je známo, že prodlužují interval QT, je kontraindikované (viz bod 4.3).
ANTITUBERKULOTIKA				
rifampicin 600 mg jednou denně (silná indukce CYP3A)	↓ lefamulin	0,92 (0,87–0,97)	0,73 (0,70–0,76)	Souběžné podávání se silnými induktory CYP3A může vést ke sníženému terapeutickému účinku lefamulinu a je kontraindikované (viz bod 4.3).
PŘÍPRAVKY S OBSAHEM ETHINYLESTRADIOLU				
ethinylestradiol* (EE) 35 µg jednou denně (inhibice CYP3A4)	nebylo zkoumáno očekává se — EE			Nutno podávat s opatrností. (Viz bod 4.6).
ANTIVIROTIKA PROTI HIV				
efavirenz* 600 mg jednou denně (středně silná indukce CYP3A4)	nebylo zkoumáno očekává se ↓ lefamulin			Souběžné podávání se středně silnými induktory CYP3A může vést ke sníženému terapeutickému účinku lefamulinu a je kontraindikované (viz bod 4.3).
ANTAGONISTA BENZODIAZEPINOVÉHO RECEPTORU BZ1				

Léčivé přípravky podle terapeutických oblastí / možných mechanismů interakce	Účinek na úrovni léčivých přípravků	C_{max}	AUC	Klinické poznámky
zolpidem* jednorázová dávka 10 mg (inhibice CYP3A4)	nebylo zkoumáno očekává se — zolpidem			Úprava dávky není nutná.
ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY				
třezalka tečkovaná (silná indukce CYP3A4)	nebylo zkoumáno očekává se: ↓ lefamulin			Souběžné podávání se silnými induktory CYP3A může vést ke sníženému terapeutickému účinku lefamulinu a je kontraindikované (viz bod 4.3).
INHIBITORY HMG-COA REDUKTÁZY				
rosuvastatin jednorázová dávka 20 mg atorvastatin, lovastatin, pravastatin (inhibice BCRP, OATP1)	nebylo zkoumáno			Podávejte s opatrností.
SEDATIVA				
midazolam jednorázová perorální dávka 2 mg (inhibice CYP3A4)	— midazolam	1,03 (0,82–1,3)	1,17 (0,82–1,67)	Pokud je podáván souběžně s intravenózně podávaným lefamulinem, úprava dávky není nutná.

*Na základě studií interakcí *in vitro* byl vytvořen fyziologicky založený farmakokinetický model využívaný k předpovědím.

#Viz příslušný souhrn údajů o přípravku.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musejí během léčby pomocí přípravku Xenleta používat účinná antikoncepční opatření. Ženy užívající perorální kontraceptiva mají používat bariérovou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání lefamulinu těhotným ženám nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech prokázaly zvýšený výskyt narození mrtvého plodu (viz bod 5.3).

Studie na zvířatech jsou nedostatečné z hlediska hodnocení embryofetálního vývoje (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Xenleta se v těhotenství nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se lefamulin a jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakokinetické údaje u zvířat prokázaly vylučování lefamulinu a jeho metabolitů do mléka (viz bod 5.3).

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Kojení proto musí být během léčby přípravkem Xenleta přerušeno.

Fertilita

Účinky lefamulinu na fertilitu u lidí nebyly zkoumány.

Lefamulin nezpůsobuje poruchy fertility nebo reprodukčního chování u potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Xenleta nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji vykazované nežádoucí účinky jsou reakce v místě aplikace (7 %), průjem (7 %), nauzea (4 %), zvracení (2 %), zvýšení hladiny jaterních enzymů (2 %), bolest hlavy (1 %), hypokalemie (1 %) a insomnie (1 %).

Reakce v místě aplikace se vztahují na intravenózní podávání a vedly k přerušení léčby v méně než 1 % případů. Gastrointestinální poruchy byly spojeny převážně s perorální formou lefamulinu a vedly k přerušení léčby v méně než 1 % případů.

Nejčastěji hlášeným závažným nežádoucím účinkem je fibrilace síní (méně než 1 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Na základě sdílených dat ze studií třetí fáze pro intravenózní i perorální formy léčivých přípravků byly u lefamulinu zjištěny následující nežádoucí účinky. Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle tříd orgánových systémů a frekvence. Kategorie frekvencí jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3: Frekvence nežádoucích účinků podle tříd orgánových systémů během klinických studií

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté
Infekce a infestace		kolitida způsobená bakterií <i>Clostridioides difficile</i> orofaryngeální kandidóza vulvovaginální mykotická infekce
Poruchy krve a lymfatického systému		anémie trombocytopenie
Poruchy metabolismu a výživy	hypokalemie	
Psychiatrické poruchy	insomnie	úzkost
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	závratě sommolence
Srdeční poruchy	prodloužení QT intervalu	fibrilace síní palpitace
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		orofaryngeální bolesti

Gastrointestinální poruchy	průjem nauzea zvracení	bolest břicha bolest horní poloviny břicha zácpa dyspepsie diskomfort v oblasti epigastria gastritida erozivní gastritida
Poruchy jater a žlučových cest	zvýšení hladiny alaninaminotransferázy* zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy*	zvýšení alkalické fosfatázy zvýšená hladina gama- glutamyltransferázy
Poruchy ledvin a močových cest		retence moči
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	bolest v místě podání infuze flebitida v místě podání infuze erytém v místě podání infuze	modřina v místě podání infuze chlad v místě podání infuze
Vyšetření		zvýšení hladiny kreatininfosfokinázy

