

I

PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xenleta 600 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 600 mg lefamulino (lefamulino acetato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Mėlyna, ovali, plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje juodu rašalu užrašyta „LEF 600“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Xenleta skirtas suaugusiesiems bendruomenėje įgytai pneumonijai (BĮP) gydyti, kai manoma, kad jiems netinka antibakteriniai vaistiniai preparatai, kurie paprastai rekomenduojami taikant pirminį BĮP gydymą, arba kai šie vaistiniai preparatai neveiksmingi (žr. 5.1 skyrių).

Reikia atsižvelgti į oficialias rekomendacijas dėl tinkamo antibakterinių vaistinių preparatų vartojimo.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojamas Xenleta dozavimas aprašytas 1 lentelėje.

Visą gydymo laikotarpį pacientą galima gydyti geriamuoju lefamuliniu, atsižvelgiant į jo klinikinę būklę. Pacientai, pradėję gydymą intraveniniu vaistiniu preparatu (žr. Xenleta infuzinio tirpalo preparato charakteristikų santrauką), esant klinikinėms indikacijoms, gali pereiti prie gydymo geriamosiomis tabletėmis.

1 lentelė. Xenleta dozavimas

Dozė	Gydymo trukmė
Tik geriamasis lefamulinas: 600 mg Xenleta tabletė, vartojama <i>per os</i> kas 12 valandų.	5 dienos
Intraveninis lefamulinas, su galimybe pereiti prie gydymo geriamuoju lefamuliniu: 150 mg Xenleta kas 12 valandų, vaistinį preparatą sulašinant į veną per 60 minučių, su galimybe pereiti prie gydymo 600 mg Xenleta tablete, kuri vartojama <i>per os</i> kas 12 valandų.	Iš viso 7 dienų trukmės gydymas intraveniniu arba intraveniniu ir geriamuoju preparatais.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Koreguoti vaistinio preparato dozės senyviems pacientams nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų veikla

Pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, įskaitant pacientus, kuriems taikoma hemodializė, koreguoti vaistinio preparato dozės nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi kepenų veikla

Pacientams, kurių kepenų veikla sutrikusi, koreguoti vaistinio preparato dozės nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Lefamulino saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Tabletę reikia nuryti visą, užsigeriant vandeniu. Xenleta reikia vartoti nevalgius.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Padidėjęs jautrumas bent vienam kitam pleuromutilinų klasės vaistiniam preparatui.

Vartojimas kartu su vidutinio stiprumo arba stipriais CYP3A induktoriais (pvz., efavirenu, fenitoinu, rifampicinu) arba stipriais CYP3A inhibitoriais (pvz., klaritromicinu, itrakonazolu, ritonaviru) (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su CYP3A substratais (pvz., antipsichoziniais vaistiniais preparatais, eritromicinu, tricikliais antidepresantais), kurie ilgina QT intervalą (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie ilgina QT intervalą, pvz., IA klasės (pvz., chinidinu, prokainamidu) arba III klasės (pvz., amiodaronu, solatoliu) antiaritminiais vaistiniais preparatais (žr. 4.5 skyrių).

Nustatytas QT intervalo pailgėjimas.

Elektrolitų pusiausvyros sutrikimai, ypač nekoreguojama hipokalemija.

Kliniškai reikšminga bradikardija, nestabilus stazinis širdies nepakankamumas arba praecityje diagnozuota simptominė skilvelinė aritmija.

Vartojimas kartu su jautriais CYP2C8 substratais (pvz., repaglinidu) (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

QTc intervalo pailgėjimas ir galimos su QTc intervalo pailgėjimu susijusios klinikinės būklės

Atliekant neklinikinius ir klinikinius lefamulino tyrimus, nustatyta širdies elektrofiziologijos pakitimų atvejų. Atliekant klinikinius tyrimus su bendruomenėje įgyta pneumonija sergančiais pacientais, vidutinis QTcF pokytis nuo gydymo pradžios iki 3–4-os dienos buvo 11,4 ms. Pradėjus gydymą, >30 ms ir >60 ms QTcF intervalo pailgėjimas nustatytas atitinkamai 17,9 % ir 1,7 % pacientų, ir vartojant intraveninį lefamuliną, toks šalutinis poveikis pasireiškė dažniau, nei vartojant geriamąjį vaistinį preparatą.

Lefamuliną reikia atsargiai vartoti inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams, kuriems reikia dializės, nes su inkstų nepakankamumu siejami metaboliniai sutrikimai gali sukelti QT intervalo pailgėjimą.

Lefamuliną reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems diagnozuota lengvos formos, vidutinio sunkumo arba sunkios formos cirozė, nes su kepenų nepakankamumu siejami metaboliniai sutrikimai gali sukelti QT intervalo pailgėjimą.

Su *Clostridioides* (anksčiau vadintomis – *Clostridium*) *difficile* susijęs viduriavimas

Gauta pranešimų apie vartojant lefamuliną nustatytus su *C. difficile* siejamo viduriavimo atvejus; pagal sunkumą tai gali būti ir nestiprus viduriavimas, ir mirtinas kolitas. Visus pacientus, kuriems vartojant arba pavartojus lefamulino pasireiškė viduriavimas, reikia įvertinti dėl CDV galimybių. Būtina atidžiai peržiūrėti paciento ligos istoriją, nes gauta pranešimų apie CDV, kuris pasireiškė praėjus daugiau kaip dviem mėnesiams nuo antibakterinių vaistinių preparatų vartojimo.

Įtariant arba patvirtinus CDV, gali tekti nutraukti dar neužbaigtą gydymą antibakteriniais vaistiniais preparatais, kurie buvo paskirti ne dėl *C. difficile* sukeltos infekcijos. Reikia apsvarstyti galimybę taikyti atitinkamas pagalbines priemones ir skirti specifinį gydymą nuo *Clostridioides difficile* infekcijos.

Nejautrūs mikroorganizmai

Ilgalaikis šio vaistinio preparato vartojimas gali lemti nenormaliai greitą jam nejautrių organizmų augimą, dėl kurio gali tekti sustabdyti gydymą arba imtis kitų atitinkamų priemonių.

Poveikis kepenų transaminazėms

Gydymo laikotarpiu rekomenduojama stebėti kepenų transaminazių (ALT, AST) kiekį pacientų kraujyje, ypač gydant pacientus, kuriems dar prieš pradėdant gydymą nustatytas padidėjęs transaminazių kiekis (žr. 4.8 skyrių).

Sutrikusi kepenų veikla

Palyginti su sveikais tiriamaisiais arba tiriamaisiais, kuriems diagnozuotas lengvas (A klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) kepenų veiklos sutrikimas, pacientų, kuriems diagnozuotas vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) arba sunkus (C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) kepenų veiklos sutrikimas, organizme lefamulinas silpniau jungiasi su plazmos baltymais. Dėl galimų nepageidaujamų reakcijų, susijusių su padidėjusia laisvojo lefamulino koncentracija, įskaitant QTcF intervalo pailgėjimą, pacientų, kuriems diagnozuotas vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų veiklos sutrikimas, gydymą reikia pradėti tik gerai įvertinus naudos ir rizikos santykį. Gydymo laikotarpiu reikia atidžiai stebėti pacientų būklę.

Pagalbinės medžiagos

Kiekvienoje šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakodinaminė sąveika

Lefamulino negalima vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie ilgina QT intervalą (žr. 4.3 skyrių).

Farmakokinetinė sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis lefamulinui

Vartojimas kartu su vidutinio stiprumo ir stipriais CYP3A/P-gp induktoriais

Vartojant vaistinius preparatus, kurie yra vidutinio stiprumo arba stiprūs CYP3A induktoriai (pvz., rifampiciną, jonažolės [*Hypericum perforatum*] preparatus, karbamazepiną, fenitoiną, bozontaną, efavirenzą, primidoną), gali reikšmingai sumažėti lefamulino koncentraciją plazmoje ir susilpnėti jo gydomas poveikis. Tokių vaistinių preparatų negalima vartoti kartu su lefamulinu (žr. 4.3 skyrių).

Vartojimas kartu su stipriais CYP3A/P-gp inhibitoriais

Vaistiniai preparatai, kurie yra stiprūs CYP3A ir P-gp inhibitoriai (pvz., klaritromicinas, diltiazemas, itrakonazolas, ketokonazolas, nefazodonas, pozakonazolas, vaistinių preparatų deriniai su ritonaviru, vorikonazolas), gali turėti įtakos lefamulino absorbcijai, todėl gali padidėti lefamulino koncentracija plazmoje. Lefamulino negalima vartoti su tokiais vaistiniais preparatais ir greipfrutų sultimis (žr. 4.3 skyrių).

Lefamulino poveikio kitiems vaistiniams preparatams potencialas

Lefamulinas yra vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorius, bet neturi indukcinio potencialo.

Geriamąjį lefamuliną vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kuriuos metabolizuoja CYP3A, kaip antai su alprazolamu, alfentaniliu, ibrutinibu, lovastatinu, simvastatinu, triazolamu, vardenafilium ir verapamilium, šių vaistinių preparatų koncentracija plazmoje gali padidėti. Žr. 2 lentelę.

Lefamuliną vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kuriuos metabolizuoja CYP2C8 (pvz., su repaglinidu), gali padidėti šių vaistinių preparatų koncentracija plazmoje. Negalima vartoti kartu su jautriais CYP2C8 substratais (žr. 4.3 skyrių ir 2 lentelę).

Klinikiniame vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos tyrime lefamuliną skiriant kartu su P-gp substratu digoksinu, jokios kliniškai reikšmingos sąveikos nenustatyta. Klinikinių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų su lefamulinu ir kitų nešiklių substratais neatlikta. Atlikus *in vitro* tyrimus nustatyta, kad lefamulinas veikia kaip OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OCT1 ir MATE1 nešiklių inhibitorius. Todėl lefamuliną skiriant kartu su jautriais šių nešiklių substratais, ypač tais, kurių terapinis langas siauras, rekomenduojama imtis atsargumo priemonių.

2 lentelėje apibendrintas poveikis lefamulino koncentracijai plazmoje ir poveikis kartu vartojamiems vaistiniams preparatams, išreikštas mažiausių kvadratų vidurkiais (90 % pasikliautinis intervalas). Strėlytės kryptis rodo ekspozicijos (C_{max} ir AUC) pokyčio kryptį: ↑ reiškia didesnę nei 25 % padidėjimą, ↓ – didesnę kaip 25 % sumažėjimą, o ↔ jokio pokyčio (25 % arba mažesnis nei 25 % sumažėjimas ar padidėjimas). Toliau pateikta lentelė apima ne visus vaistinius preparatus.

2 lentelė. Geriamojo Xenleta sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir rekomendacijos dėl Xenleta dozės, kai jie vartojami kartu

Vaistinis preparatas pagal terapijos sritį arba galimą sąveikos mechanizmą	Poveikis vaistinio preparato koncentracijai	C_{max}	AUC	Klinikinės pastabos
ANTIARITMINIAI VAISTINIAI PREPARATAI				
Digoksinas Viena 0,5 mg dozė (P-gp slopinimas)	— Digoksinas	1,05 (0,88–1,26)	1,11 (0,98–1,27)	Dozės koreguoti nereikia.
ANTIDEPRESANTAI				
Fluvoksaminas* 100 mg du kartus per parą	Neatlikta tyrimų. Tikėtinas ↔ Lefamulinas			Dozės koreguoti nereikia.

