

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xenleta 600 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur lefamulīna acetātu, kas atbilst 600 mg lefamulīna (*lefamulin*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Zila, ovāla apvalkotā tablete ar vienā pusē melnā krāsā iespiestu uzrakstu "LEF 600".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Xenleta ir indicētas sadzīvē iegūtas pneimonijas (SIP) ārstēšanai pieaugušajiem, kad SIP sākotnējā ārstēšanā parasti ieteikto antibakteriālo līdzekļu lietošana tiek uzskatīta par nepiemērotu vai tie nav iedarbojušies (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ir jāievēro oficiālie norādījumi par antibakteriālo līdzekļu atbilstošu lietošanu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamās Xenleta devas ir aprakstītas 1. tabulā.

Atkarībā no klīniskā stāvokļa pacientus visu slimības laiku var ārstēt ar iekšķīgi lietojamu lefamulīnu. Pacientiem, kuriem ārstēšana uzsākta ar intravenozi ievadāmām zālēm (skatīt Xenleta šķīduma infūzijām zāļu aprakstu), terapiju var mainīt uz iekšķīgi lietojamām tabletēm, kad tas ir klīniski indicēts.

1. tabula. Xenleta devas

Deva	Ārstēšanas ilgums
Tikai iekšķīgi lietojams lefamulīns: 600 mg Xenleta tablete iekšķīgi ik pēc 12 stundām	5 dienas
Intravenozi ievadāms lefamulīns ar iespēju mainīt terapiju uz iekšķīgi lietojamu lefamulīnu: 150 mg Xenleta ik pēc 12 stundām, ievadot 60 minūšu ilgas intravenozas infūzijas veidā, ar iespēju mainīt terapiju uz 600 mg Xenleta tableti iekšķīgi ik pēc 12 stundām	Kopumā 7 dienu ilga terapija ar intravenozu vai kombinētu intravenozu un iekšķīgu zāļu ievadīšanas veidu

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, tostarp tiem, kuri saņem hemodialīzi, deva nav jāpielāgo (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Lefamulīna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīti. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Tabletes jānorij veselas, uzdzerot ūdeni. Xenleta jālieto tukšā dūšā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Paaugstināta jutība pret jebkuru citu pleiromutilīnu klases līdzekli.

Lietošana vienlaikus ar vidēji spēcīgiem vai spēcīgiem CYP3A induktoriem (piemēram, efavirenzu, fenitoīnu, rifampicīnu) vai ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (piemēram, klaritromicīnu, itraconazolu, ritonavīru) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana vienlaikus ar CYP3A substrātiem (piemēram, antipsihotiskajiem līdzekļiem, eritromicīnu, tricikliskajiem antidepresantiem), kas pagarina QT intervālu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana vienlaikus ar zālēm, kas pagarina QT intervālu, tādām kā IA klases (piemēram, hinidīns, prokaīnamīds) vai III klases (piemēram, amiodarons, sotalols) antiaritmiskajiem līdzekļiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Zināma QT intervāla pagarināšanās.

Elektrolītu traucējumi, it īpaši nekorigēta hipokalēmija.

Klīniski nozīmīga bradikardija, nestabila sastrēguma sirds mazspēja vai anamnēzē simptomātiskas sirds kambaru aritmijas.

Lietošana vienlaikus ar jutīgiem CYP2C8 substrātiem (piemēram, repaglinīdu) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

QTc intervāla pagarināšanās un potenciāli ar QTc intervāla pagarināšanos saistīti klīniskie stāvokļi

Neklīniskajos un klīniskajos lefamulīna pētījumos ir novērotas sirds elektrofizioloģijas izmaiņas. Klīniskajos pētījumos pacientiem ar sadzīvē iegūtu pneimoniju vidējās QTcF izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 3.–4. dienai bija 11,4 msek. Pēc pētījuma sākuma QTcF pieaugums par >30 msek. un >60 msek. tika novērots attiecīgi 17,9 % un 1,7 % pacientu, un pēc lefamulīna intravenozas ievadīšanas tas notika biežāk nekā pēc iekšķīgas lietošanas.