*Ve studiích třetí fáze (souhrnná data pro intravenózní a perorální formu) se hodnoty alaninaminotransferázy po zahájení studie nad trojnásobkem horní hranice normálního rozmezí vyskytly u 5 % pacientů léčených přípravkem Xenleta a hodnoty alaninaminotransferázy po zahájení studie nad pětinásobkem horní hranice normálního rozmezí se vyskytly u 2 % pacientů léčených přípravkem Xenleta ve srovnání s 5 % (u hodnot nad trojnásobkem horní hranice normálního rozmezí oproti výchozím hodnotám) a 1 % (u hodnot nad pětinásobkem horní hranice normálního rozmezí oproti výchozím hodnotám) pacientů v případě léčby moxifloxacinem. Hodnoty aspartátaminotransferázy po zahájení studie nad trojnásobkem horní hranice normálního rozmezí se vyskytly u 4 % pacientů léčených přípravkem Xenleta a hodnoty aspartátaminotransferázy po zahájení studie nad pětinásobkem horní hranice normálního rozmezí se vyskytly u 1% pacientů léčených přípravkem Xenleta ve srovnání se 2 % (u hodnot nad trojnásobkem horní hranice normálního rozmezí oproti výchozím hodnotám) a 1 % (u hodnot nad pětinásobkem horní hranice normálního rozmezí oproti výchozím hodnotám) pacientů v případě léčby moxifloxacinem. Postižení jedinci byli bez příznaků s reverzibilními klinickými laboratorními nálezy, které obvykle dosáhly vrcholu během prvního týdne podávání přípravku Xenleta. Žádný pacient léčený přípravkem Xenleta nesplňoval kritéria Hyova zákona.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejvyšší jednorázové dávky lefamulinu podávané intravenózně při klinických studiích činily 400 mg u zdravých jedinců, u nichž nedošlo k žádným závažným nežádoucím účinkům. Interval QT se může prodloužit při zvýšené expozici lefamulinu. Léčba předávkování lefamulinem má spočívat v observaci a v obecných podpůrných opatřeních. Hemodialýzou nelze lefamulin účinně odstranit ze systémové cirkulace.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, pleuromutiliny, ATC kód: **J01XX12**

Mechanismus účinku

Lefamulin je antibakteriální přípravek ze skupiny pleuromutilinů. Inhibuje syntézu bakteriálních proteinů interakcí s místy A a P centra peptidyl-transferázy v centrální části domény V 23S rRNA ribozomální podjednotky 50S a brání správnému umístění tRNA.

Rezistence

Rezistence na lefamulin u normálně citlivých druhů může být způsobena mechanismy, které zahrnují zvláštní ochranu nebo změnu ribozomálního cíle proteiny ABC-F, jako je *vga* (A, B, E), Cfr methyltransferázou nebo mutacemi ribozomálních proteinů L3 a L4 nebo v doméně V 23S rRNA.

Cfr obvykle zajišťuje zkříženou rezistenci s oxazolidinony, linkosamidy, fenikoly a streptograminy skupiny A. Proteiny ABC-F mohou poskytovat zkříženou rezistenci s linkosamidy a streptograminy skupiny A.

Organismy rezistentní na jiné antibakteriální přípravky ze skupiny pleuromutilinů obvykle vykazují zkříženou rezistenci na lefamulin.

Na působení lefamulinu nemají vliv mechanismy, které poskytují rezistenci k beta-laktamům, makrolidům, chinolonům, tetracyklinům, inhibitorům dráhy folátu, mupirocinu a glykopeptidům.

Přirozená rezistence na lefamulin se vyskytuje u bakterií řádu *Enterobacterales* (např. *Klebsiella pneumoniae*) a nefermentujících gramnegativních aerobů (např. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*).

Antibakteriální účinnost v kombinaci s dalšími antibakteriálními přípravky

Studie *in vitro* neprokázaly žádný antagonismus mezi lefamulinem a amikacinem, azitromycinem, aztreonamem, ceftriaxonem, levofloxacinem, linezolidem, meropenemem, penicilinem, tigecyklinem, trimethoprimem/sulfamethoxazolem a vankomycinem.

Kritéria interpretace pro stanovení citlivosti

Níže jsou uvedeny hraniční hodnoty minimální inhibiční koncentrace (MIC), které stanovila výkladová kritéria doporučená Evropskou komisí pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST):

Organismus	Minimální inhibiční koncentrace (mg/l)	
	Citlivý ($\leq S$)	Rezistentní ($> R$)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Antimikrobiální účinnost lefamulinu na *S. pneumoniae* a *S. aureus* nejlépe korelovala s poměrem plochy pod křivkou závislosti koncentrace na čase u volné léčivé látky během 24 hodin k minimální inhibiční koncentraci (poměr AUC/MIC za 24 hodin).

Klinická účinnost proti specifickým patogenům

Klinické studie prokázaly účinnost na patogeny citlivé na lefamulin *in vitro*, jež jsou uvedeny u jednotlivých indikací:

Komunitní pneumonie

- Grampozitivní bakterie:

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus*
- Gramnegativní bakterie:
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Legionella pneumophila*
- Jiné bakterie:
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Chlamydia pneumoniae*

Klinická účinnost nebyla stanovena na následující patogeny, které odpovídají schváleným indikacím, ačkoli ze studií *in vitro* vyplývá, že by byly citlivé na lefamulin při absenci mechanismů získané rezistence:

- Gramnegativní bakterie:
 - *Haemophilus parainfluenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Xenleta u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s komunitní pneumonií (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Údaje z klinických studií

V rámci post-hoc analýzy podskupin ze dvou studií fáze III u pacientů s komunitní pneumonií byla míra klinického vyléčení při kontrole po léčbě u pacientů s jakoukoli pozitivní kulturou sputa, pozitivní kulturou krve nebo pozitivním testem na močový antigen *S. pneumoniae* nižší u pacientů léčených lefamulinem ve srovnání s pacienty léčenými moxifloxacinem. Při zahájení léčby intravenózní cestou byla míra vyléčení 28/36 [77,8 %; (95% interval spolehlivosti (CIs) 60,8 % až 89,9 %)] v případě lefamulinu ve srovnání s 26/31 [83,9 %; (95% interval spolehlivosti 66,3 % až 94,6 %)] v případě moxifloxacinu. Při zahájení léčby perorální cestou byla míra vyléčení 19/25 (76 %; 95% interval spolehlivosti 55,9 % až 90,6 %) v případě lefamulinu ve srovnání s 30/32 (93,8 %; 95% interval spolehlivosti 79,2 % až 99,2 %) v případě moxifloxacinu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Neuplatňuje se.