Vaistinis preparatas pagal terapijos sritį arba galimą sąveikos mechanizmą	Poveikis vaistinio preparato koncentracijai	C_{max}	AUC	Klinikinės pastabos
(Nestiprus CYP3A slopinimas)				
ANTIDIABETINIAI VAISTINIAI PREPARATAI				
Metforminas Viena 1 000 mg dozė (MATE, OCT1, OCT2 slopinimas)	Neatlikta tyrimų.			Rekomenduojama imtis atsargumo priemonių. Metforminą vartojant kartu su lefamulinu, gali padidėti metformino ekspozicija. Reikia stebėti pacientų būklę.
Repaglinidas* Viena 0,25 mg dozė (CYP3A4, CYP2C8 slopinimas)	Neatlikta tyrimų. Tikėtinas ↑ Repaglinidas			Repaglinidą vartojant kartu su lefamulinu, gali padidėti repaglinido ekspozicija, todėl šių vaistinių preparatų negalima vartoti kartu (žr. 4.3 skyrių).
PRIEŠGRYBELINIAI VAISTINIAI PREPARATAI				
Ketokonazolas 200 mg du kartus per parą (Stiprus CYP3A4 slopinimas)	↑ Lefamulinas	1,58 (1,38–1,81)	2,65 (2,43–2,90)	Lefamuliną vartojant kartu su tokiais stipriais CYP3A inhibitoriais, kaip ketokonazolas, gali padidėti lefamulino ekspozicija, todėl šių vaistinių preparatų negalima vartoti kartu (žr. 4.3 skyrių).
Flukonazolas* 400 mg 1-ą dieną + 200 mg kartą per parą (Nestiprus CYP3A slopinimas)	Neatlikta tyrimų. Tikėtinas ↑ Lefamulinas			Lefamulino negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie ilgina QT intervalą (žr. 4.3 skyrių).
ANTIMIKOBakteriniai vaistiniai preparatai				
Rifampicinas 600 mg kartą per parą (Stiprus CYP3A indukavimas)	↓ Lefamulinas	0,43 (0,37–0,50)	0,28 (0,25–0,31)	Lefamuliną vartojant kartu su stipriais CYP3A induktoriais, gali sumažėti lefamulino gydomasis poveikis, todėl šių vaistinių preparatų negalima vartoti kartu (žr. 4.3 skyrių).
VAISTINIAI PREPARATAI, KURIŲ SUDĖTYJE YRA ETINILESTRADIOLIO				
Etinilestradiolis*(EE) 35 µg kartą per parą (CYP3A4 slopinimas)	Neatlikta tyrimų.			Vartoti atsargiai. (Žr. 4.6 skyrių.)
ANTIVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI NUO ŽIV				

Vaistinis preparatas pagal terapijos sritį arba galimą sąveikos mechanizmą	Poveikis vaistinio preparato koncentracijai	C_{max}	AUC	Klinikinės pastabos
Efavirenzas * 600 mg kartą per parą (Vidutinio stiprumo CYP3A4 indukavimas)	Neatlikta tyrimų. Tikėtinas ↓ Lefamulinas			Lefamuliną vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A induktoriais, gali sumažėti lefamulino gydomasis poveikis, todėl šių vaistinių preparatų negalima vartoti kartu (žr. 4.3 skyrių).
BENZODIAZEPINO RECEPTORIAUS BZ1 ANTAGONISTAS				
Zolpidemas* Viena 10 mg dozė (CYP3A4 slopinimas)	Neatlikta tyrimų. Tikėtinas ↑ Zolpidemas			Reikia stebėti, ar šį vaistinį preparatą vartojant kartu su lefamulinu, nepasireiškia nepageidaujamos reakcijos. Reikia apsvarstyti galimybę pakoreguoti zolpidemo dozę [#] .
SKRANDŽIO SULČIŲ SEKRECIJOS SUPRESANTAI IR NEUTRALIZATORIAI				
Omeprazolas	Neatlikta tyrimų. Tikėtinas: ↔ Lefamulinas			Dozės koreguoti nereikia.
AUGALINIAI VAISTINIAI PREPARATAI				
Jonažolė (Stiprus CYP3A4 indukavimas)	Neatlikta tyrimų. Tikėtinas: ↓ Lefamulinas			Lefamuliną vartojant kartu su stipriais CYP3A induktoriais, gali sumažėti lefamulino gydomasis poveikis, todėl šių vaistinių preparatų negalima vartoti kartu (žr. 4.3 skyrių).
HMG-COA REDUKTAZĖS INHIBITORIAI				
Rozuvastatinas Viena 20 mg dozė Atorvastatinas, Lovastatinas, Pravastatinas (CYP3A, BCRP, OATP1 slopinimas)	Neatlikta tyrimų.			Vartoti atsargiai.
RAMINAMIEJI VAISTINIAI PREPARATAI				
Midazolamas Viena 2 mg dozė (CYP3A4 slopinimas)	↔ Midazolamas	2,03 (1,84–2,23)	3,07 (2,75–3,43)	Skiriant kartu su geriamuoju lefamulinu, rekomenduojama imtis atsargumo priemonių. Apsvarstyti, ar reikia koreguoti midazolamo dozę [#] .

*Remiantis *in vitro* sąveikos tyrimais, sukurtas ir prognozavimui naudotas fiziologija pagrįstas farmakokinetinis modelis.

#Žr. atitinkamą preparato charakteristikų santrauką.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Gydymo Xenleta laikotarpiu vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones. Geriamuosius kontraceptikus vartojančios moterys turi naudoti papildomas barjerines kontracepcijos priemones.

Nėštumas

Duomenų apie lefamulino vartojimą nėštumo metu nėra.

Atliekant tyrimus su gyvūnais, nustatyta daugiau negyvagimių atvejų (žr. 5.3 skyrių).

Atlikta nepakankamai tyrimų su gyvūnais dėl poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi (žr. 5.3 skyrių).

Xenleta nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

Žindymas

Nežinoma, ar lefamulinas ir (arba) jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną.

Remiantis turimais farmakokinetinių tyrimų su gyvūnais duomenimis, lefamulinas ir jo metabolitai išsiskiria į pieną.

Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti.

Gydymo Xenleta laikotarpiu reikia nutraukti žindymą.

Vaisingumas

Lefamulino poveikis žmonių vaisingumui neištirtas.

Lefamulinas nepakenkė žiurkių vaisingumui ir reprodukciniam rodikliams (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Xenleta gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo charakteristikų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešama vartojant lefamuliną, yra viduriavimas (7 %), pykinimas (4 %), vėmimas (2 %), padidėjęs kepenų fermentų kiekis (2 %), galvos skausmas (1 %), hipokalemija (1 %) ir nemiga (1 %).

Virškinimo trakto sutrikimai daugiausia buvo susiję su geriamaisiais lefamulino vaistiniais preparatais; dėl jų gydymas buvo nutrauktas <1 % pacientų.

Dažniausia rimta nepageidaujama reakcija, apie kurią buvo pranešama, – prieširdžių virpėjimas (<1 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Remiantis sujungtais 3 fazės tyrimų duomenimis apie intraveninius ir geriamuosius vaistinius preparatus, nustatytos toliau nurodytos lefamulino sukeltos nepageidaujamos reakcijos.

Nepageidaujamos reakcijos suskirstytos pagal sisteminės organų klases ir dažnį. Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo

$\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

3 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų dažnumas pagal sisteminę organų klasę, remiantis klinikiniais tyrimais

Sisteminė organų klasė	Dažnas	Nedažnas
Infekcijos ir infestacijos		<i>Clostridioides difficile</i> sukeltas kolitas Orofaringinė kandidozė Vulvovaginalinė mikozinė infekcija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Anemija Trombocitopenija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipokalemija	
Psichikos sutrikimai	Nemiga	Nerimas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Galvos svaigimas Mieguistumas
Širdies veiklos sutrikimai	Pailgėjęs EKG QT intervalas	Prieširdžių virpėjimas Palpitacijos
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Orofaringinis skausmas
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas Pykinimas Vėmimas	Pilvo skausmas Skausmas viršutinėje juosmens dalyje Vidurių užkietėjimas Dispepsija Nemalonūs pojūčiai pakrūtinyje Gastritas Erozinis gastritas
Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai	Padidėjęs alanino aminotransferazės kiekis* Padidėjęs aspartato aminotransferazės kiekis*	Padidėjęs šarminės fosfatazės kiekis* Padidėjęs gama-gliutamil transferazės kiekis
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Šlapimo susilaikymas
Tyrimai		Padidėjęs kreatinino fosfokinazės kiekis

*Atliekant 3 fazės tyrimus (sujungti duomenys apie intraveninius ir geriamuosius vaistinius preparatus), pradėjus gydymą, $>3x$ ir $>5x$ VNR viršijantys alanino aminotransferazės rodikliai nustatyti atitinkamai 5 % ir 2 % Xenleta gydomų pacientų ir 5 % ir 1 % moksifloksacinu gydomų pacientų. Pradėjus gydymą, $>3x$ ir $>5x$ VNR viršijantys aspartato aminotransferazės rodikliai nustatyti atitinkamai 4 % ir 1 % Xenleta gydomų pacientų ir 2 % ir 1 % moksifloksacinu gydomų pacientų. Šiems pacientams nepasireiškė jokių simptomų, o padidėję klinikiniai laboratoriniai rodikliai, kurie paprastai pasiekdavo piką pirmą Xenleta vartojimo savaitę, sumažėjo iki pradinio lygio. Nė vienas Xenleta gydytų pacientų neatitiko *Hy* dėsnio (angl. *Hy's Law*) kriterijų.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Didžiausia vienkartinė lefamulino dozė, kuri buvo paskirta tiriamiesiems klinikinių tyrimų metu, buvo sveikiems tiriamiesiems *per os* skirta 750 mg dozė, kuri nesukėlė jokių rimtų nepageidaujamų reakcijų. Didėjant lefamulino ekspozicijai, gali ilgėti QT intervalas. Perdozavus lefamulino, reikia stebėti paciento būklę ir taikyti bendrąsias pagalbinės priemonės. Hemodializė neturės reikšmingos įtakos lefamulino pašalinimui iš sisteminės kraujotakos.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio antibakteriniai vaistiniai preparatai, pleuromutilinai; ATC kodas – J01XX12.

Veikimo mechanizmas

Lefamulinas yra pleuromutilinų grupės antibakterinis vaistinis preparatas. Jis slopina bakterijų baltymų sintezę sąveikaudamas su peptidil transferazės centro A ir P vietomis centrinėje ribosomos 50S subvieneto 23S rRNR V domeno dalyje, neleidamas tRNR prisijungti reikiamoje vietoje.

Atsparumas

Bakterijų, kurios paprastai yra jautrios lefamulinui, atsparumo šiam vaistiniam preparatui atsiradimą galimai lemia mechanizmai, dėl kurių ABC-F baltymai, kaip antai *vga* (A, B, E), taip pat Cfr metiltransferazė arba ribosomų baltymų L3 ir L4 mutacijos ar mutacijos 23S rRNR V domene, užtikrina specifinę ribosomos taikinio vietos apsaugą arba atlieka jos modifikaciją.

Fermentas Cfr lemia kryžminį atsparumą oksazolidinonams, linkozamidams, fenikoliams ir A grupės streptograminams. ABC-F baltymai gali lemti kryžminį atsparumą linkozamidams ir A grupės streptograminams.

Organizmai, kurie yra atsparūs kitiems pleuromutilinų grupėms antibakteriniams vaistiniams preparatams, dėl kryžminio atsparumo mechanizmo paprastai yra atsparūs ir lefamulinui.

Lefamulino aktyvumo neveikia mechanizmai, kurie lemia atsparumą betalaktamams, makrolidams, chinolonams, tetraciklinams, folato reakcijų sekos inhibitoriams (angl. *folate-pathway inhibitor*), mupirocinui ir glikopeptidams.

Lefamulinui natūraliai atsparios *Enterobacterales* šeimos bakterijos (pvz., *Klebsiella pneumoniae*) ir nefermentuojantys gramneigiami aerobai (pvz., *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*).

Antibakterinis poveikis, vartojant kartu su kitais antibakteriniais vaistiniais preparatais

Atlikus *in vitro* tyrimus, antagonizmo tarp lefamulino ir amikacino, azitromicino, aztreonamo, ceftriaksono, levofloksacino, linezolido, meropenemo, penicilino, tigeciklino, trimetoprimo / sulfametoksazolo bei vankomicino nenustatyta.

Jautrumo tyrimų rezultatų interpretavimo kriterijai

Mažiausios inhibitorinės koncentracijos (MIK) trūkio taškai, nustatyti pagal Europos antimikrobinio jautrumo tyrimo komiteto (EUCAST) rekomenduojamus interpretavimo kriterijus

Organizmas	Mažiausia inhibitorinė koncentracija (mg/l)	
	Jautrus ($\leq J$)	Atsparus ($> A$)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25

Farmakokinetikos ir farmakodinamikos ryšys

Lefamulino antimikrobinis poveikis *S. pneumoniae* ir *S. aureus* geriausiai koreliavo su laisvo vaistinio preparato ploto po koncentracijos ir laiko kreive per 24 valandas ir mažiausios inhibitorinės koncentracijos santykiu (24 h AUC/MIK santykiu).

Klinikinis veiksmingumas prieš konkrečius patogenus

Atliekant klinikinius tyrimus, įrodytas lefamulino *in vitro* veiksmingumas prieš kiekvienos indikacijos nurodytus jam jautrius patogenus.

Bendruomenėje įgyta pneumonija

- Gramteigiamos bakterijos:
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Staphylococcus aureus*
- Gramneigiamos bakterijos:
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Legionelės Legionella pneumophila*
- Kitos bakterijos:
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Chlamydophila pneumoniae*

Klinikinis veiksmingumas prieš toliau nurodytus patogenus, kurie tiesiogiai susiję su patvirtintomis indikacijomis, neįrodytas, nors *in vitro* tyrimai leidžia manyti, kad, nesant įgytų atsparumo mechanizmų, jie būtų jautrūs lefamulinui.