Pacientiem, kam ir nieru mazspēja un nepieciešama dialīze, lefamulīns jālieto piesardzīgi, jo ar nieru mazspēju saistītie vielmaiņas traucējumi var izraisīt QT intervāla pagarināšanos.

Pacientiem, kam ir viegla, vidēji smaga vai smaga ciroze, lefamulīns jālieto piesardzīgi, jo ar aknu mazspēju saistītie vielmaiņas traucējumi var izraisīt QT intervāla pagarināšanos.

Ar *Clostridioides* (agrāk saukts par *Clostridium*) *difficile* saistīta caureja

Lietojot lefamulīnu, ziņots par caureju, kas saistīta ar *C. difficile* (CDAD), un tās smaguma pakāpe var svārstīties no vieglas caurejas līdz letālam kolītam. CDAD iespējamība jāapsver visiem pacientiem, kuriem lefamulīna lietošanas laikā vai pēc tās ir caureja (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ir rūpīgi jādokumentē slimību vēsture, jo ziņots par gadījumiem, kad CDAD radās vairāk nekā divus mēnešus pēc antibakteriālo līdzekļu lietošanas.

Ja ir aizdomas par CDAD vai tā ir apstiprināta, var būt jāpārtrauc turpmāk lietot antibakteriālo līdzekli, kas nav vērsts pret *C. difficile*. Jāapsver atbilstoši uzturošie pasākumi kopā ar specifisku ārstēšanu pret *Clostridioides difficile*.

Nejutīgi mikroorganismi

Ilgstošas lietošanas gadījumā var pārmērīgi savairoties nejutīgi organismi, kuru dēļ var būt jāpārtrauc ārstēšana vai jāveic citi atbilstoši pasākumi.

Ietekme uz aknu transamināzēm

Ārstēšanas laikā ieteicams uzraudzīt aknu transamināžu (ALAT, ASAT) līmeni, īpaši pacientiem, kuriem sākotnēji bija paaugstināts transamināžu līmenis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vidēji smagiem (B klase pēc Čailda-Pjū (*Child-Pugh*) klasifikācijas) vai smagiem (C klase pēc Čailda-Pjū klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem ir samazināta lefamulīna saistīšanās pie olbaltumvielām, salīdzinot ar veselīgiem cilvēkiem vai cilvēkiem ar viegliem (A klase pēc Čailda-Pjū klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem. Ārstēšana pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem jāuzsāk tikai pēc rūpīgas ieguvumu un riska izvērtēšanas, jo ir iespējamas blakusparādības saistībā ar augstāku nesaistītā lefamulīna koncentrāciju, tostarp QTcF intervāla pagarināšanās. Pacienti ārstēšanas laikā ir rūpīgi jāuzrauga.

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Lefamulīna lietošana vienlaikus ar citām zālēm, kam piemīt zināma QT intervālu pagarināšana, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Citu zāļu ietekme uz lefamulīnu

Lietošana kopā ar vidēji spēcīgiem un spēcīgiem CYP3A/P-gp induktoriem

Zāles, kas ir vidēji spēcīgi vai spēcīgi CYP3A induktori (piemēram, rifampicīns, daudzšķautņņu asinszāle (*Hypericum perforatum*), karbamazepīns, fenitoīns, bosentāns, efavirenzis, primidons), var būtiski samazināt lefamulīna koncentrāciju plazmā, tāpēc lefamulīna terapeitiskā iedarbība var mazināties. Šādu zāļu lietošana vienlaikus ar lefamulīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Lietošana kopā ar spēcīgiem CYP3A/P-gp inhibitoriem

Zāles, kas ir spēcīgi CYP3A un P-gp inhibitori (piemēram, klaritromicīns, diltiazems, itrakonazols, ketokonazols, nefazodons, posakonazols, ritonavīru saturoši zāļu režīmi, vorikonazols), var izmainīt lefamulīna uzsūkšanos un tādējādi paaugstināt lefamulīna koncentrāciju plazmā. Šādu zāļu vai greipfrūtu sulas lietošana vienlaikus ar lefamulīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Lefamulīna potenciālā ietekme uz citām zālēm

Lefamulīns ir vidēji spēcīgs CYP3A inhibitors, bet tam nepiemīt inducēšanas potenciāls.