Distribuce

Lefamulin se ve střední až vysoké míře váže na plazmatické bílkoviny (alfa-1-kyselý glykoprotein > lidský sérový albumin) v rozmezí 88–97 % při koncentraci 1 µg/ml, 83–94 % při 3 µg/ml a 73–86 % při 10 µg/ml (v závislosti na analýze) a prokazuje saturovatelnou nelineární vazbu. Distribuční objem v rovnovážném stavu (V_{ss}) je přibližně 2,5 l/kg. Rychlá tkáňová distribuce lefamulinu do kůže a měkkých tkání byla prokázána mikrodialýzou a do tekutiny epitelální výstelky bronchoalveolární laváží.

Biotransformace

V plazmě je 24 až 42 % lefamulinu metabolizováno převážně reakcí fáze I za účasti enzymů CYP3A, což vede především ke vzniku hydroxylovaných metabolitů bez antibakteriálních vlastností, zejména hlavního metabolitu BC-8041 (2R-hydroxy lefamulin). BC-8041 je jediný metabolit v plazmě, který

představuje více než 10 % (13,6 % až 17,3 %) celkových látek souvisejících s léčivem po perorálním podání, zatímco po intravenózním podání nepřesáhly žádné metabolity 10 % (nejvýše 6,7 %).

Eliminace

Eliminace byla vícefázová a terminální poločas $t_{1/2}$ byl v rozmezí 9–10 hodin po jednorázovém perorálním nebo intravenózním podání. Obecně lze konstatovat, že lefamulin byl eliminován převážně nerenální cestou. 9,6 až 14,1 % intravenózně podaného lefamulinu bylo vyloučeno v nezměněné formě močí. Celková tělesná clearance a renální clearance po intravenózní infuzi 150 mg byly přibližně 20 l/h a 1,6 l/h.

Zvláštní skupiny pacientů

Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice lefamulinu na základě pohlaví, rasy nebo tělesné hmotnosti.

Starší pacienti

Pacienti s komunitní pneumonií plic vykazovali s rostoucím věkem zvyšující se expozici lefamulinu, přičemž u pacientů ve věku 85 let a vyšším se jednalo o 50% nárůst AUC_{0-24} v rovnovážném stavu oproti pacientům do 65 let.

Porucha funkce ledvin

Byla provedena studie za účelem srovnání farmakokinetiky lefamulinu po intravenózním podání 150 mg u osmi jedinců s těžkou poruchou funkce ledvin a sedmi odpovídajících zdravých kontrolních jedinců. Další osm jedinců vyžadujících hemodialýzu obdrželo intravenózní dávku 150 mg lefamulinu bezprostředně před dialýzou (v den dialýzy) a v den bez dialýzy (mimo dialýzu). AUC, C_{max} a CL lefamulinu a jeho hlavního metabolitu byly srovnatelné mezi jedinci s těžkou poruchou funkce ledvin a odpovídajícími zdravými kontrolními jedinci a u jedinců vyžadujících hemodialýzu, ať už v den dialýzy nebo mimo dialýzu. Lefamulin a jeho hlavní metabolit nebyly dialyzovatelné. Porucha funkce ledvin neměla vliv na eliminaci lefamulinu.

Porucha funkce jater

Byla provedena studie za účelem srovnání farmakokinetiky lefamulinu po intravenózním podání 150 mg u osmi jedinců se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B Childovy-Pughovy klasifikace), osmi jedinců s těžkou poruchou funkce jater (třída C Childovy-Pughovy klasifikace) a jedenácti odpovídajících zdravých kontrolních jedinců. Nebyly pozorovány klinicky významné změny celkové AUC, C_{max} a CL lefamulinu a jeho hlavního metabolitu mezi jedinci se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater a odpovídajícími zdravými kontrolními jedinci. Porucha funkce jater neměla významný dopad na eliminaci lefamulinu. Vazba na plazmatické proteiny se snižovala se zvyšujícím se poškozením.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

U potkanů nebyly zjištěny žádné účinky na samčí ani samičí fertilitu, u kterých se předpokládá, že mohou být spojeny s lefamulinem. Lefamulin a jeho metabolity se u potkanů při laktaci vylučují do mléka. Maximální koncentrace radioaktivně značené látky v plazmě byly 3,29 $\mu\text{g/g}$ a v mléku 10,7 $\mu\text{g/g}$ po jednorázové dávce 30 mg/kg radioaktivně značeného lefamulinu. Lefamulin a jeho metabolity prostupovaly placentou březích samic potkanů. V plazmě kojících mláďat potkanů byla prokázána expozice lefamulinu pouze v jednom ze tří vrhů léčených samic v každé skupině se středně vysokou a vysokou dávkou čtvrtý den po porodu. Žádná zkoušená položka nebyla kvantifikována v plazmě mláďat dvacátý den po porodu.

Nežádoucí účinky, které byly zaznamenány u zvířat při expozici podobné hodnotám klinické expozice a které mohou být důležité pro klinické použití:

Ve studii embryofetálního vývoje potkanů způsobil lefamulin podávaný během organogeneze (6.–17. den gestace) následující výskyt znetvořených plodů: 1 v kontrolní skupině, 0 ve skupině s nízkou dávkou, 2 ve skupině se střední dávkou a 1 ve skupině s vysokou dávkou. Nálezy zahrnovaly malformace (rozštěp patra, krátká dolní čelist, malformace obratlů a žeber a cysta v oblasti krku) při podávání středně vysokých a vysokých dávek, ale souvislost s podáváním lefamulinu je považována za nejasnou. Snížená nebo žádná osifikace některých částí kostry u všech experimentálních skupin může svědčit o opožděném vývoji souvisejícím s expozicí při všech hodnocených dávkách.