- Gramneigiamos bakterijos:
 - *Haemophilus parainfluenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo prievolę pateikti Xenleta tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių gydant bendruomenėje įgytą pneumoniją rezultatus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Informacija iš klinikinių tyrimų

Atlikus dviejų 3 fazės tyrimų su bendruomenėje įgyta pneumonija sergančiais pacientais post hoc pogrupio analizę, nustatyta, kad pacientų su teigiama skreplių kultūra, teigiama kraujo kultūra arba teigiamu šlapimo antigenų *S. pneumoniae* tyrimu po gydymo klinikiniai išgijimo rodikliai buvo mažesni tarp lefamulinu gydytų pacientų nei tarp pacientų, kurie buvo gydomi moksifloksacinu. Kai gydymas pradėtas intraveniniu būdu išgijimo rodikliai buvo 28/36 [77,8 %; (95 % pasikliautiniai intervalai – 60,8–89,9 %)] lefamulino grupėje, palyginti su 26/31 (95 % pasikliautiniai intervalai – 66,3–94,6 %) moksifloksacino grupėje. Kai gydymas pradėtas *per os*, išgijimo rodikliai buvo atitinkamai 19/25 (76 %; 95 % pasikliautiniai intervalai – 55,9–90,6 %) palyginti su 30/32 (93,8 %; 95 % pasikliautiniai intervalai – 79,2–99,2 %).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgėrus greito atpalaidavimo 600 mg tabletę, lefamulino biologinis įsisavinamumas per virškinimo traktą, kai vaistinis preparatas buvo vartojamas nevalgčius, siekė 25,8 % Lefamulino ekspozicija 1-ą dieną (AUC_{0-12 h}) buvo tapati ekspozicijai, kuri susidarė lefamulino 150 mg dozę suleidus į veną.

Vieną 600 mg geriamojo lefamulino dozę (greito atpalaidavimo tabletę) išgėrus valgant riebius kaloringus pusryčius, absoliutus biologinis įsisavinimas buvo šiek tiek mažesnis (21 %)

Pasiskirstymas

Lefamulinas vidutiniškai stipriai arba stipriai jungiasi su plazmos baltymais (prie alfa-1 rūgščiojo glikoproteino stipriai, nei prie žmogaus serumo albumino): esant 1 µg/ml koncentracijai – 88–97 %, esant 3 µg/ml koncentracijai – 83–94 %, esant 10 µg/ml koncentracijai – 73–86 % (priklausomai nuo bandinio), o tai patvirtina, kad esant 1–10 µg/ml koncentracijai, lefamulino jungimasis prie plazmos baltymų yra netiesinio išotino pobūdžio. Pasiskirstymo tūris pastovioje būsenoje – maždaug 2,5 l/kg. Tai, kad lefamulinas greitai pasiskirsto odos ir minkštuosiuose audiniuose, įrodyta naudojant mikrodializės metodą, o epitelio gleivinės skystyje – naudojant bronchoalveolinį lavažą.

Biotransformacija

Plazmoje 24–42 % lefamulino metabolizuojama visų pirma vykstant CYP3A I fazės reakcijoms, po kurių susidaro daugiausia hidroksilinti, antibakterinių savybių neturintys metabolitai, visų pirma pagrindinis metabolitas BC-8041 (2R-hidroksi-lefamulinas). BC-8041 yra vienintelis plazmoje esantis metabolitas, kurio kiekis, išgėrus vaistinio preparato, sudaro >10 % (13,6–17,3 %) visos su vaistiniu preparatu susijusios medžiagos; vaistinio preparato sulašinus į veną, nė vienas metabolitas neviršijo 10 % (≤6,7 %).

Eliminacija

Eliminacija buvo daugi fazė, o galutinis pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) išgėrus arba į veną sulašinus vieną dozę svyravo nuo 9 iki 10 valandų. Apskritai daugiausia lefamulino pašalinta ne per inkstus. 9,6–14,1 % į veną sulašintos lefamulino dozės nepakitusio vaisto forma buvo pašalinti iš organizmo kartu su šlapimu. Bendras kūno klirensas ir inkstų klirensas į veną sulašinus 150 mg lefamulino buvo atitinkamai maždaug 20 l/h ir 1,6 l/h.

Ypatingos populiacijos

Jokių su lytimi, rase ar svoriu susijusių kliniškai reikšmingų lefamulino farmakokinetikos skirtumų nenustatyta.

Senyvi pacientai

Bendruomenėje įgyta pneumonija sergančių pacientų grupėje nustatyta lefamulino ekspozicijos didėjimo su amžiumi tendencija – palyginti su <65 metų pacientais, ≥85 metų pacientų AUC_{0–24} pastovioje būsenoje buvo ~50 % didesnis.

Sutrikusi inkstų veikla

Atliktas tyrimas, kuriuo siekta palyginti lefamulino farmakokinetiką 8 tiriamiesiems, turintiems sunkių inkstų veiklos sutrikimų, ir 7 atitinkamų charakteristikų sveikiems kontroliniams tiriamiesiems į veną sulašinus 150 mg vaistinio preparato dozę. Dar 8 tiriamiesiems, kuriems reikėjo hemodializės, prieš pat dializę ir tą dieną, kai dializė nebuvo atliekama, į veną buvo sulašinta 150 mg lefamulino dozė. Lefamulino ir jo pagrindinio metabolito AUC, C_{max} ir klirensas sunkių inkstų veiklos sutrikimų turinčių tiriamųjų, atitinkamų charakteristikų sveikų tiriamųjų ir tiriamųjų, kuriems būtina hemodializė ir tą dieną buvo atliekama arba neatliekama dializė, grupėse buvo panašūs. Atliekant dializę, lefamulinas ir jo pagrindinis metabolitas nebuvo pašalinti iš pacientų organizmo. Inkstų veiklos sutrikimas neturėjo poveikio lefamulino eliminacijai.

Sutrikusi kepenų veikla

Atliktas tyrimas, kuriuo siekta palyginti lefamulino farmakokinetiką 8 tiriamiesiems, turintiems vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimų (B klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), 8 tiriamiesiems, turintiems sunkių kepenų veiklos sutrikimų (C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) ir 11 atitinkamų charakteristikų sveikų kontrolinių tiriamųjų į veną sulašinus 150 mg vaistinio preparato dozę. Kliniškai reikšmingų lefamulino ir jo pagrindinio metabolito bendro AUC, C_{max} ir

klirenso skirtumų tarp tiriamųjų, turinčių vidutinio sunkumo arba sunkių kepenų veiklos sutrikimų, ir atitinkamų charakteristikų sveikų kontrolinių tiriamųjų nenustatyta. Kepenų veiklos sutrikimas neturėjo reikšmingo poveikio lefamulino eliminacijai. Kuo sunkesnis buvo kepenų veiklos sutrikimas, tuo silpnesnis buvo junginasis prie plazmos baltymų.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų kartotinių dozių toksiško ir genotoksiško iiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Su lefamulinu susijusio poveikio žiurkių patinų ir patelių vaisingumui nenustatyta. Lefamulinas ir jo metabolitai išsiskiria į laktuojančių žiurkių piena. Suleidus vieną 30 mg/kg radioaktyviai pažymėto lefamulino dozę, maksimali radioaktyviųjų dalelių koncentracija plazmoje ir piene buvo atitinkamai 3,29 ir 10,7 µg ekvivalentų/g. Lefamulinas ir jo metabolitas prasiskverbė pro vaikingų žiurkių placenta. 4-ą dieną po gimimo lefamulino ekspozicija žindomų žiurkių jauniklių plazmoje nustatyta tik vienoje iš 3 vadų, kurias atvedė vidutinio dydžio ir didelėmis dozėmis gydytos veislinės patelės. 20-ą dieną po gimimo žiurkių jauniklių plazmoje kiekybiškai įvertinamos tiriamosios medžiagos nerasta.

Toliau aprašytos nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė gyvūnams esant panašiai į klinikinę ekspozicijai ir gali turėti klinikinės reikšmės.

Atliekant tyrimą dėl organogenezės metu (6–17-ą gestacijos dieną) motininėms patelėms suleisto lefamulino poveikio žiurkės embriono ir vaisiaus vystymuisi, kontrolinėje, mažų, vidutinių ir didelių dozių grupėse nustatyta atitinkamai 1, 0, 2 ir 1 vaisiaus formavimosi ydų atvejais. Vaisiaus formavimosi ydos (lūpos nesuaugimas, sutrumpėjęs apatinis žandikaulis, stuburo ir šonkaulių formavimosi ydos ir cista kaklo srityje) nustatytos vidutinių ir didelių dozių grupėse, bet ryšys su gydymu kelia abejonių. Sulėtėjusi arba neįvykusi keletu skeleto elementų osifikacija visose gydytų žiurkių grupėse gali reikšti, kad visos dozės, kurių poveikis buvo vertinamas, lėmė sulėtėjusį vystymąsi.

Atliekant tyrimą dėl organogenezės (6–18-ą gestacijos dieną) motininėms patelėms suleisto lefamulino poveikio triušio embriono ir vaisiaus vystymuisi, nedidelis gyvų vaisių gydytų patelių gimdoje skaičius apribojo galimybę vertinti šio tyrimo duomenis. Didelių dozių grupėje nustatyta daugiau formavimosi ydų, t. y. sumažėjęs vaisiaus svoris ir sulėtėjusi arba neįvykusi skeleto elementų osifikacija, kuri gali būti sulėtėjusio vystymosi požymis.

Atliekant žiurkių prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimą, didelių dozių grupėje žiurkių gyvagimių indeksas buvo mažesnis (87,4 %). Kadangi atliekant poveikio žiurkės embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimą, naudojant tą pačią dozę panašių faktų nenustatyta, negyvagimiai buvo laikomas užsitęsęs gestacijos arba gimdymo padariniu.

Abiejų rūšių gyvūnams nustatyta nuo dozės priklausoma regeneracinė anemija patvirtino, kad esant didesnei nei infuzinio tirpalo, kuris bus naudojamas klinikinėje praktikoje, koncentracijai, lefamulinas gali sukelti hemolizę. Atliekant lefamulino suderinamumo su krauju *in vitro* tyrimą su žmogaus krauju, esant 0,6 mg/ml koncentracijai tokio poveikio nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Manitolis (E421)

Povidonas (K30)

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)

Kroskarmeliozės natrio druska (E468)

Talkas

Koloidinis silicio dioksidas
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Polivinilo alkoholis (iš dalies hidrolizuotas) (E1203)
Titano dioksidas
Makrogolis / PEG
Talkas
Indigokarminas (E132)

Užrašas ant tabletės

Šelakas
Juodasis geležies oksidas (E172)
Propilenglikolis

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Vienoje pakuotėje yra polivinilchlorido (PVC), polietileno (PE), polichlorotrifluoroetileno (PCTFE) ir aliuminio lizdinės plokštelės su 10 plėvele dengtų tablečių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1457/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2020 m. liepos 27 d

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xenleta 150 mg koncentratas ir tirpiklis infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename koncentrato flakone yra 150 mg lefamulino (lefamulino acetato pavidalu), ištirpinto 15 ml fiziologinio tirpalo (0,9 % natrio chlorido); jį reikia praskiesti taip, kad galutinė vaistinio preparato koncentracija būtų 0,6 mg/ml.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Šio vaistinio preparato dozėje yra 1,055 mg natrio, tai atitinka 52,75 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas ir tirpiklis infuziniam tirpalui

Koncentratas yra bespalvis tirpalas.

Tirpiklis yra bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Xenleta skirtas gydyti suaugusiųjų bendruomenėje įgytą pneumoniją (BĮP), kai manoma, kad jiems netinka antibakteriniai vaistiniai preparatai, kurie paprastai rekomenduojami taikant pirminį BĮP gydymą, arba kai šie vaistiniai preparatai neveiksmingi (žr. 5.1 skyrių).

Reikia atsižvelgti į oficialias rekomendacijas dėl tinkamo antibakterinių vaistinių preparatų vartojimo.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojamas Xenleta dozavimas aprašytas 1 lentelėje.

Visą gydymo laikotarpį pacientą galima gydyti intraveniniu lefamuliniu, atsižvelgiant į jo klinikinę būklę. Pacientai, pradėję gydymą intraveniniu vaistiniu preparatu, esant klinikinėms indikacijoms, gali pereiti prie gydymo geriamosiomis tabletėmis (žr. Xenleta 600 mg tablečių preparato charakteristikų santrauką).