Lefamulīna iekšķīga lietošana vienlaikus ar līdzekļiem, ko metabolizē CYP3A, piemēram, tādiem kā alprazolāms, alfentanils, ibrutinibs, lovastatīns, simvastatīns, triazolāms, vardenafilis un verapamils, var izraisīt paaugstinātu šo līdzekļu koncentrāciju plazmā. Skatīt 2. tabulu.

Lefamulīna lietošana vienlaikus ar līdzekļiem, ko metabolizē CYP2C8 (piemēram, repaglinīdu), var izraisīt paaugstinātu šo līdzekļu koncentrāciju plazmā. Vienlaikus lietošana ar sensitīviem CYP2C8 substrātiem ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu un 2. tabulu).

Klīniskā zāļu mijiedarbības pētījumā, lietojot lefamulīnu vienlaikus ar P-gp substrāta digoksīnu, klīniski nozīmīgu mijiedarbību nenovēroja. Nav veikti klīniskie zāļu mijiedarbības pētījumi ar lefamulīna un citu transportvielu substrātiem. *In vitro* pētījumi liecināja, ka lefamulīns darbojas kā OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OCT1 un MATE1 transportvielu inhibitors. Tādēļ, lietojot lefamulīnu vienlaikus ar šo transportvielu jutīgiem substrātiem, īpaši ar substrātiem ar šauru terapeitisko diapazonu, ieteicams ievērot piesardzību.

2. tabulā sniegts kopsavilkums par ietekmi uz lefamulīna koncentrāciju plazmā un citām vienlaikus lietotām zālēm, un tas izteikts kā mazāko kvadrātu vidējās attiecības rādītāji (90 % ticamības intervāls). Bultiņas virziens norāda iedarbības līmeņa izmaiņu virzienu ($C_{maks.}$ un AUC), kur ↑ norāda uz pieaugumu par vairāk nekā 25 %, ↓ norāda uz samazināšanos par vairāk nekā 25 %, un ↔ norāda, ka izmaiņu nav (samazināšanās vai pieaugums par 25 % vai mazāk). Šī tabula nav visaptveroša.

2. tabula. Iekšķīgi lietotu Xenleta mijiedarbība un ieteicamās devas, lietojot ar citām zālēm

Zāļu sadalījums pa ārstēšanas jomām/pēc iespējamā mijiedarbības mehānisma	Ietekme uz zāļu līmeni	$C_{maks.}$	AUC	Klīniskie komentāri
ANTIARITMISKIE LĪDZEKĻI				
Digoksīns 0,5 mg vienreizējā deva (P-gp inhibīcija)	— Digoksīns	1,05 (0,88–1,26)	1,11 (0,98–1,27)	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
ANTIDEPRESANTI				
Fluvoksamīns* 100 mg divas reizes dienā (viegla CYP3A inhibīcija)	Nav pētīts Sagaidāms ↔ Lefamulīns			Devas pielāgošana nav nepieciešama.
PRETDIABĒTA LĪDZEKĻI				
Metformīns 1000 mg vienreizējā deva	Nav pētīts			Ieteicams ievērot piesardzību. Lietošana vienlaikus ar lefamulīnu var paaugstināt metformīna iedarbības