Ve studii embryofetálního vývoje králíků, kdy byl lefamulin podáván během organogeneze (6.–18. den gestace), omezily nízké počty živých plodů v dělohách u experimentálních skupin interpretaci studie. Další nálezy u skupiny s vysokou dávkou zahrnovaly sníženou hmotnost plodu a sníženou nebo žádnou osifikaci částí kostry, což může svědčit o opožděném vývoji.

Ve studii prenatalního a postnatalního vývoje u potkanů se index živě narozených mláďat snížil (87,4 %) u skupiny s vysokou dávkou. Vzhledem k tomu, že neexistují související nálezy při stejné úrovni dávek ve studii embryofetálního vývoje potkanů, narození mrtvého plodu bylo považováno za účinek pozdní fáze březosti nebo porodu.

Z důkazů o regenerativní anémii závislé na dávce u obou druhů vyplývá, že lefamulin je potenciálně hemolytický při koncentracích desetkrát vyšších, než je koncentrace infuzního roztoku, který bude klinicky používán. Tento účinek nevyplýval z hodnocení kompatibility krve *in vitro* s použitím lidské krve při koncentraci 0,6 mg/ml.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Koncentrát

chlorid sodný
voda pro injekci

Rozpouštědlo

kyselina citronová
dihydrát natrium-citrátu
chlorid sodný
voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita při použití naředěného roztoku byla prokázána po dobu 24 hodin při pokojové teplotě a po dobu 48 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba uchovávání delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud naředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Koncentrát

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Rozpouštědlo

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jedno balení obsahuje:

Sklo třídy I uzavřené zátkou (chlorbutylová pryž) s odtrhovacím víčkem, 2 injekční lahvičky s 15 ml koncentrátu.

Polypropylenové infuzní vaky, 2 vaky s 250 ml rozpouštědla.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Obecná opatření

Každá injekční lahvička a infuzní vak jsou určeny pouze k jednorázovému použití.

Pro přípravu a podávání roztoku je třeba použít standardní aseptické postupy.

Pokyny pro ředění a infuzi

Koncentrát přípravku Xenleta musí být přidán do vaku s rozpouštědlem, který obsahuje 250 ml roztoku citrátového pufru o koncentraci 10 mmol/l, a musí být podáván infuzí.

1. Za aseptických podmínek odeberte z injekční lahvičky koncentrátu 15 ml přípravku Xenleta.
2. Přeneste koncentrát do vaku s rozpouštědlem, který obsahuje 250 ml 0,9% injekčního roztoku chloridu sodného pufrovaného citrátem o koncentraci 10 mmol/l.
3. Nepoužitý obsah injekční lahvičky koncentrátu zlikvidujte. Injekční lahvička koncentrátu a vak s roztokem rozpouštědla jsou určeny pouze k jednorázovému použití.
4. Naředený roztok musí být čirý a bezbarvý. Parenterální léčivé přípravky mají být před podáním vizuálně zkontrolovány, zda neobsahují částice a zda jsou bezbarvé, kdykoli to roztok a obal umožní.
5. Podávejte intravenózní infuzí po dobu 60 minut, a to přímou infuzí nebo prostřednictvím soupravy pro intravenózní infuzi typu Y, která již může být zavedena. Vyhněte se rychlé nebo bolusové intravenózní infuzi.
6. Podávejte pouze intravenózní infuzí.

Kompatibilita rozpuštěného přípravku Xenleta s intravenózně podávanými léčivými přípravky, aditivy nebo látkami jinými, než je 0,9% roztok chloridu sodného pufrovaný citrátem o koncentraci 10 mmol/l pro intravenózní infuzi a 0,9% roztok chloridu sodného pro intravenózní infuzi, nebyla stanovena. Pokud se běžná intravenózní kanyla používá k podávání jiných léčivých přípravků kromě přípravku Xenleta, má být propláchnuta před každým podáním přípravku Xenleta a po něm 0,9% roztokem chloridu sodného pro intravenózní infuzi.

Odstranění

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/20/1457/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. července 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xenleta 600 mg potahované tablety
lefamulinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje lefamulini acetat odpovídající lefamulinum 600 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1457/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Xenleta

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

FÓLIE BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xenleta 600 mg potahované tablety
lefamulinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Nabriva Therapeutics

3. DATUM EXPIRACE

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA SADY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xenleta 150 mg koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok
lefamulinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička koncentráту obsahuje lefamulini acetatas odpovídající lefamulinum 150 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Koncentrát:
chlorid sodný
voda pro injekci

Vak s rozpouštědlem:
chlorid sodný
dihydrát natrium-citrátu
kyselina citronová
voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok
2 injekční lahvičky s koncentrátem lefamulinu
2 vaky s rozpouštědlem

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po naředění.
Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1457/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA OBSAHUJÍCÍ INJEKČNÍ LAHVIČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xenleta 150 mg koncentrát pro infuzní roztok
lefamulinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje lefamulini acetatas odpovídající lefamulinum 150 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

chlorid sodný
voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

2 injekční lahvičky

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po naředění
Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Nabriva Therapeutics Ireland DAC
Alexandra House, Ballsbridge
D04 C7H2, Dublin, Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1457/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička s rozpouštědlem k naředění pro intravenózní podání

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rozpouštědlo pro přípravek Xenleta
Rozpouštědlo pro infuzní roztok

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Chlorid sodný, dihydrát natrium-citrátu a kyselina citronová ve vodě pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Rozpouštědlo pro infuzní roztok
2 vaky po 250 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pro intravenózní podání.
Jednorázové použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