1 lentelė. Xenleta dozavimas

Dozė	Gydymo trukmė
Tik intraveninis lefamulinas:	7 dienos

Dozė	Gydymo trukmė
150 mg Xenleta kas 12 valandų, vaistinį preparatą sulašinant į veną per 60 minučių.	
Intraveninis lefamulinas, su galimybe pereiti prie gydymo geriamuoju lefamulinu: 150 mg Xenleta kas 12 valandų, vaistinį preparatą sulašinant į veną per 60 minučių, su galimybe pereiti prie gydymo 600 mg Xenleta tablete, kuri vartojama <i>per os</i> kas 12 valandų.	Iš viso 7 dienų trukmės gydymas intraveniniu arba intraveniniu ir geriamuoju preparatais.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Koreguoti vaistinio preparato dozės senyviems pacientams nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų veikla

Pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, įskaitant pacientus, kuriems taikoma hemodializė, koreguoti vaistinio preparato dozės nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi kepenų veikla

Pacientams, kurių kepenų veikla sutrikusi, koreguoti vaistinio preparato dozės nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Lefamulino saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Xenleta vartojamas intraveninės infuzijos būdu; per 60 minučių į veną sulašinama 250 ml infuzinio tirpalo. Negalima viršyti rekomenduojamo infuzijos greičio.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Padidėjęs jautrumas bent vienam kitam pleuromutilinų klasės vaistiniam preparatui.

Vartojimas kartu su vidutinio stiprumo arba stipriais CYP3A inhibitoriais (pvz., efavirenu, fenitoinu, rifampicinu) (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su CYP3A substratais (pvz., antipsichoziniais vaistiniais preparatais, eritromicinu, tricikliais antidepresantais), kurie ilgina QT intervalą (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie ilgina QT intervalą, pvz., IA klasės (pvz., chinidinu, prokainamidu) arba III klasės (pvz., amiodaronu, solatoliu) antiaritminiais vaistiniais preparatais (žr. 4.5 skyrių).

Nustatytas QT intervalo pailgėjimas.

Elektrolitų pusiausvyros sutrikimai, ypač nekoreguojama hipokalemija.

Kliniškai reikšminga bradikardija, nestabilus stazinis širdies nepakankamumas arba praicyje diagnozuota simptominė skilvelinė aritmija.

Vartojimas kartu su jautriais CYP2C8 substratais (pvz., repaglinidu) (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

QTc intervalo pailgėjimas ir galimos su QTc intervalo pailgėjimu susijusios klinikinės būklės

Atliekant neklinikinius ir klinikinius lefamulino tyrimus, nustatyta širdies elektrofiziologijos pakitimų atvejų. Atliekant klinikinius tyrimus su bendruomenėje įgyta pneumonija sergančiais pacientais, vidutinis QTcF pokytis nuo gydymo pradžios iki 3–4-os dienos buvo 11,4 ms. Pradėjus gydymą, >30 ms ir >60 ms QTcF intervalo pailgėjimas nustatytas atitinkamai 17,9 % ir 1,7 % pacientų, ir vartojant intraveninį lefamuliną, toks šalutinis poveikis pasireiškė dažniau, nei vartojant geriamąjį vaistinį preparatą.

Didėjant lefamulino koncentracijai arba didinant intraveninio vaistinio preparato infuzijos greičiui, QT pailgėjimas gali didėti. Todėl negalima viršyti rekomenduojamos dozės ir infuzijos greičio.

Lefamuliną reikia atsargiai vartoti inkstų nepakankamumu sergantiems pacientams, kuriems reikia dializės, nes su inkstų nepakankamumu siejami metaboliniai sutrikimai gali sukelti QT intervalo pailgėjimą.

Lefamuliną reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems diagnozuota lengvos formos, vidutinio sunkumo arba sunkios formos cirozė, nes su kepenų nepakankamumu siejami metaboliniai sutrikimai gali sukelti QT intervalo pailgėjimą.

Su *Clostridioides* (anksčiau vadintomis – *Clostridium*) *difficile* susijęs viduriavimas

Gauta pranešimų apie vartojant lefamuliną nustatytus su *C. difficile* siejamo viduriavimo atvejus; pagal sunkumą tai gali būti ir nestiprus viduriavimas, ir mirtinas kolitas. Visus pacientus, kuriems vartojant arba pavartojus lefamulino pasireiškė viduriavimas, reikia įvertinti dėl CDV galimybes. Būtina atidžiai peržiūrėti paciento ligos istoriją, nes gauta pranešimų apie CDV, kuris pasireiškė praėjus daugiau kaip dviem mėnesiams nuo antibakterinių vaistinių preparatų vartojimo.

Įtariant arba patvirtinus CDV, gali tekti nutraukti dar neužbaigtą gydymą antibakteriniais vaistiniais preparatais, kurie buvo paskirti ne dėl *C. difficile* sukeltos infekcijos. Reikia apsvarstyti galimybę taikyti atitinkamas pagalbines priemones ir skirti specifinį gydymą nuo *Clostridioides difficile* infekcijos.

Nejautrūs mikroorganizmai

Ilgalaikis šio vaistinio preparato vartojimas gali lemti nenormaliai greitą jam nejautrių organizmų augimą, dėl kurio gali tekti sustabdyti gydymą arba imtis kitų atitinkamų priemonių.

Poveikis kepenų transaminazėms

Gydymo laikotarpiu rekomenduojama stebėti kepenų transaminazių (ALT, AST) kiekį pacientų kraujyje, ypač gydant pacientus, kuriems dar prieš pradėdant gydymą nustatytas padidėjęs transaminazių kiekis (žr. 4.8 skyrių).

Sutrikusi kepenų veikla

Palyginti su sveikais tiriamaisiais arba tiriamaisiais, kuriems diagnozuotas lengvas (A klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) kepenų veiklos sutrikimas, pacientų, kuriems diagnozuotas vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) arba sunkus (C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) kepenų veiklos sutrikimas, organizme lefamulinas silpniau jungiasi su plazmos baltymais. Dėl galimų nepageidaujamų reakcijų, susijusių su padidėjusia laisvojo lefamulino koncentracija, įskaitant QTcF intervalo pailgėjimą, pacientų, kuriems diagnozuotas vidutinio sunkumo

arba sunkus kepenų veiklos sutrikimas, gydymą reikia pradėti tik gerai įvertinus naudos ir rizikos santykį. Gydymo laikotarpiu reikia atidžiai stebėti pacientų būklę.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato dozėje yra 1,055 mg natrio, tai atitinka 52,75 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakodinaminė sąveika

Lefamulino negalima vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie ilgina QT intervalą (žr. 4.3 skyrių).

Farmakokinetinė sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis lefamulinui

Vartojimas kartu su vidutinio stiprumo ir stipriais CYP3A/P-gp induktoriais

Vartojant vaistinius preparatus, kurie yra vidutinio stiprumo arba stiprūs CYP3A induktoriai (pvz., rifampiciną, jonažolės [*Hypericum perforatum*] preparatus, karbamazepiną, fenitoiną, bozentaną, efavirenzą, primidoną), gali reikšmingai sumažėti lefamulino koncentraciją plazmoje ir susilpnėti jo gydomasis poveikis. Tokių vaistinių preparatų negalima vartoti kartu su lefamulinu (žr. 4.3 skyrių).

Lefamulino poveikio kitiems vaistiniams preparatams potencialas

Lefamuliną vartojant kartu su CYP2C8 substratais, kaip antai repaglinidu, gali padidėti šių vaistinių preparatų koncentracija plazmoje. Vartoti kartu su jautriais CYP2C8 substratais negalima (žr. 4.3 skyrių ir 2 lentelę).

Klinikiniame vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos tyrime lefamuliną skiriant kartu su P-gp substratu digoksinu, jokios kliniškai reikšmingos sąveikos nenustatyta. Klinikinių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų su lefamulinu ir kitų nešiklių substratais neatlikta. *In vitro* tyrimai parodė, kad lefamulinas veikia kaip OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OCT2 ir MATE1 nešiklių inhibitorius. Todėl lefamuliną skiriant kartu su jautriais šių nešiklių substratais, ypač tais, kurių terapinis langas siauras, rekomenduojama imtis atsargumo priemonių.

2 lentelėje apibendrintas poveikis lefamulino koncentracijai plazmoje ir poveikis kartu vartojamiems vaistiniams preparatams, išreikštas mažiausių kvadratų vidurkiais (90 % pasikliautinis intervalas). Strėlytės kryptis rodo ekspozicijos (C_{max} ir AUC) pokyčio kryptį: ↑ reiškia didesnę nei 25 % padidėjimą, ↓ – didesnę kaip 25 % sumažėjimą, o ↔ jokio pokyčio (25 % arba mažesnis nei 25 % sumažėjimas ar padidėjimas).

2 lentelė. Intraveninio Xenleta sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir rekomendacijos dėl Xenleta dozės, kai jie vartojami kartu

Vaistinis preparatas pagal terapijos sritį arba galimą sąveikos mechanizmą	Poveikis vaistinio preparato koncentracijai	C_{max}	AUC	Klinikinės pastabos
ANTIDEPRESANTAI				
Fluvoksaminas* 100 mg du kartus per parą	Neatlikta tyrimų. Tikėtinas ↔ Lefamulinas			Intraveninio lefamulino dozės koreguoti nereikia.

Vaistinis preparatas pagal terapijos sritį arba galimą sąveikos mechanizmą	Poveikis vaistinio preparato koncentracijai	C_{max}	AUC	Klinikinės pastabos
(Nestiprus CYP3A slopinimas)				
ANTIDIABETINIAI VAISTINIAI PREPARATAI				
Metforminas Viena 1 000 mg dozė (MATE, OCT1, OCT2 slopinimas)	Neatlikta tyrimų.			Rekomenduojama imtis atsargumo priemonių. Metforminą vartojant kartu su lefamulinu, gali padidėti metformino ekspozicija. Reikia stebėti pacientų būklę.
Repaglinidas* Viena 0,25 mg dozė (CYP3A4, CYP2C8 slopinimas)	Neatlikta tyrimų. Tikėtinas ↑ Repaglinidas			Repaglinidą vartojant kartu su lefamulinu, gali padidėti repaglinido ekspozicija, todėl šių vaistinių preparatų negalima vartoti kartu (žr. 4.3 skyrių).
PRIEŠGRYBELINIAI VAISTINIAI PREPARATAI				
Ketokonazolas 200 mg du kartus per parą (Stiprus CYP3A4 slopinimas)	↑ Lefamulinas	1,06 (0,96–1,16)	1,26 (1,14–1,41)	Intraveninio lefamulino dozės koreguoti nereikia.
Flukonazolas* 400 mg 1-ą dieną + 200 mg kartą per parą (Nestiprus CYP3A slopinimas)	Neatlikta tyrimų. Tikėtina ↔ Lefamulinas			Lefamulino negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie ilgina QT intervalą (žr. 4.3 skyrių).
ANTIMIKOBakteriniai vaistiniai preparatai				
Rifampicinas 600 mg kartą per parą (Stiprus CYP3A indukavimas)	↓ Lefamulinas	0,92 (0,87–0,97)	0,73 (0,70–0,76)	Lefamuliną vartojant kartu su stipriais CYP3A induktoriais, gali sumažėti lefamulino gydomasis poveikis, todėl šių vaistinių preparatų negalima vartoti kartu (žr. 4.3 skyrių).
VAISTINIAI PREPARATAI, KURIŲ SUDĖTYJE YRA ETINILESTRADIOLIO				
Etinilestradiolis*(EE) 35 µg kartą per parą (CYP3A4 slopinimas)	Neatlikta tyrimų. Tikėtinas ↔ EE			Vartoti atsargiai. (Žr. 4.6 skyrių.)
ANTIVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI NUO ŽIV				
Efavirenasas * 600 mg kartą per parą	Neatlikta tyrimų. Tikėtinas: ↓ Lefamulinas			Lefamuliną vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A induktoriais, gali

Vaistinis preparatas pagal terapijos sritį arba galimą sąveikos mechanizmą	Poveikis vaistinio preparato koncentracijai	C _{max}	AUC	Klinikinės pastabos
(Vidutinio stiprumo CYP3A4 indukavimas)				sumažėti lefamulino gydomasis poveikis, todėl šių vaistinių preparatų negalima vartoti kartu (žr. 4.3 skyrių).
BENZODIAZEPINO RECEPTORIAUS BZ1 ANTAGONISTAS				
Zolpidemas* Viena 10 mg dozė (CYP3A4 slopinimas)	Neatlikta tyrimų. Tikėtinas: — Zolpidemas			Dozės koreguoti nereikia.
AUGALINIAI VAISTINIAI PREPARATAI				
Jonažolė (Stiprus CYP3A4 indukavimas)	Neatlikta tyrimų. Tikėtinas: ↓ Lefamulinas			Lefamuliną vartojant kartu su stipriais CYP3A induktoriais, gali sumažėti lefamulino gydomasis poveikis, todėl šių vaistinių preparatų negalima vartoti kartu (žr. 4.3 skyrių).
HMG-COA REDUKTAZĖS INHIBITORIAI				
Rozuvastatinas Viena 20 mg dozė Atorvastatinas, Lovastatinas, Provastatinas (Krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. BCRP), OATP1 slopinimas)	Neatlikta tyrimų.			Vartoti atsargiai.
RAMINAMIEJI VAISTINIAI PREPARATAI				
Midazolamas Viena 2 mg dozė (CYP3A4 slopinimas)	↔ Midazolamas	1,03 (0,82–1,3)	1,17 (0,82–1,67)	Vartojant su intraveniniu lefamulinu koreguoti dozės nereikia.