Zāļu sadalījums pa ārstēšanas jomām/pēc iespējamā mijiedarbības mehānisma	Ietekme uz zāļu līmeni	C_{maks.}	AUC	Klīniskie komentāri
(MATE, OCT1, OCT2 inhibīcija)				līmeni. Pacienti ir jāuzrauga.
Repaglinīds* 0,25 mg vienreizējā deva (CYP3A4, CYP2C8 inhibīcija)	Nav pētīts Sagaidāms ↑ Repaglinīds			Lietošana vienlaikus ar lefamulīnu var paaugstināt repaglinīda iedarbības līmeni un ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
PRETSĒNĪŠU LĪDZEKĻI				
Ketokonazols 200 mg divas reizes dienā (Spēcīga CYP3A4 inhibīcija)	↑ Lefamulīns	1,58 (1,38–1,81)	2,65 (2,43–2,90)	Lietošana vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, piemēram, ketokonazolu, var paaugstināt lefamulīna iedarbības līmeni un ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Flukonazols* 400 mg 1. dienā + 200 mg vienreiz dienā (Mērena CYP3A inhibīcija)	Nav pētīts Sagaidāms ↑ Lefamulīns			Lietošana vienlaikus ar zālēm, kam piemīt zināma QT intervālu pagarināšana, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
PRETMIKOBAKTĒRIJU LĪDZEKĻI				
Rifampicīns 600 mg vienreiz dienā (Spēcīga CYP3A indukcija)	↓ Lefamulīns	0,43 (0,37–0,50)	0,28 (0,25–0,31)	Lietošana vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A induktoriem var mazināt lefamulīna terapeitisko iedarbību un ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
ETINILESTRADIOLU SATUROŠAS ZĀLES				
Etinilestradiols*(EE) 35 µg vienreiz dienā (CYP3A4 inhibīcija)	Nav pētīts			Lietot piesardzīgi. (skatīt 4.6. apakšpunktu.)
PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI HIV ĀRSTĒŠANAI				
Efavirens* 600 mg vienreiz dienā (Mērena CYP3A4 indukcija)	Nav pētīts Sagaidāms ↓ Lefamulīns			Lietošana vienlaikus ar vidēji spēcīgiem CYP3A induktoriem var mazināt lefamulīna terapeitisko iedarbību un ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
BENZODIAZEPĪNA BZ1 RECEPTORU ANTAGONISTS				
Zolpidēms*	Nav pētīts			Lietojot vienlaikus ar lefamulīnu, jāuzrauga

Zāļu sadalījums pa ārstēšanas jomām/pēc iespējamā mijiedarbības mehānisma	Ietekme uz zāļu līmeni	C _{maks.}	AUC	Klīniskie komentāri
10 mg vienreizējā deva (CYP3A4 inhibīcija)	Sagaidāms ↑ Zolpidēms			nevēlamās blakusparādības. Jāapsver zolpidēma devas pielāgošana.#
KUŅĀ SKĀBI NOMĀCOŠI/NEITRALIZĒJOŠI LĪDZEKĻI				
Omeprazols	Nav pētīts Sagaidāms: ↔ Lefamulīns			Devas pielāgošana nav nepieciešama.
AUGU IZCELSMES ZĀLES				
Divšķautņu asinszāle (Spēcīga CYP3A4 indukcija)	Nav pētīts Sagaidāms: ↓ Lefamulīns			Lietošana vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A induktoriem var mazināt lefamulīna terapeitisko iedarbību un ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
HMG-COA REDUKTĀZES INHIBITORI				
Rosuvastatīns 20 mg vienreizējā deva Atorvastatīns, lovastatīns, pravastatīns (CYP3A, BCRP, OATP1 inhibīcija)	Nav pētīts			Lietot piesardzīgi.
SEDATĪVIE LĪDZEKĻI				
Midazolāms 2 mg vienreizējā deva perorāli (CYP3A4 inhibīcija)	— Midazolāms	2,03 (1,84–2,23)	3,07 (2,75–3,43)	Ieteicams ievērot piesardzību, lietojot perorāli vienlaikus ar lefamulīnu. Jāapsver midazolāma devas pielāgošana.#

* Balstoties uz *in vitro* mijiedarbības pētījumiem, tika izstrādāts fizioloģiski pamatots farmakokinētiskais modelis, kuru izmantoja prognozēšanai.

Skatiet attiecīgo zāļu aprakstu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā Xenleta terapijas laikā jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi. Sievietēm, kuras lieto perorālos kontracepcijas līdzekļus, papildus jāizmanto kontracepcijas barjermetode.

Grūtniecība

Nav datu par lefamulīna lietošanu grūtniecēm.

Pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīta paaugstināta nedzīvi dzimušu mazuļu sastopamība (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ar dzīvniekiem veiktie pētījumi par embrija un augļa attīstību nav pietiekami (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Xenleta nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai lefamulīns/tā metabolīti izdalās mātes pienā.

Pieejamie farmakokinētiskie dati par dzīvniekiem norāda uz lefamulīna/tā metabolītu izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Xenleta terapijas laikā krūts barošana ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Nav pētīta lefamulīna ietekme uz cilvēku fertilitāti.