Dublin 4, D04 C7H2
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1457/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA KONCENTRÁTU (15 ml)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xenleta 150 mg koncentrát pro infuzní roztok
lefamulinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje lefamulini acetat odpovídající lefamulinum 150 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje chlorid sodný a vodu pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Sterilní koncentrát
15 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění
Jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Nabriva Therapeutics Ireland DAC
Alexandra House, Ballsbridge

D04 C7H2, Dublin, Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1457/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

Štítek pro infuzní vak s rozpouštědlem

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rozpouštědlo pro přípravek Xenleta
Intravenózní podání

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Jeden vak obsahuje: chlorid sodný, dihydrát natrium-citrátu a kyselinu citronovou ve vodě pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Rozpouštědlo pro infuzní roztok
250 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání.
Jednorázové použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Nabriva Therapeutics Ireland DAC
Alexandra House, Ballsbridge
D04 C7H2, Dublin, Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1457/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Xenleta 600 mg potahované tablety lefamulinum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Xenleta a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Xenleta užívat
3. Jak se přípravek Xenleta užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Xenleta uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Xenleta a k čemu se používá

Přípravek Xenleta je antibiotikum, které obsahuje léčivou látku lefamulin. Patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných „pleuromutiliny“.

Lefamulin působí tak, že usmrcuje určité bakterie, které způsobují infekci.

Přípravek Xenleta se používá k léčbě dospělých osob, které mají plicní bakteriální infekci, také známou jako pneumonie, kdy se jiné druhy léčby pneumonie nepovažují za vhodné.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Xenleta užívat

Neužívejte přípravek Xenleta

- jestliže jste **alergický(á) na lefamulin** nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže jste **alergický(á) na jiné léčivé přípravky** ze skupiny pleuromutilinů,
- jestliže **užíváte určité léčivé přípravky**, které by se s přípravkem Xenleta mohly vzájemně ovlivňovat. Některé léčivé přípravky by totiž mohly zastavit působení přípravku Xenleta nebo by při podávání společně s přípravkem Xenleta mohly vést k nežádoucím účinkům. Příklady jsou uvedeny níže v části **Další léčivé přípravky a přípravek Xenleta**,
- jestliže **užíváte léčivé přípravky**, které mohou způsobit změny elektrické aktivity srdce pozorované pomocí EKG (viz níže v části **Další léčivé přípravky a přípravek Xenleta**), protože lefamulin může způsobit stav nazvaný prodloužení intervalu QT, tj. abnormální elektrickou aktivitu, která ovlivňuje srdeční rytmus,
- jestliže trpíte **nerovnováhou solí** v krvi (zejména nízkou hladinou draslíku v krvi),
- jestliže máte nebo jste měl(a) **nepravidelný srdeční rytmus nebo abnormální nález EKG zvaný prodloužení QT intervalu**,
- máte-li **velmi nízkou tepovou frekvenci** (bradykardii),

- jestliže Vaše **srdce nefunguje dostatečně dobře** (srdeční selhání).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Xenleta se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže trpíte **selháním ledvin** a potřebujete dialýzu,
- jestliže trpíte cirhózou (**závažným jaterním onemocněním**).

Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného nebo si nejste jistý(á), poradte se před užitím přípravku Xenleta se svým lékařem.

Pokud se u Vás rozvine těžký průjem v průběhu užívání tablet přípravku Xenleta nebo po něm, poradte se se svým lékařem, protože možná budete muset přestat v užívání léku nebo budete muset užívat jiný přípravek pro léčbu průjmu. Antibiotika mohou mít za následek nadměrný růst určitých bakterií ve střevech, které mohou střevo poškodit a způsobit těžký průjem.

Pokud se u Vás rozvine zežloutnutí kůže (žloutenka) nebo zežloutnutí očního bělma, poradte se se svým lékařem, protože možná budete muset přestat v užívání přípravku Xenleta nebo jiných léčivých přípravků.

Jiné infekce

Existuje určitá možnost, že byste mohl(a) onemocnět odlišnou infekcí, kterou způsobí jiná bakterie během léčby přípravkem Xenleta nebo po této léčbě. Váš lékař u Vás bude pečlivě sledovat výskyt jakýchkoli nových infekcí a v případě nutnosti Vám podá jinou léčbu.

Děti a dospívající

Přípravek Xenleta se **nedoporučuje** k užívání dětem a dospívajícím mladším 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Xenleta

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o veškerých jiných lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, jelikož některé z nich by mohly ovlivnit přípravek Xenleta nebo by jím mohly být ovlivněny. Níže uvedené seznamy uvádějí pouze některé příklady léčiv, kterých je třeba se při užívání lefamulinu vyvarovat nebo u kterých je zapotřebí opatrnosti. Váš lékař Vám poradí, zda je pro Vás lefamulin vhodný.

Spolu s lefamulinem nesmíte užívat žádné z níže uvedených léčiv:

- karbamazepin, fenytoin, primidon (k léčbě epilepsie)
- efavirenz, ritonavir (k léčbě infekce HIV)
- třezalka tečkovaná, rostlinný léčivý přípravek (k léčbě deprese či sklíčenosti)
- bosentan, diltiazem, amiodaron, sotalol, chinidin, prokainamid (k léčbě anginy pectoris, vysokého krevního tlaku nebo poruch srdečního rytmu)
- rifampicin, klarithromycin, erythromycin (k léčbě bakteriálních infekcí)
- flukonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol (k léčbě houbových infekcí)
- ketokonazol (k léčbě Cushingovy choroby)
- repaglinid (k léčbě cukrovky)
- nefazodon, amitriptylin nebo pimozid (k léčbě deprese nebo jiných duševních onemocnění)

Je možné, že během užívání lefamulinu bude Váš lékař muset upravit dávku některých léčiv. Mezi tato léčiva patří:

- alprazolam, midazolam, triazolam nebo jiná léčiva zvaná benzodiazepiny (k léčbě úzkostných stavů)
- alfentanil (opioidní léčivo proti bolesti)
- vardenafil (k léčbě poruch erekce)
- ibrutinib (k léčbě některých typů zhoubných nádorů)
- lovastatin, rosuvastatin nebo simvastatin (ke snížení hladiny cholesterolu)
- * metformin (k léčbě cukrovky)
- * zolpidem (k léčbě nespavosti)
- * ethinylestradiol (používaný v antikoncepčních tabletách)

* verapamil (k léčbě vysokého krevního tlaku)

Přípravek Xenleta s jídlem a pitím

Přípravek Xenleta se má užívat nalačno, nejméně jednu hodinu před jídlem nebo dvě hodiny po jídle. Je tomu tak proto, že jídlo a některé nápoje mohou ovlivnit způsob, jak léčivé přípravky působí.