*Remiantis *in vitro* sąveikos tyrimais, sukurtas ir prognozavimui naudotas fiziologija pagrįstas farmakokinetinis modelis.

#Žr. atitinkamą preparato charakteristikų santrauką.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Gydymo Xenleta laikotarpiu vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones. Geriamuosius kontraceptikus vartojančios moterys turi naudoti papildomas barjerines kontracepcijos priemones.

Nėštumas

Duomenų apie lefamulino vartojimą nėštumo metu nėra.

Atliekant tyrimus su gyvūnais, nustatyta daugiau negyvagimių atvejų (žr. 5.3 skyrių).

Atlikta nepakankamai tyrimų su gyvūnais dėl poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi (žr. 5.3 skyrių).

Xenleta nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

Žindymas

Nežinoma, ar lefamulinas ir (arba) jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną.

Remiantis turimais farmakokinetinių tyrimų su gyvūnais duomenimis, lefamulinas ir jo metabolitai išsiskiria į pieną.

Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti.

Gydymo Xenleta laikotarpiu reikia nutraukti žindymą.

Vaisingumas

Lefamulino poveikis žmonių vaisingumui neištirtas.

Lefamulinas nepakenkė žiurkių vaisingumui ir reprodukciniams rodikliams (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Xenleta gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo charakteristikų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešama vartojant lefamuliną, yra vartojimo vietos reakcijos (7 %), viduriavimas (7 %), pykinimas (4 %), vėmimas (2 %), padidėjęs kepenų fermentų kiekis (2 %), galvos skausmas (1 %), hipokalemija (1 %) ir nemiga (1 %).

Vartojimo vietos reakcijos susijusios su vaistinio preparato leidimu į veną; dėl jų gydymas buvo nutrauktas <1 % pacientų. Virškinimo trakto sutrikimai daugiausia buvo susiję su geriamaisiais lefamulino vaistiniais preparatais; dėl jų gydymas buvo nutrauktas <1 % pacientų.

Dažniausia rimta nepageidaujama reakcija, apie kurią buvo pranešama, – prieširdžių virpėjimas (<1 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Remiantis sujungtais 3 fazės tyrimų duomenimis apie intraveninius ir geriamuosius preparatus, nustatytos toliau nurodytos lefamulino sukeltos nepageidaujamos reakcijos. Nepageidaujamos reakcijos suskirstytos pagal sisteminės organų klases ir dažnį. Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažna s(nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

3 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų dažnumas pagal sisteminę organų klasę, remiantis klinikiniais tyrimais

Sisteminė organų klasė	Dažnas	Nedažnas
------------------------	--------	----------

Infekcijos ir infestacijos		<i>Clostridioides difficile</i> sukeltas kolitas Orofaringinė kandidozė Vulvovaginalinė mikozinė infekcija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Anemija Trombocitopenija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipokalemija	
Psichikos sutrikimai	Nemiga	Nerimas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Galvos svaigimas Mieguistumas
Širdies veiklos sutrikimai	Pailgėjęs EKG QT intervalas	Prieširdžių virpėjimas Palpitacijos
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Orofaringinis skausmas
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas Pykinimas Vėmimas	Pilvo skausmas Skausmas viršutinėje juosmens dalyje Vidurių užkietėjimas Dispepsija Nemalonūs pojūčiai pakrūtinyje Gastritas Erozinis gastritas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Padidėjęs alanino aminotransferazės kiekis* Padidėjęs aspartato aminotransferazės kiekis*	Padidėjęs šarminės fosfatazės kiekis* Padidėjęs gama-gliutamil transferazės kiekis
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Šlapimo susilaikymas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Skausmas infuzijos vietoje Flebitas infuzijos vietoje Eritema infuzijos vietoje	Kraujosruvos infuzijos vietoje Infuzijos vietos šaltumas
Tyrimai		Padidėjęs kreatinino fosfokinazės kiekis

*Atliekant 3 fazės tyrimus (sujungti duomenys apie intraveninius ir geriamuosius vaistinius preparatus), pradėjus gydymą, >3x ir >5x VNR viršijantys alanino aminotransferazės rodikliai nustatyti atitinkamai 5 % ir 2 % Xenleta gydomų pacientų ir 5 % ir 1 % moksifloksacinu gydomų pacientų. Pradėjus gydymą, >3x ir >5x VNR viršijantys aspartato aminotransferazės rodikliai nustatyti atitinkamai 4 % ir 1 % Xenleta gydomų pacientų ir 2 % ir 1 % moksifloksacinu gydomų pacientų. Šiems pacientams nepasireiškė jokių simptomų, o padidėję klinikiniai laboratoriniai rodikliai, kurie paprastai pasiekdavo piką pirmą Xenleta vartojimo savaitę, sumažėjo iki pradinio lygio. Nė vienas Xenleta gydytų pacientų neatitiko *Hy* dėsnio (angl. *Hy's Law*) kriterijų.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Didžiausia vienkartinė lefamulino dozė, kuri buvo paskirta tiriamiesiems klinikinių tyrimų metu, buvo sveikiems tiriamiesiems į veną sulašinta 400 mg dozė, kuri nesukėlė jokių rimtų nepageidaujamų

reakcijų. Didėjant lefamulino ekspozicijai, gali ilgėti QT intervalas. Perdozavus lefamulino, reikia stebėti paciento būklę ir taikyti bendrąsias pagalbines priemones. Hemodializė neturės reikšmingos įtakos lefamulino pašalinimui iš sisteminės kraujotakos.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio antibakteriniai vaistiniai preparatai, pleuromutilinai; ATC kodas – J01XX12

Veikimo mechanizmas

Lefamulinas yra pleuromutilinų grupės antibakterinis vaistinis preparatas. Jis slopina bakterijų baltymų sintezę sąveikaudamas su peptidil transferazės centro A ir P vietomis centrinėje ribosomos 50S subvieneto 23S rRNR V domeno dalyje, neleidamas tRNR prisijungti reikiamoje vietoje.

Atsparumas

Bakterijų, kurios paprastai yra jautrios lefamulinui, atsparumo šiam vaistiniam preparatui atsiradimą galimai lemia mechanizmai, dėl kurių ABC-F baltymai, kaip antai *vga* (A, B, E), taip pat Cfr metiltransferazė arba ribosomų baltymų L3 ir L4 mutacijos ar mutacijos 23S rRNR V domene, užtikrina specifinę ribosomos taikinio vietos apsaugą arba atlieka jos modifikaciją.

Fermentas Cfr lemia kryžminį atsparumą oksazolidinonams, linkozamidams, fenikoliams ir A grupės streptograminams. ABC-F baltymai gali lemti kryžminį atsparumą linkozamidams ir A grupės streptograminams.

Organizmai, kurie yra atsparūs kitiems pleuromutilinų grupėms antibakteriniams vaistams, dėl kryžminio atsparumo mechanizmo paprastai yra atsparūs ir lefamulinui.

Lefamulino aktyvumo neveikia mechanizmai, kurie lemia atsparumą betalaktamams, makrolidams, chinolonams, tetraciklinams, folato reakcijų sekos inhibitoriams (angl. *folate-pathway inhibitor*), mupirocinui ir glikopeptidams.

Lefamulinui natūraliai atsparios *Enterobacteriaceae* šeimos bakterijos (pvz., *Klebsiella pneumoniae*) ir nefermentuojantys gramneigiami aerobai (pvz., *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*).

Antibakterinis poveikis, vartojant kartu su kitais antibakteriniais vaistiniais preparatais

Atlikus *in vitro* tyrimus, antagonizmo tarp lefamulino ir amikacino, azitromicino, aztreonamo, ceftriaksono, levofloksacino, linezolido, meropenemo, penicilino, tigeciklino, trimetoprimo / sulfametoksazolo bei vankomicino nenustatyta.

Jautrumo tyrimų rezultatų interpretavimo kriterijai

Mažiausios inhibitorinės koncentracijos (MIK) trūkio taškai, nustatyti pagal Europos antimikrobinio jautrumo tyrimo komiteto (EUCAST) rekomenduojamus interpretavimo kriterijus.

Organizmas	Mažiausia inhibitorinė koncentracija (mg/l)	
	Jautrus ($\leq J$)	Atsparus ($> A$)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25

Farmakokinetikos ir farmakodinamikos ryšys

Lefamulino antimikrobinis poveikis *S. pneumoniae* ir *S. aureus* geriausiai koreliavo su laisvo vaistinio preparato ploto po koncentracijos ir laiko kreive per 24 valandas ir mažiausios inhibitorinės koncentracijos santykiu (24 h AUC/MIK santykiu).

Klinikinis veiksmingumas prieš konkrečius patogenus

Atliekant klinikinius tyrimus, įrodytas lefamulino *in vitro* veiksmingumas prieš kiekvienos indikacijos nurodytus jam jautrius patogenus.

Bendruomenėje įgyta pneumonija

- Gramteigiamos bakterijos:
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Staphylococcus aureus*
- Gramneigiamos bakterijos:
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Legionella pneumophila*
- Kitos bakterijos:
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Chlamydia pneumoniae*

Klinikinis veiksmingumas prieš toliau nurodytus patogenus, kurie tiesiogiai susiję su patvirtintomis indikacijomis, neįrodytas, nors *in vitro* tyrimai leidžia manyti, kad, nesant įgytų atsparumo mechanizmų, jie būtų jautrūs lefamulinui.

- Gramneigiamos bakterijos:
 - *Haemophilus parainfluenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo prievolę pateikti Xenleta tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių gydant bendruomenėje įgytą pneumoniją rezultatus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Informacija iš klinikinių tyrimų

Atlikus dviejų 3 fazės tyrimų su bendruomenėje įgyta pneumonija sergančiais pacientais *post hoc* pogrupio analizę, nustatyta, kad pacientų su teigiama skreplių kultūra, teigiama kraujo kultūra arba teigiamu šlapimo antigenų *S. pneumoniae* tyrimu po gydymo klinikiniai išgyjimo rodikliai buvo mažesni tarp lefamulinu gydytų pacientų nei tarp pacientų, kurie buvo gydomi moksifloksacinu. Kai gydymas pradėtas intraveniniu būdu išgyjimo rodikliai buvo 28/36 [77,8 %; (95 % pasikliautinieji intervalai – 60,8–89,9 %)] lefamulino grupėje, palyginti su 26/31 (95 % pasikliautinieji intervalai – 66,3–94,6 %) moksifloksacino grupėje. Kai gydymas pradėtas *per os*, išgyjimo rodikliai buvo atitinkamai 19/25 (76 %; 95 % pasikliautinieji intervalai – 55,9–90,6 %) palyginti su 30/32 (93,8 %; 95 % pasikliautinieji intervalai – 79,2–99,2 %).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Netaikytina.

Pasiskirstymas

Lefamulinas vidutiniškai stipriai arba stipriai jungiasi su plazmos baltymais (prie alfa-1 rūgščiojo glikoproteino stipriau, nei prie žmogaus serumo albumino): esant 1 µg/ml koncentracijai – 88–97 %, esant 3 µg/ml koncentracijai – 83–94 %, esant 10 µg/ml koncentracijai – 73–86 % (priklausomai nuo bandinio), o tai patvirtina, kad lefamulino jungimasis prie plazmos baltymų yra netiesinio išotinamojo pobūdžio. Pasiskirstymo tūris pastovioje būsenoje – maždaug 2,5 l/kg. Tai, kad lefamulinas greitai pasiskirsto odos ir minkštuosiuose audiniuose, įrodyta naudojant mikrodializės metodą, o epitelio gleivinės skystyje – naudojant bronchoalveolinį lavažą.

Biotransformacija

Plazmoje 24–42 % lefamulino metabolizuojama visų pirma vykstant CYP3A I fazės reakcijoms, po kurių susidaro daugiausia hidroksilinti, antibakterinių savybių neturintys metabolitai, visų pirma pagrindinis metabolitas BC-8041 (2R-hidroksi-lefamulinas). BC-8041 yra vienintelis plazmoje esantis metabolitas, kurio kiekis, išgėrus vaistinio preparato, sudaro >10 % (13,6–17,3 %) visos su vaistiniu preparatu susijusios medžiagos; vaistinio preparato sulašinus į veną, nė vienas metabolitas neviršijo 10 % (≤6,7 %).