Lefamulīns neizraisīja fertilitātes vai reproduktīvās spējas pasliktināšanos žurkām (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Xenleta neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ir caureja (7 %), slikta dūša (4 %), vemšana (2 %), paaugstināts aknu enzīmu līmenis (2 %), galvassāpes (1 %), hipokalēmija (1 %) un bezmiegs (1 %).

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi galvenokārt bija saistīti ar iekšķīgi lietojamiem lefamulīna preparātiem, un to dēļ ārstēšana tika pārtraukta <1 % gadījumu.

Visbiežāk ziņotā nopietnā nevēlamā blakusparādība ir priekškambaru fibrilācija (<1 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Pamatojoties uz apkopotajiem datiem no 3. fāzes pētījumiem gan ar intravenozi ievadāmiem, gan iekšķīgi lietojamiem preparātiem, tika konstatētas tālāk minētās nevēlamās blakusparādības, lietojot lefamulīnu. Nevēlamās blakusparādības ir klasificētas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Sastopamības biežuma kategorijas definē šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži (no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk (no $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti (no $\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

3. tabula. Nevēlamo blakusparādību biežums pēc orgānu sistēmu klasēm klīniskajos pētījumos

Orgānu sistēmu klase	Bieži	Retāk
Infekcijas un infestācijas		<i>Clostridioides difficile</i> kolīts Orofaringeāla kandidoze Vulvovagināla sēnīšu infekcija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Anēmija Trombocitopēnija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipokalēmija	
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs	Trauksme
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Reibonis Miegainība
Sirds funkcijas traucējumi	Pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā	Priekškambaru fibrilācija Sirdsklauves

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūškurvja un videnes slimības		Orofaringeālās sāpes
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja Slikta dūša Vemšana	Vēdersāpes Sāpes vēdera augšdaļā Aizcietējums Dispepsija Diskomforta sajūta pakrūtē Gastrīts Erozīvs gastrīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis* Paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis*	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis Paaugstināts gamma-glutamilttransferāzes līmenis
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Urīna aizture
Izmeklējumi		Paaugstināts kreatinīnfosfokināzes līmenis

* 3. fāzes pētījumos (apkopotie dati par intravenozi ievadāmiem un iekšķīgi lietojamiem preparātiem) pēc pētījuma sākuma tādas alanīnaminotransferāzes vērtības, kas >3x un >5x pārsniedza augšējo normas robežu (ULN), radās 5 % un 2 % ar Xenleta ārstēto pacientu, salīdzinot ar 5 % un 1 % ar moksifloksacīnu ārstēto pacientu. Pēc pētījuma sākuma tādas aspartāminotransferāzes vērtības, kas >3x un >5x pārsniedza ULN, radās 4 % un 1 % ar Xenleta ārstēto pacientu, salīdzinot ar 2 % un 1 % ar moksifloksacīnu ārstēto pacientu. Tie bija asimptomātiski pacienti ar atgriezeniskām klīniski laboratoriskajām atradēm, kas parasti maksimālo līmeni sasniedza Xenleta lietošanas pirmajā nedēļā. Nevienam Xenleta pacientam neatbilda Hī likuma kritērijiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos augstākā iekšķīgi lietotā lefamulīna vienreizējā deva bija 750 mg veselām personām, un tā nebija saistīta ne ar kādām nopietnām nevēlamām blakusparādībām. Pieaugot lefamulīna iedarbības līmenim, var pagarināties QT intervāls. Lefamulīna pārdozēšanas gadījumā ārstēšana ietver novērošanu un vispārējus uzturošos pasākumus. Hemodialīze nenodrošinās būtisku lefamulīna izvadīšanu no sistēmiskās asinsrites.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie antibakteriālie līdzekļi, pleiromutilīni, ATĶ kods: J01XX12.

Darbības mehānisms

Lefamulīns ir pleiromutilīnu klases antibakteriālais līdzeklis. Tas inhibē baktēriju olbaltumvielu sintēzi, mijiedarbojoties ar peptidiltransferāzes centra (PTC) A un P vietām 50S ribosomu apakšvienības 23S rRNS V domēna centrālajā daļā un novēršot pareizu tRNS pozicionēšanos.