V průběhu léčby přípravkem Xenleta nesmíte jíst grapefruit nebo pít grapefruitovou šťávu, jelikož se mohou vzájemně ovlivňovat s přípravkem Xenleta a způsobit nárůst nežádoucích účinků.

Těhotenství, kojení

Neužívejte přípravek Xenleta, pokud jste těhotná nebo kojíte. Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Užívání přípravku Xenleta nemá vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Xenleta obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Xenleta užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka je jedna 600mg tableta přípravku Xenleta podávaná každých 12 hodin po dobu 5 dnů. Tablety je třeba spolknout vcelku a zapít vodou.

Po zahájení léčby přípravkem Xenleta ve formě infuzního roztoku podaného intravenózní infuzí lze přípravek Xenleta rovněž užívat ve formě tablet. Počet dní, kdy budete muset užívat tablety přípravku Xenleta, bude záviset na tom, kolik dní probíhala léčba ve formě infuze.

Váš lékař Vám sdělí, jak dlouho máte přípravek Xenleta užívat. Je důležité, abyste dokončil(a) celý léčebný cyklus.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Xenleta, než jste měl(a)

Jestliže jste neúmyslně užil(a) příliš mnoho tablet, obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Xenleta

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu. Pokračujte v cyklu léčby od příští plánované dávky.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Xenleta

Absolvujte celý cyklus užívání tablet předepsaný Vaším lékařem, a to i v případě, že jste se začal(a) cítit lépe ještě před jejich dobráním. Pokud přestanete užívat tablety příliš brzy, infekce se může vrátit nebo může dojít ke zhoršení Vašeho stavu.

Pokud nedokončíte cyklus léčby nebo pokud neužíváte tablety ve správný čas, mohou některé bakterie přežít a stát se odolnými k antibiotikům. To může mít za následek návrat infekce nebo neúčinnost antibiotik v případě návratu infekce.

Pokud se u Vás vyskytne nežádoucí účinek, kterým jste znepokojen(a), okamžitě se poraďte s lékařem před podáním další dávky.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Časté: mohou postihnout až 1 osobu z 10

- nízká hladina draslíku v krvi, která může způsobit svalovou slabost, záškuby nebo abnormální srdeční rytmus
- poruchy spánku (nespavost)
- bolest hlavy
- změna tepové frekvence (pozorovaná na EKG, který sleduje elektrickou aktivitu srdce)
- průjem
- pocit na zvracení nebo zvracení
- zvýšení hladiny speciálních jaterních enzymů v krvi (aminotransferázy)

Méně časté: mohou postihnout až 1 osobu ze 100

- zánět střeva způsobující průjem (kolitidu) kvůli infekci druhem bakterie s názvem *Clostridioides difficile* (dříve nazývané *Clostridium difficile*)
- houbová (kvasinková) infekce hrdla a úst (moučnivka neboli kandidóza)
- houbová (kvasinková) infekce zevních pohlavních orgánů a pochvy (moučnivka neboli kandidóza)
- snížení počtu červených krvinek (anémie), které může vést ke zblednutí kůže a způsobit slabost nebo dušnost
- snížení počtu krevních destiček (krevních částic, které napomáhají srážení krve), které zvyšuje riziko krváčení nebo podlitin
- pocit úzkosti
- závratě
- pocit ospalosti nebo únavy
- nepravidelný srdeční tep nebo rytmus nebo bušení srdce
- bolest v oblasti dutiny ústní a hltanu
- bolest žaludku, bolest břicha nebo v nadbřišku
- zácpa
- zažívací potíže, překyselení žaludku (pálení žáhy) nebo zánět žaludeční sliznice
- zvýšení hladiny jaterního enzymu v krvi (gama-glutamyltransferázy a alkalické fosfatázy)
- zvýšení hladiny svalového enzymu v krvi (kreatinfosfokinázy)
- potíže s močením nebo s úplným vyprázdněním močového měchýře (retence moči)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Xenleta uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Xenleta obsahuje

- Léčivou látkou je lefamulinum. Jedna tableta obsahuje lefamulini acetat odpovídající lefamulinum 600 mg.
- Pomocnými látkami jsou koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551), sodná sůl kroskarmelózy (E468), magnesium-stearát (E572), mannitol (E421), mikrokrystalická celulóza (E460), povidon K 30, mastek (E553b).
- Potahová vrstva: černý oxid železitý (E172), hlinitý lak indigokarmínu (E132), makrogol (PEG), částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E1203), propylenglykol, šelak (E904), mastek, oxid titaničitý (E171).

Jak přípravek Xenleta vypadá a co obsahuje toto balení

Xenleta 600 mg potahované tablety jsou modré, oválné, potahované tablety s černě vytištěným nápisem „LEF 600“ na jedné straně.

Potahované tablety Xenleta jsou dodávány v blistrech po 10 kusech.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Xenleta 150 mg koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok lefamulinum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Xenleta a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Xenleta podán
3. Jak Vám přípravek Xenleta bude podáván
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Xenleta uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Xenleta a k čemu se používá

Přípravek Xenleta je antibiotikum, které obsahuje léčivou látku lefamulin. Patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných „pleuromutiliny“.

Lefamulin působí tak, že usmrcuje určité bakterie, které způsobují infekci.