Eliminacija

Eliminacija buvo daugiafazė, o galutinis pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) išgėrus arba į veną sulašinus vieną dozę svyravo nuo 9 iki 10 valandų. Apskritai daugiausia lefamulino pašalinta ne per inkstus. 9,6–14,1 % į veną sulašintos lefamulino dozės nepakitusio vaisto forma buvo pašalinti iš organizmo kartu su šlapimu. Bendras kūno klirensas ir inkstų klirensas į veną sulašinus 150 mg lefamulino buvo atitinkamai maždaug 20 l/h ir 1,6 l/h.

Ypatingos populiacijos

Jokių su lytimi, rase ar svoriu susijusių kliniškai reikšmingų lefamulino farmakokinetikos skirtumų nenustatyta.

Senyvi pacientai

Bendruomenėje įgyta pneumonija sergančių pacientų grupėje nustatyta lefamulino ekspozicijos didėjimo su amžiumi tendencija – palyginti su <65 metų pacientais, ≥85 metų pacientų AUC_{0–24} pastovioje būsenoje buvo ~50 % didesnis.

Sutrikusi inkstų veikla

Atliktas tyrimas, kuriuo siekta palyginti lefamulino farmakokinetiką 8 tiriamiesiems, turintiems sunkių inkstų veiklos sutrikimų, ir 7 atitinkamų charakteristikų sveikiems kontroliniams tiriamiesiems į veną sulašinus 150 mg vaistinio preparato dozę. Dar 8 tiriamiesiems, kuriems reikėjo hemodializės, prieš pat dializę ir tą dieną, kai dializė nebuvo atliekama, į veną buvo sulašinta 150 mg lefamulino dozė. Lefamulino ir jo pagrindinio metabolito AUC, C_{max} ir klirensas sunkių inkstų veiklos sutrikimų turinčių tiriamųjų, atitinkamų charakteristikų sveikų tiriamųjų ir tiriamųjų, kuriems būtina hemodializė ir tą dieną buvo atliekama arba neatliekama dializė, grupėse buvo panašūs. Atliekant dializę, lefamulinas ir jo pagrindinis metabolitas nebuvo pašalinti iš pacientų organizmo. Inkstų veiklos sutrikimas neturėjo poveikio lefamulino eliminacijai.

Sutrikusi kepenų veikla

Atliktas tyrimas, kuriuo siekta palyginti lefamulino farmakokinetiką 8 tiriamiesiems, turintiems vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimų (B klasės pagal Child-Pugh klasifikaciją), 8 tiriamiesiems, turintiems sunkių kepenų veiklos sutrikimų (C klasės pagal Child-Pugh klasifikaciją) ir 11 atitinkamų charakteristikų sveikų kontrolinių tiriamųjų į veną sulašinus 150 mg vaistinio preparato dozę. Kliniškai reikšmingų lefamulino ir jo pagrindinio metabolito bendro AUC, C_{max} ir klirenso skirtumų tarp tiriamųjų, turinčių vidutinio sunkumo arba sunkių kepenų veiklos sutrikimų, ir atitinkamų charakteristikų sveikų kontrolinių tiriamųjų nenustatyta. Kepenų veiklos sutrikimas neturėjo reikšmingo poveikio lefamulino eliminacijai. Kuo sunkesnis buvo kepenų veiklos sutrikimas, tuo silpnesnis buvo jungimasis prie plazmos baltymų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų kartotinių dozių toksiško ir genotoksiško ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Su lefamulinu susijusio poveikio žiurkių patinų ir patelių vaisingumui nenustatyta. Lefamulinas ir jo metabolitai išsiskiria į laktuojančių žiurkių pieną. Suleidus vieną 30 mg/kg radioaktyviai pažymėto lefamulino dozę, maksimali radioaktyviųjų dalelių koncentracija plazmoje ir piene buvo atitinkamai 3,29 ir 10,7 µg ekvivalentų/g. Lefamulinas ir jo metabolitas prasiskverbė pro vaikingų žiurkių placenta. 4-ą dieną po gimimo lefamulino ekspozicija žindomų žiurkių jauniklių plazmoje nustatyta tik vienoje iš 3 vadų, kurias atvedė vidutinio dydžio ir didelėmis dozėmis gydytos veislinės patelės. 20-ą dieną po gimimo žiurkių jauniklių plazmoje kiekybiškai įvertinamos tiriamosios medžiagos nerasta.

Toliau aprašytos nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė gyvūnams esant panašiai į klinikinę ekspozicijai ir gali turėti klinikinės reikšmės.

Atliekant tyrimą dėl organogenezės (6–17-ą gestacijos dieną) motininėms patelėms suleisto lefamulino poveikio žiurkės embriono ir vaisiaus vystymuisi, kontrolinėje, mažų, vidutinių ir didelių dozių grupėse nustatyta atitinkamai 1, 0, 2 ir 1 vaisiaus formavimosi ydų atvejais. Vaisiaus formavimosi ydos (lūpos nesuaugimas, sutrumpėjęs apatinis žandikaulis, stuburo ir šonkaulių formavimosi ydos ir cista kaklo srityje) nustatytos vidutinių ir didelių dozių grupėse, bet ryšys su gydymu kelia abejonių. Sulėtėjusi arba neįvykusi keleto skeleto elementų osifikacija visose gydytų žiurkių grupėse gali reikšti, kad visos dozės, kurių poveikis buvo vertinamas, lėmė sulėtėjusį vystymąsi.

Atliekant tyrimą dėl organogenezės (6–18-ą gestacijos dieną) motininėms patelėms suleisto lefamulino poveikio triušio embriono ir vaisiaus vystymuisi, nedidelis gyvų vaisių gydytų patelių gimdoje skaičius apribojo galimybę vertinti šio tyrimo duomenis. Didelių dozių grupėje nustatyta daugiau formavimosi ydų, t. y. sumažėjęs vaisiaus svoris ir sulėtėjusi arba neįvykusi skeleto elementų osifikacija, kuri gali būti sulėtėjusio vystymosi požymis.

Atliekant žiurkių prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimą, didelių dozių grupėje žiurkių gyvagimių indeksas buvo mažesnis (87,4 %). Kadangi atliekant poveikio žiurkės embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimą, naudojant tą pačią dozę panašių faktų nenustatyta, negyvagimis buvo laikomas užsitęsios gestacijos arba gimdymo padariniu.

Abiejų rūšių gyvūnams nustatyta nuo dozės priklausoma regeneracinė anemija patvirtino, kad esant 10 kartų didesnei nei infuzinio tirpalo, kuris bus naudojamas klinikinėje praktikoje, koncentracijai, lefamulinas gali sukelti hemolizę. Atliekant lefamulino suderinamumo su krauju *in vitro* tyrimą su žmogaus krauju, esant 0,6 mg/ml koncentracijai tokio poveikio nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Koncentruota

Natrio chloridas
Injekcinis vanduo

Tirpiklis

Citrinų rūgštis
Natrio citratas
Natrio chloridas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

Praskiedus

Kambario temperatūroje praskiestas tirpalas chemiškai ir fiziškai stabilus išlieka 24 valandas, o esant 2 °C–8 °C temperatūrai – 48 valandas. Mikrobiologiniu požiūriu šį vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas nedelsiant nevertojamas, už vartojamo tirpalo laikymo trukmę ir sąlygas iki jį sulašinant pacientui atsakingas naudotojas ir paprastai 2 °C–8 °C temperatūroje šis vaistinis preparatas turi būti laikomas ne ilgiau kaip 24 val., nebent jis praskiestas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Koncentratas

Laikyti šaldytuve (2°C–8 °C). Negalima užšaldyti.

Tirpiklis

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Vienoje pakuotėje yra

Du I tipo stiklo flakonai su kamščiu (chlorobutilo guma), užsandarinti nuplėšiamu dangteliu, kuriuose yra po 15 ml koncentrato.

Du polipropileno infuziniai maišeliai po 250 ml tirpiklio.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Bendrosios atsargumo priemonės

Kiekvienas flakonas ir infuzinis maišelis skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Tirpalas turi būti ruošiamas ir lašinamas į veną laikantis standartinių aseptinių sąlygų.

Vaistinio preparato skiedimo ir infuzijos instrukcija

Xenleta koncentratą reikia įmaišyti į tirpiklio maišelį, kuriame yra 250 ml 10 mM citratinio buferinio druskos tirpalo, ir sulašinti į veną.

1. Aseptinėmis sąlygomis iš koncentrato flakono reikia pritraukti 15 ml Xenleta.
2. Šį koncentrato kiekį reikia suleisti į tirpiklio maišelį, kuriame yra 250 ml 10 mM citratinio buferinio 0,9 % natrio chlorido injekcinio tirpalo.
3. Flakone likusią nesuvartotą koncentrato dalį reikia išpilti. Koncentrato flakonas ir tirpiklio maišelis skirti tik vienkartiniam vartojimui.
4. Praskiestas tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis. Prieš vartojant, parenterinius vaistinius preparatus reikia apžiūrėti, siekiant įsitikinti, kad juose nesimato kietųjų dalelių ir kad nepakitusi jų spalva, jeigu tam netrukdo tirpalo ir talpyklės savybės.

5. Vaistinį preparatą reikia sulašinti į veną per 60 minučių, atliekant tiesioginę infuziją arba naudojant Y tipo intraveninės infuzijos rinkinį, kuris jau gali būti įvestas pacientui į veną. Negalima atlikti greitos ar boliusinės intraveninės infuzijos.
6. Šį vaistinį preparatą galima suleisti tik atliekant intraveninę infuziją.

Praskiesto Xenleta suderinamumas su intraveniniais vaistiniais preparatais, priedais ir medžiagomis, išskyrus 10 mM citratinį buferinį 0,9 % natrio chlorido intraveninį infuzinį tirpalą ir 0,9 % natrio chlorido intraveninį infuzinį tirpalą, neįrodytas. Jeigu per bendrą intraveninę liniją leidžiamas ne tik Xenleta, bet ir kiti vaistiniai preparatai, kaskart prieš lašinant Xenleta į veną ir jį sulašinus, liniją reikia praplauti 0,9 % natrio chlorido intraveniniu infuziniu tirpalu.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1457/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2020 m. liepos 27 d

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II

PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje ir Europos vaistų interneto svetainėje vėliau paskelbtuose atnaujintuose sąrašuose.

Registruotojas teiks pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą per 6 mėnesius nuo registravimo dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III

PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xenleta 600 mg plėvele dengtos tabletės
lefamulinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 600 mg lefamulino (lefamulino acetato pavidaļu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

10 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPAŠTEBIMOJE IR NEPAŠIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1457/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Xenleta

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ IŠ ALIUMINIO FOLIJOS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xenleta 600 mg plėvele dengtos tabletės
lefamulinas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Nabriva Therapeutics

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

RINKINIO IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xenleta 150 mg koncentratas ir tirpiklis infuziniam tirpalui
lefamulinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename koncentrato flakone yra 150 mg lefamulino (lefamulino acetato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Koncentratas:
natrio chloridas, injekcinis vanduo.

Tirpiklio maišelis:
natrio chloridas, natrio citratas, citrinų rūgštis, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas ir tirpiklis infuziniam tirpalui
2 flakonai lefamulino koncentrato
2 tirpiklio maišeliai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Praskiedus leisti į veną.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1457/001

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**FLAKONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xenleta 150 mg koncentratas infuziniam tirpalui
lefamulinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 150 mg lefamulino (lefamulino acetato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio chloridas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

2 flakonai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Praskiedus leisti į veną.
Tik vienkartiniam vartojimui.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1457/001

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Intraveninio skiediklio dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xenleta tirpiklis
Tirpiklis infuziniam tirpalui

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS (-Ų) KIEKIS

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio chloridas, natrio citratas, citrinų rūgštis ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tirpiklis infuziniam tirpalui
2 maišeliai po 250 ml.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.
Vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25°C temperatūroje.
Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1457/001

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**KONCENTRATO FLAKONAS (15 ml)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Xenleta 150 mg koncentratas infuziniam tirpalui
lefamulinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 150 mg lefamulino (lefamulino acetato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra natrio chlorido ir injekcinio vandens.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Sterilus koncentratas
15 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Praskiedus leisti į veną.
Vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1457/001

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

Infuzinio maišelio su tirpikliu etiketė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xenleta tirpiklis
i.v.

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Kiekviename maišelyje yra natrio chlorido, natrio citrato, citrinų rūgšties ir injekcinio vandens.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tirpiklis infuziniam tirpalui
250 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.
Vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25°C temperatūroje.
Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1457/001

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Xenleta 600 mg plėvele dengtos tabletės lefamulinas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje

1. Kas yra Xenleta ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Xenleta
3. Kaip vartoti Xenleta
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Xenleta
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Xenleta ir kam jis vartojamas

Xenleta – tai antibiotikas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos lefamulino. Jis priskiriamas prie vadinamųjų pleuromutilinų vaistų grupės.

Lefamulinas naikina tam tikras infekciją sukeliančias bakterijas.

Xenleta skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems plaučių bakterine infekcija, dar vadinama pneumonija, gydyti, kai manoma, kad kiti šiai ligai gydyti skirti vaistai netinka.

2. Kas žinotina prieš vartojant Xenleta

Xenleta vartoti negalima:

- jeigu yra **alergija lefamulinui** arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra **alergija kitiems** pleuromutilinų klasės vaistams;
- jeigu **vartojate tam tikrus vaistus**, kurie gali sąveikauti su Xenleta. Taip yra todėl, kad vartojamas su kai kuriais vaistais Xenleta gali tapti neveiksmingas arba gali pasireikšti šalutinis poveikis. Tokių vaistų pavyzdžių rasite toliau po antrašte **Kiti vaistai ir Xenleta**;
- jeigu **vartojate vaistus**, kurie gali sukelti elektrokardiogramoje (EKG) matomus širdies elektrinės veiklos pakitimus (žr. informaciją po antrašte **Kiti vaistai ir Xenleta**). Tokiu atveju šio vaistinio preparato negalima vartoti, nes lefamulinas gali sukelti sutrikimą, vadinamą QT intervalo pailgėjimu, t. y. širdies elektrinės veiklos nukrypimus nuo normos, kurie gali turėti poveikį širdies ritmui;
- jeigu Jums nustatytas kraujyje ištirpusių **druskų pusiausvyros sutrikimas** (ypač sumažėjęs kalio kiekis kraujyje);
- jeigu jums yra arba buvo nustatytas **širdies ritmo sutrikimas arba EKG matomas vadinamasis QT intervalo pailgėjimas**;

- jeigu Jūsų **širdies ritmas labai sulėtėjęs** (bradikardija);
- jeigu Jūsų **širdies veikla nepakankamai gera** (širdies nepakankamumas).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Xenleta:

- jeigu Jums diagnozuotas **inkstų nepakankamumas** ir Jums būtina dializė;
- jeigu Jums diagnozuota cirozė (**sunki kepenų liga**).

Jeigu Jums aktualus bent vienas iš minėtų teiginių arba nesate dėl to tikri, prieš pradėdami vartoti Xenleta, pasitarkite su savo gydytoju.

Jeigu vartodami Xenleta tabletes arba jų išgėrę, **pradėtumėte stipriai viduriuoti**, pasitarkite su savo gydytoju, nes Jums gali tekti nutraukti gydymą šiuo vaistu arba gali reikėti paskirti kitą vaistą nuo viduriavimo. Vartojant antibiotikus, tam tikros žarnyne esančios bakterijos gali pradėti augti pernelyg aktyviai, o tai gali pažeisti žarnyną ir sukelti stiprų viduriavimą.

Jeigu pagelstų Jūsų oda (gelta) arba akių obuoliai (odeno gelta), pasitarkite su savo gydytoju, nes Jums gali tekti nutraukti gydymą Xenleta arba kitais vaistais.

Kitos infekcijos

Yra nedidelė tikimybė, kad gydymo Xenleta laikotarpiu arba jį užbaigę, užsikrėsite kita bakterija. Jūsų gydytojas atidžiai stebės, ar Jums neprasidėjo kokia nors nauja infekcija ir, esant būtinybei, paskirs Jums kitą vaistą.

Vaikams ir paaugliams

Xenleta **nerekomenduojama** vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų.

Kiti vaistai ir Xenleta

Jeigu vartojate, neseniai vartojote arba galbūt vartosite kitų vaistų, pasakykite apie tai savo gydytojui arba vaistininkui, nes kai kurie iš jų gali turėti poveikį Xenleta veikimui arba Xenleta gali turėti poveikį jų veikimui. Toliau pateiktuose sąrašuose nurodyti tik keli vaistai, kurių reikia vengti vartojant lefamuliną arba kuriuos reikia vartoti atsargiai. Gydytojas pasakys, ar lefamulinas Jums tinka.

Vartodami lefamuliną, negalite vartoti nė vieno iš šių vaistų:

- karbamazepino, fenitoino, primidono (vaistų nuo epilepsijos);
- efavirenzo, ritonaviro (nuo ŽIV);
- jonažolių preparatų – augalinių vaistų, kurie skiriami esant depresijai arba slogiai nuotaikai;
- bozentano, diltiazemo, amiodarono, sotalolio, chinidino, prokainamido (nuo krūtinės anginos, padidėjusio kraujospūdžio ar širdies ritmo sutrikimų);
- rifampicino, klaritromicino, eritromicino (skiriamų nuo bakterinių infekcijų);
- flukonazolo, itraconazolo, pozakonazolo, vorikonazolo (skiriamų grybelinėms infekcijoms gydyti);
- ketokonazolo (nuo Kušingo ligos);
- repaglinido (nuo diabeto);
- nefazodono, amitriptilino ar pimozido (nuo depresijos ar kitos psichikos ligos).

Kol vartojate lefamuliną, Jūsų gydytojui gali tekti pakoreguoti kai kurių vaistų dozę. Būtent šių vaistų:

- alprazolamo, midazolamo, triazolamo ar kitų vaistų – benzodiazepinų (nuonerimo);
- alfentanilio (opioido skausmui malšinti);
- vardenafilio (kuriuo gydomas erekcijos sutrikimas);
- ibrutinibo (kuriuo gydomas tam tikrų formų vėžys);
- lovastatino, rozuvastatino arba simvastatino (kuriais mažinamas cholesterolio kiekis kraujyje);
- * metformino (vaisto nuo cukrinio diabeto);
- * zolpidemo (nuo nemigos);
- * etinilestradiolio (kontraceptinių tablečių medžiagos);
- * verapamilio (skiriamo nuo padidėjusio kraujospūdžio).

Xenleta vartojimas su maistu ir gėrimais

Xenleta reikia vartoti tuščiu skrandžiu, likus bent valandai iki valgio arba praėjus dviem valandoms po valgio, nes maistas ir kai kurie gėrimai gali turėti poveikį vaistų veikimui.

Gydymo Xenleta laikotarpiu negalima valgyti greipfrutų ir gerti greipfrutų sulčių, nes šie maisto produktai gali sąveikauti su Xenleta ir sustiprinti šalutinį poveikį.

Nėštumas ir žindymas

Nevartokite Xenleta, jeigu esate nėščia ar žindote. Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Xenleta gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

Xenleta sudėtyje yra natrio.

Kiekvienoje šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Xenleta

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra viena 600 mg Xenleta tabletė, kurią reikia gerti kas 12 valandų 5 dienas. Tabletę reikia nuryti visą, užsigeriant vandeniu.

Pradėjus gydymą Xenleta infuzijomis į veną, vėliau gydymą galima tęsti Xenleta tabletėmis. Kiek dienų vartosite Xenleta tabletes, priklausys nuo to, kiek dienų Jums buvo atliekamos šio vaisto infuzijos.

Jūsų gydytojas pasakys Jums, kiek laiko reikia vartoti Xenleta. Svarbu, kad Jūs užbaigtumėte visą gydymo šiuo vaistu kursą.

Ką daryti pavartojus per didelę Xenleta dozę?

Atsitiktinai išgėrę per daug tablečių, kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti Xenleta

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Jums paskirtą gydymo kursą reikia tęsti pagal tvarkaraštį išgeriant kitą vaisto dozę.

Nustojus vartoti Xenleta

Užbaikite visą gydytojo Jums paskirtą gydymo tabletėmis kursą, net jei dar neišgėrę visų tablečių pasijutote geriau. Pernelyg anksti nutraukus tablečių vartojimą, infekcija gali atsinaujinti arba Jūsų būklė gali pasunkėti.

Jeigu neužbaigsite viso gydymo kurso arba negersite Jums paskirtų tablečių nustatytu laiku, Jūsų organizme gali likti bakterijų ir jos gali tapti atspariomis antibiotikams. Dėl to infekcija gali atsinaujinti arba, infekcijai atsinaujinus, antibiotikai gali būti neveiksmingi.

Jeigu Jums pasireikštų Jums nerimą keliantis šalutinis poveikis, nedelsdami, prieš išgerdami kitą vaisto dozę, pasitarkite su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- sumažėjęs kalio kiekis kraujyje (hipokalemija), kuris gali sukelti raumenų silpnumą, trukčiojimą arba širdies ritmo sutrikimus;
- miego sutrikimai (nemiga);
- galvos skausmas,
- širdies ritmo pakitimai (matomi elektrokardiogramoje, kurioje užrašomi elektrinės širdies veiklos duomenys).
- viduriavimas;
- pykinimas arba vėmimas,
- padidėjęs tam tikrų kepenų fermentų (transaminazių) kiekis kraujyje,

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100):

- tam tikrų bakterijų, vadinamų *Clostridioides difficile* (anksčiau vadintomis – *Clostridium difficile*) infekcijos sukeltas žarnyno uždegimas, dėl kurio pasireiškia viduriavimas (kolitas),
- grybelinė (mieliagrybių sukelta) gerklės ir burnos infekcija (pienligė arba kandidozė),
- grybelinė (mieliagrybių sukelta) moters išorinių lyties organų ir makšties infekcija (pienligė arba kandidozė),
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis (mažakraujystė), dėl kurio gali išblykšti oda ir pasireikšti silpnumas arba dusulys;
- sumažėjęs trombocitų (kraujo ląstelių, kurios padeda kraujui krešėti) kiekis kraujyje, dėl kurio didėja kraujavimo arba kraujosruvų susidarymo rizika;
- nerimas,
- galvos svaigimas,
- nuovargis arba mieguistumas,
- sutrikęs širdies plakimas arba ritmas arba palpitacijos,
- skausmas galinėje nosies ir gerklės ertmės dalyje,
- pilvo skausmas, skausmas juosmens srityje arba aplink pilvą juntamas skausmas;
- vidurių užkietėjimas,
- virškinimo sutrikimas, skrandžio rūgštingumas (rėmuo) arba skrandžio gleivinės uždegimas (gastritas),
- padidėjęs kepenų fermentų (gama-gliutamil transferazės ir šarminės fosfatazės) kiekis kraujyje,
- padidėjęs raumenų fermento (kreatinino fosfokinazės) kiekis kraujyje,
- negalėjimas pasišlapinti arba visiškai ištuštinti šlapimo pūslės (šlapimo susilaikymas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Xenleta

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Xenleta sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra lefamulinas. Kiekvienoje tabletėje yra 600 mg lefamulino (lefamulino acetato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra koloidinis silicio dioksidas (E551), kroskarmeliozės natrio druska (E468), magnio stearatas (E572), manitolis (E421), mikrokristalinė celiuliozė (E460), povidonas K30, talkas (E553b).
- Plėvelė: juodasis geležies oksidas (E172), indigokarminas (E132), makrogolis, polivinilo alkoholis (E1203), propilenglikolis, šelakas (E904), talkas, titano dioksidas (E171).

Xenleta išvaizda ir kiekis pakuotėje

Xenleta 600 mg plėvele dengtos tabletės – tai mėlynos, ovalios, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje juodu rašalu užrašyta „LEF 600“.

Xenleta plėvele dengtos tabletės tiekiamos lizdinėmis plokštelėmis po 10 tablečių.

Registruotojas ir gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Xenleta 150 mg koncentratas ir tirpiklis infuziniam tirpalui lefamulinas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje

1. Kas yra Xenleta ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums suleidžiant Xenleta
3. Kaip Xenleta bus Jums suleistas
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Xenleta
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Xenleta ir kam jis vartojamas

Xenleta – tai antibiotikas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos lefamulino. Jis priskiriamas prie vadinamųjų pleuromutilinų vaistų grupės.

Lefamulinas naikina tam tikras infekciją sukeliančias bakterijas.

Xenleta skirtas suaugusiesiems plaučių bakterinei infekcijai, dar vadinamai pneumonija, gydyti, kai manoma, kad kiti šiai ligai gydyti skirti vaistai netinka.