Přípravek Xenleta se používá k léčbě dospělých osob, které mají plicní bakteriální infekci, také známou jako pneumonie, kdy se jiné druhy léčby pneumonie nepovažují za vhodné.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Xenleta podán

Přípravek Xenleta Vám nesmí být podán,

- jestliže jste **alergický(á) na lefamulin** nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže jste **alergický(á) na jiné léčivé přípravky** ze skupiny pleuromutilinů,
- jestliže **užíváte určité léčivé přípravky**, které by se s přípravkem Xenleta mohly vzájemně ovlivňovat. Některé léčivé přípravky by totiž mohly zastavit působení přípravku Xenleta nebo při podávání společně s přípravkem Xenleta by mohly vést k nežádoucím účinkům. Příklady jsou uvedeny níže v části **Další léčivé přípravky a přípravek Xenleta**,
- jestliže **užíváte léčivé přípravky**, které mohou způsobit změny elektrické aktivity srdce pozorované pomocí EKG (viz níže v části **Další léčivé přípravky a přípravek Xenleta**), protože lefamulin může způsobit stav nazvaný prodloužení intervalu QT, tj. abnormální elektrickou aktivitu, která ovlivňuje srdeční rytmus,
- jestliže trpíte **nerovnováhou solí** v krvi (zejména nízkou hladinou draslíku v krvi),
- jestliže máte nebo jste měl(a) **nepravidelný srdeční rytmus nebo abnormální nález EKG zvaný prodloužení QT intervalu**,
- máte-li **velmi nízkou tepovou frekvenci** (bradykardii),
- jestliže Vaše **srdce nefunguje dostatečně dobře** (srdeční selhání).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Xenleta se poradte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže trpíte **selháním ledvin** a potřebujete dialýzu,
- jestliže trpíte cirhózou (**závažným jaterním onemocněním**).

Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného nebo si nejste jistý(á), poradte se před podáním přípravku Xenleta se svým lékařem.

Pokud se u Vás rozvine těžký průjem v průběhu nebo po podávání přípravku Xenleta, poradte se okamžitě se svým lékařem, protože možná budete muset přerušit léčbu. Antibiotika mohou mít za následek nadměrný růst určitých bakterií ve střevech, které mohou střevo poškodit a způsobit těžký průjem.

Pokud se u Vás rozvine zežloutnutí kůže (žloutenka) nebo zežloutnutí očního bělma, poradte se se svým lékařem, protože možná budete muset přestat v užívání přípravku Xenleta nebo jiných léčivých přípravků.

Jiné infekce

Existuje určitá možnost, že byste mohl(a) onemocnět odlišnou infekcí, kterou způsobí jiná bakterie během léčby přípravkem Xenleta nebo po této léčbě. Váš lékař u Vás bude pečlivě sledovat výskyt jakýchkoli nových infekcí a v případě nutnosti Vám podá jinou léčbu.

Děti a dospívající

Přípravek Xenleta se **nedoporučuje** k užívání dětem a dospívajícím mladším 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Xenleta

Informujte svého lékaře o veškerých jiných lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, jelikož některé z nich by mohly ovlivnit přípravek Xenleta nebo by jím mohly být ovlivněny. Níže uvedené seznamy uvádějí pouze některé příklady léčiv, kterých je třeba se při užívání lefamulinu vyvarovat nebo u kterých je zapotřebí opatrnosti. Váš lékař Vám poradí, zda je pro Vás lefamulin vhodný.

Spolu s lefamulinem nesmíte užívat žádné z níže uvedených léčiv:

- karbamazepin, fenytoin, primidon (k léčbě epilepsie)
- efavirenz (k léčbě infekce HIV)
- třezalka tečkovaná, rostlinný léčivý přípravek (k léčbě deprese či sklíčenosti)
- bosentan, diltiazem, amiodaron, sotalol, chinidin, prokainamid (k léčbě anginy pectoris, vysokého krevního tlaku nebo poruch srdečního rytmu)
- rifampicin, klarithromycin, erythromycin (k léčbě bakteriálních infekcí)
- flukonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol (k léčbě houbových infekcí)
- ketokonazol (k léčbě Cushingovy choroby)
- repaglinid (k léčbě cukrovky)
- nefazodon, amitriptylin nebo pimozid (k léčbě deprese nebo jiných duševních onemocnění)

Je možné, že během užívání lefamulinu bude Váš lékař muset upravit dávku některých léčiv. Mezi tato léčiva patří:

- * lovastatin, rosuvastatin nebo simvastatin (ke snížení hladiny cholesterolu)
- * metformin (k léčbě cukrovky)
- * ethinylestradiol (používaný v antikoncepčních tabletách)

Těhotenství, kojení

Přípravek Xenleta se nesmí podávat těhotným nebo kojícím ženám. Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem či zdravotní sestrou dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Užívání přípravku Xenleta nemá vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Xenleta obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 1 055 mg sodíku (hlavní složky kuchyňské soli) v jedné dávce. To odpovídá 53 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. Jak Vám přípravek Xenleta bude podáván

Přípravek Xenleta Vám bude podávat **lékař nebo zdravotní sestra**.

Doporučená dávka pro dospělé osoby je 150 mg každých 12 hodin. Přípravek bude podáván infuzí přímo do žíly (intravenózně) po dobu jedné hodiny.

Léčba obvykle trvá 7 dnů nebo déle, pokud Vám to doporučí lékař.

Váš lékař může rozhodnout o převedení z podávání přípravku Xenleta ve formě infuze na podávání přípravku Xenleta ve formě tablet, aby dokončil léčbu (infuzí a tabletami) v celkové délce 7 dnů.

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Xenleta, než mělo

Přípravek Xenleta Vám bude v nemocnici podávat lékař nebo zdravotní sestra. Je proto nepravděpodobné, že by přípravku bylo podáno příliš mnoho. Pokud máte obavu, že Vám byla podána příliš vysoká dávka přípravku Xenleta, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře.