2. Kas žinotina prieš Jums suleidžiant Xenleta

Jums negalima vartoti Xenleta

- jeigu yra **alergija lefamulinui** arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra **alergija kitiems** pleuromutilinų klasės vaistams;
- jeigu **vartojate tam tikrus vaistus**, kurie gali sąveikauti su Xenleta. Taip yra todėl, kad vartojamas su kai kuriais vaistais Xenleta gali tapti neveiksmingas arba gali pasireikšti šalutinis poveikis. Tokių vaistų pavyzdžių rasite toliau po antrašte **Kiti vaistai ir Xenleta**.
- jei **vartojate vaistus**, kurie gali sukelti elektrokardiogramoje matomus širdies elektrinės veiklos pakitimus (žr. toliau **Kiti vaistai ir Xenleta**). Tokiu atveju šio vaistinio preparato negalima vartoti, nes lefamulinas gali sukelti sutrikimą, vadinamą QT intervalo pailgėjimu, t. y. širdies elektrinės veiklos nukrypimus nuo normos, kurie gali turėti poveikį širdies ritmui;
- jeigu Jums nustatytas kraujyje ištirpusių **druskų pusiausvyros sutrikimas** (ypač sumažėjęs kalio kiekis kraujyje);
- jeigu jums yra arba buvo nustatytas **širdies ritmo sutrikimas arba EKG matomas vadinamasis QT intervalo pailgėjimas**
- jeigu Jūsų **širdies ritmas labai sulėtėjęs** (bradikardija);

- jeigu Jūsų širdies veikla nepakankamai gera (širdies nepakankamumas);

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš Jums suleidžiant Xenleta:

- jeigu Jums diagnozuotas **inkstų nepakankamumas** ir Jums būtina dializė;
- jeigu Jums diagnozuota cirozė (**sunki kepenų liga**).

Jeigu Jums aktualus bent vienas iš minėtų teiginių arba Jūs nesate dėl to tikri, prieš Jums suleidžiant Xenleta, pasitarkite su savo gydytoju.

Jeigu atliekant Xenleta infuziją arba po jos **Jūs pradėtumėte stipriai viduriuoti**, nedelsdami pasakykite apie tai savo gydytojui, nes gali būti būtina sustabdyti Jums taikomą gydymą. Vartojant antibiotikus, tam tikros žarnyne esančios bakterijos gali pradėti augti pernelyg aktyviai, o tai gali pažeisti žarnyną ir sukelti stiprų viduriavimą.

Jeigu pagelstų Jūsų oda (gelta) arba akių obuoliai (odeno gelta), pasitarkite su savo gydytoju, nes Jums gali tekti nutraukti gydymą Xenleta arba kitais vaistais.

Kitos infekcijos

Yra nedidelė tikimybė, kad gydymo Xenleta laikotarpiu arba jį užbaigę, užsikrėsite kita bakterija. Jūsų gydytojas atidžiai stebės, ar Jums neprasidėjo kokia nors nauja infekcija ir, esant būtinybei, paskirs Jums kitą vaistą.

Vaikams ir paaugliams

Xenleta **nerekomenduojama** vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų.

Kiti vaistai ir Xenleta

Jeigu vartojate, neseniai vartojote arba galbūt vartosite kitų vaistų, apie tai pasakykite savo gydytojui, nes kai kurie iš jų gali turėti poveikį Xenleta veikimui arba Xenleta gali turėti poveikį jų veikimui. Toliau pateiktuose sąrašuose nurodyti tik keli vaistai, kurių reikia vengti vartojant lefamuliną arba kuriuos reikia vartoti atsargiai. Gydytojas pasakys, ar lefamulinas Jums tinka.

Vartodami lefamuliną, negalite vartoti šių vaistų:

- karbamazepino, fenitoino, primidono (vaistų nuo epilepsijos);
- efavirenzo (nuo ŽIV);
- jonažolių preparatų – augalinių vaistų, kurie skiriami esant depresijai arba slogiai nuotaikai;
- bozentano, diltiazemo, amiodarono, sotalolio, chinidino, prokainamido (skiriamų nuo krūtinės anginos, padidėjusio kraujospūdžio ar širdies ritmo sutrikimų);
- rifampicino, klaritromicino, eritromicino (skiriamų nuo bakterinių infekcijų);
- flukonazolo, itrakonazolo, pozakonazolo, vorikonazolo (skiriamų grybelinėms infekcijoms gydyti);
- ketokonazolo (nuo Kušingo ligos);
- repaglinido (nuo diabeto);
- nefazodono, amitriptilino ar pimozido (nuo depresijos ar kitos psichikos ligos).

Kol vartojate lefamuliną, Jūsų gydytojui gali tekti pakoreguoti kai kurių vaistų dozę. Būtent tokių vaistų:

- * lovastatino arba simvastatino (skirtų cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti),
- * metformino (vaisto nuo cukrinio diabeto),
- * etinilestradiolio (kontraceptinių tablečių medžiagos);

Nėštumas ir žindymas

Jums negalima leisti Xenleta į veną, jeigu esate nėščia ar žindote. Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, prieš Jums suleidžiant šio vaisto, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Xenleta gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

Xenleta sudėtyje yra natrio.

Kiekviename šio vaisto dozavimo vienetu yra 1,055 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 53 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

3. Kaip Xenleta bus Jums suleistas

Xenleta Jums suleis **gydytojas arba slaugytojas**.

Suaugusiesiems rekomenduojama dozė yra 150 mg kas 12 valandų. Vaistas Jums bus sulašintas tiesiai į veną per 1 valandą.

Gydymo kursas paprastai tęsiamas 7 dienas arba, gydytojui rekomendavus, – ilgiau.

Baigiant iš viso 7 dienas trunkantį gydymą, Jūsų gydytojas gali nuspręsti intraveninį gydymą Xenleta pakeisti gydymu Xenleta tabletėmis.

Jeigu jums būtų suleista per didelė Xenleta dozė

Xenleta Jums bus leidžiamas lignoninėje ir šią procedūrą atliks gydytojas arba slaugytojas. Todėl mažai tikėtina, kad Jums bus suleista per didelė vaisto dozė. Pasakykite savo gydytojui arba slaugytojui, jeigu nerimaujate, kad Jums galbūt buvo suleista per didelė šio vaisto dozė.

Praleidus Xenleta dozę

Xenleta Jums bus leidžiamas lignoninėje ir šią procedūrą atliks gydytojas arba slaugytojas. Todėl mažai tikėtina, kad Jums bus pamiršta suleisti šio vaisto dozę. Pasakykite savo gydytojui arba slaugytojui, jeigu nerimaujate, kad Jums buvo pamiršta suleisti šio vaisto dozę.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- sumažėjęs kalio kiekis kraujyje (hipokalemija), kuris gali sukelti raumenų silpnumą, trūkčiojimą arba širdies ritmo sutrikimus;
- miegos sutrikimai (nemiga);
- galvos skausmas,
- viduriavimas;
- pykinimas arba vėmimas,
- padidėjęs tam tikrų kepenų fermentų (transaminazių) kiekis kraujyje,
- paraudimas, patinimas arba skausmas injekcijos vietoje,
- širdies ritmo pakitimai (matomi elektrokardiogramoje, kurioje užrašomi elektrinės širdies veiklos duomenys).

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100):

- tam tikrų bakterijų, vadinamų *Clostridioides difficile* (anksčiau – *Clostridium difficile*) infekcijos sukeltas žarnyno uždegimas, dėl kurio pasireiškia viduriavimas (kolitas);
- grybelinė (mieliagrybių sukelta) gerklės ir burnos infekcija (pienligė arba kandidozė),
- grybelinė (mieliagrybių sukelta) moters išorinių lyties organų ir makšties infekcija (pienligė arba kandidozė),
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis (mažakraujystė), dėl kurio gali išblykšti oda ir pasireikšti silpnumas arba dusulys;
- sumažėjęs trombocitų (kraujo ląstelių, kurios padeda kraujui krešėti) kiekis kraujyje, dėl kurio didėja kraujavimo arba kraujosruvų susidarymo rizika;
- nerimas,
- galvos svaigimas,

- nuovargis arba mieguistumas,
- sutrikęs širdies plakimas arba ritmas arba palpitacijos,
- skausmas galinėje nosies ir gerklės ertmės dalyje,
- pilvo skausmas, skausmas juosmens srityje arba aplink pilvą juntamas skausmas;
- vidurių užkietėjimas,
- virškinimo sutrikimas, skrandžio rūgštingumas (rėmuo) arba skrandžio gleivinės uždegimas (gastritas);
- padidėjęs kepenų fermentų (gama-gliutamil transferazės ir šarminės fosfatazės) kiekis kraujyje,
- padidėjęs raumenų fermento (kreatinino fosfokinazės) kiekis kraujyje,
- negalėjimas pasišlapinti arba visiškai ištuštinti šlapimo pūslės (šlapimo susilaikymas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Xenleta

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Flakono etiketėje ir ant išorinės dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Koncentratas: laikyti šaldytuve (2 °C –8 °C). Negalima užšaldyti.

Tirpiklis: laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

Praskiedus:

Įrodyta, kad kambario temperatūroje praskiestas tirpalas išlieka stabilus 24 valandas, o 2 °C –8 °C temperatūroje – 48 valandas. Praskiedus reikia nedelsiant suvartoti. Jeigu vaistas nedelsiant nesuvartojamas, už vartojamo tirpalo laikymo trukmę ir sąlygas iki jį sulašinant pacientui atsakingas naudotojas ir paprastai 2 °C –8 °C temperatūroje šis vaistas turi būti laikomas ne ilgiau kaip 24 val., nebent jis praskiestas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

Praskiestas tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis; jeigu jame matosi kietųjų dalelių arba tirpalas yra drumzlinas, jo negalima vartoti.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Xenleta sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra lefamulinas. Kiekviename flakone yra 150 mg lefamulino (lefamulino acetato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra citrinų rūgštis (E330), natrio citrato dihidratas (E331), natrio chloridas ir injekcinis vanduo.

Xenleta išvaizda ir kiekis pakuotėje

Xenleta koncentratas infuziniam tirpalui.

Koncentratas yra skaidrus bespalvis tirpalas, supiltas į stiklinį flakoną, kuris užkimštas guminiu kamščiu ir užsandarintas nuplėšiamu dangteliu.

Tirpiklis yra skaidrus bespalvis tirpalas, supiltas į polipropileno infuzinį maišelį.

Xenleta tiekiamas pakuotėmis, kurių kiekvienoje yra po 2 flakonus koncentrato ir 2 infuzinius maišelius tirpiklio.

Registruotojas ir gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

<.....>

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Instrukcija dėl vaistinio preparato skiedimo prieš vartojimą

Prieš vartojant, parenterinius (intraveninius) vaistinius preparatus reikia apžiūrėti, siekiant įsitikinti, kad juose nesimato kietųjų dalelių ir kad nepakitusi jų spalva. Skiesti galima tik tuos tirpalus, kurie yra skaidrūs, bespalviai ir kuriuose nesimato kietųjų dalelių.

Kaip paruošti Xenleta vartojimui

Bendrosios atsargumo priemonės

Kiekvienas flakonas ir infuzinis maišelis skirtas tik vienkartiniam vartojimui.
Tirpalas turi būti ruošiamas ir lašinamas į veną laikantis standartinių aseptinių sąlygų.

Vaistinio preparato skiedimo ir infuzijos instrukcija

Xenleta koncentratą reikia įmaišyti į tirpiklio maišelį, kuriame yra 250 ml 10 mM citratinio buferinio druskos tirpalo, ir sulašinti į veną.

1. Aseptinėmis sąlygomis iš koncentrato flakono reikia pritraukti 15 ml Xenleta.
2. Šį koncentrato kiekį reikia suleisti į tirpiklio maišelį, kuriame yra 250 ml 10 mM citratinio buferinio 0,9 % natrio chlorido tirpalo.
3. Flakone likusią nesuvartotą koncentrato dalį reikia išpilti. Koncentrato flakonas ir tirpiklio maišelis skirti tik vienkartiniam vartojimui.
4. Praskiestas tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis. Prieš vartojant, parenterinius vaistinius preparatus reikia apžiūrėti, siekiant įsitikinti, kad juose nesimato kietųjų dalelių ir kad nepakitusi jų spalva, jeigu tam netrukdo tirpalo ir talpyklės savybės.
5. Vaistinį preparatą reikia sulašinti į veną per 60 minučių, atliekant tiesioginę infuziją arba naudojant Y tipo intraveninės infuzijos rinkinį, kuris jau gali būti įvestas pacientui į veną. Negalima atlikti greitos ar boliusinės intraveninės infuzijos.
6. Šį vaistinį preparatą galima suleisti tik atliekant intraveninę infuziją.

Praskiesto Xenleta suderinamumas su intraveniniais vaistiniaisiais preparatais, priedais ir medžiagomis, išskyrus 10 mM citratinį buferinį 0,9 % natrio chlorido intraveninį infuzinį tirpalą ir 0,9 % natrio chlorido intraveninį infuzinį tirpalą, neįrodytas. Jeigu per bendrą intraveninę liniją leidžiamas ne tik

Xenleta, bet ir kiti vaistiniai preparatai, kaskart prieš lašinant Xenleta į veną ir jį sulašinus, liniją reikia praplauti 0,9 % natrio chlorido intraveniniu infuziniu tirpalu.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.