Jestliže jste vynechal(a) dávku přípravku Xenleta

Přípravek Xenleta Vám bude v nemocnici podávat lékař nebo zdravotní sestra. Je proto nepravděpodobné, že by došlo k vynechání dávky. Pokud máte obavu, že Vám nebyla některá dávka podána, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Časté: mohou postihnout až 1 osobu z 10

- nízká hladina draslíku v krvi, která může způsobit svalovou slabost, záškuby nebo abnormální srdeční rytmus
- poruchy spánku (nespavost)
- bolest hlavy
- průjem
- pocit na zvracení nebo zvracení
- zvýšení hladiny speciálních jaterních enzymů v krvi (aminotransferázy)
- zarudnutí či otok nebo bolest v místě injekce
- změna tepové frekvence (pozorované na EKG, který sleduje elektrickou aktivitu srdce)

Méně časté: mohou postihnout až 1 osobu ze 100

- zánět střeva způsobující průjem (kolitidu) kvůli infekci druhem bakterie s názvem *Clostridioides difficile* (dříve nazývané *Clostridium difficile*)
- houbová (kvasinková) infekce hrdla a úst (moučnivka neboli kandidóza)
- houbová (kvasinková) infekce zevních pohlavních orgánů a pochvy (moučnivka neboli kandidóza)
- snížení počtu červených krvinek (anémie), které může vést ke zblednutí kůže a způsobit slabost nebo dušnost
- snížení počtu krevních destiček (krevních částic, které napomáhají srážení krve), které zvyšuje riziko krvácení nebo podlitin
- pocit úzkosti
- závratě
- pocit ospalosti nebo únavy

- nepravdělný srdeční tep nebo rytmus nebo bušení srdce
- bolest v oblasti dutiny ústní a hltanu
- bolest žaludku, bolest břicha nebo v nadbřišku
- zácpa
- zažívací potíže, překyselení žaludku (pálení žáhy) nebo zánět žaludeční sliznice
- zvýšení hladiny jaterního enzymu v krvi (gama-glutamyltransferázy a alkalické fosfatázy)
- zvýšení hladiny svalového enzymu v krvi (kreatinfosfokinázy)
- potíže s močením nebo s úplným vyprázdněním močového měchýře (retence moči)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Xenleta uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Koncentrát: Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Rozpouštědlo: Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

Po naředění:

Chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku byla prokázána na dobu 24 hodin při pokojové teplotě a na dobu 48 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C. Podávejte ihned po naředění. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba uchovávání delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud naředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Naředěný roztok musí být čirý a bezbarvý a nemá být použit, pokud obsahuje částice nebo je zakalený.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Xenleta obsahuje

- Léčivou látkou je lefamulinum. Jedna injekční lahvička obsahuje lefamulini acetat odpovídající lefamulinum 150 mg.

Pomocnými látkami jsou kyselina citronová (E330), dihydrát natrium-citrátu (E331), chlorid sodný a voda pro injekci.

Jak přípravek Xenleta vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Xenleta je koncentrát pro infuzní roztok.

Koncentrát je čirý bezbarvý roztok ve skleněné injekční lahvičce, uzavřené pryžovou zátkou s odtrhovacím víčkem.

Rozpouštědlo je čirý bezbarvý roztok v polypropylenovém infuzním vaku.

Přípravek Xenleta je dodáván v balíčku obsahujícím 2 injekční lahvičky koncentrátu a 2 infuzní vaky.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Pokyny pro ředění před podáním

Parenterální (intravenózní) léčivé přípravky je třeba před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují částice či zda se nezměnila jejich barva. Je nutno ředit pouze roztoky, které jsou čiré, bezbarvé a bez viditelných částic.

Jak připravit přípravek Xenleta k podání

Obecná opatření

Každá injekční lahvička a infuzní vak jsou určeny pouze k jednorázovému použití.
Pro přípravu a podávání roztoku je třeba použít standardní aseptické postupy.

Pokyny pro ředění a infuzi

Koncentrát přípravku Xenleta musí být přidán do vaku s rozpouštědlem, který obsahuje 250 ml roztoku 1 citrátového pufru (10 mmol), a musí být podáván infuzí.

1. Za aseptických podmínek odeberte z injekční lahvičky koncentrátu 15 ml přípravku Xenleta.
2. Přeneste koncentrát do vaku s rozpouštědlem, který obsahuje 250 ml 0,9% roztoku chloridu sodného pufrovaného citrátem o koncentraci 10 mmol/l.
3. Nepoužitý obsah injekční lahvičky koncentrátu zlikvidujte. Injekční lahvička koncentrátu a vak s roztokem rozpouštědla jsou určeny pouze k jednorázovému použití.
4. Naředěný roztok musí být čirý a bezbarvý. Parenterální léčivé přípravky mají být před podáním vizuálně zkontrolovány, zda neobsahují částice a zda jsou bezbarvé, kdykoli to roztok a obal umožní.
5. Podávejte intravenózní infuzí po dobu 60 minut, a to přímou infuzí nebo prostřednictvím soupravy pro intravenózní infuzi typu Y, která již může být zavedena. Vyhněte se rychlé nebo bolusové intravenózní infuzi.
6. Podávejte pouze intravenózní infuzí.

Kompatibilita rozpuštěného přípravku Xenleta s intravenózně podávanými léčivými přípravky, aditivy nebo látkami jinými, než je 0,9% roztok chloridu sodného pufrovaný citrátem o koncentraci 10 mmol/l pro intravenózní infuzi nebo 0,9% roztok chloridu sodného pro intravenózní infuzi, nebyla stanovena. Pokud se běžná intravenózní kanyla používá k podávání jiných léčivých přípravků kromě přípravku Xenleta, má být propláchnuta před každým podáním přípravku Xenleta a po něm 0,9% roztokem chloridu sodného pro intravenózní infuzi.

Odstranění

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.