Rezistence

Parasti jutīgām sugām rezistence pret lefamulīnu var rasties tādu mehānismu dēļ, kas ietver specifisku aizsardzību vai ribosomu mērķa modifikācijas, ko rada ABC-F olbaltumvielas, piemēram, *vga* (A, B, E), Cfr metiltransfāze, vai mutācijas ribosomu olbaltumvielās L3 un L4 vai 23S rRNS V domēnā.

Cfr galvenokārt veicina krustenisko rezistenci ar oksazolidinoniem, linkozamīdiem, fenikoliem un A grupas streptogramīniem. ABC-F olbaltumvielas var veicināt krustenisko rezistenci ar linkozamīdiem un A grupas streptogramīniem.

Organismiem, kas rezistenti pret citiem pleiromutilīnu klases antibakteriālajiem līdzekļiem, parasti ir krusteniskā rezistence pret lefamulīnu.

Lefamulīna aktivitāti neietekmē mehānismi, kas veicina rezistenci pret bēta-laktāmiem, makrolīdiem, hinoloniem, tetraciklīniem, folāta ceļu inhibitoriem, mupirocīnu un glikopeptīdiem.

Raksturīgā rezistence pret lefamulīnu rodas *Enterobacterales* (piemēram, *Klebsiella pneumoniae*) un nefermentējošiem gramnegatīviem aerobiem organismiem (piemēram, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*).

Antibakteriālā aktivitāte kombinācijā ar citiem antibakteriālajiem līdzekļiem

In vitro pētījumos netika pierādīts antagonisms starp lefamulīnu un amikacīnu, azitromicīnu, aztreonāmu, ceftriaksonu, levofloksacīnu, linezolidu, meropenēmu, penicilīnu, tige ciklīnu, trimetoprimu/sulfametoksazolu, vankomicīnu.

Jūtības pārbaūžu interpretēšanas kritēriji

Eiropas Antimikrobiālās jutības testēšanas komitejas (EUCAST) noteikto minimālās inhibējošās koncentrācijas (MIK) robežvērtību ieteicamie interpretēšanas kritēriji ir šādi.

Organisms	Minimālās inhibējošās koncentrācijas (mg/l)	
	Jutīgs ($\leq S$)	Rezistents ($>R$)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25

FK/FD attiecība

Lefamulīna antimikrobiālā aktivitāte pret *S. pneumoniae* un *S. aureus* vislabāk korelē ar attiecību starp nesaistīto zāļu laukumu zem koncentrācijas-laika līknes 24 stundu periodā un minimālo inhibējošo koncentrāciju (24 h AUC/MIK attiecība).

Klīniskā efektivitāte pret noteiktiem patogēniem

Klīniskajos pētījumos *in vitro* apstākļos ir pierādīta efektivitāte pret patogēniem, kas ir jutīgi pret lefamulīnu, un tie ir uzskaitīti pa indikācijām.

Sadzīvē iegūta pneimonija

- Grampozitīvās baktērijas:
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Staphylococcus aureus*
- Gramnegatīvās baktērijas:
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Legionella pneumophila*
- Citas baktērijas:

- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Chlamydomphila pneumoniae*

Nav noteikta klīniskā efektivitāte pret tālāk minētajiem patogēniem, kas ir saistīti ar apstiprinātajām indikācijām, taču *in vitro* pētījumi liecina, ka šie patogēni būtu jutīgi pret lefamulīnu, ja tie nav ieguvuši rezistences mehānismus.

- Gramnegatīvās baktērijas:
 - *Haemophilus parainfluenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par Xenleta vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās ar sadzīvē iegūtu pneimoniju (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Informācija no klīniskajiem pētījumiem

Post-hoc apakšgrupu analīzē, kas veikta divos 3. fāzes pētījumos pacientiem ar sadzīvē iegūtu pneimoniju, klīniskās izārstēšanas rādītāji pēc ārstēšanas pacientiem ar pozitīvu krēpu kultūru, pozitīvu asins kultūru vai pozitīvu urīna antigēna testu *S. pneumoniae* pacientiem bija zemāki nekā ar moksifloksacīnu ārstētiem pacientiem. Kad ārstēšana sāka intravenozi, izārstēšanas rādītāji bija 28/36 [77,8 %; (95 % ticamības intervālu (TI) no 60,8 % līdz 89,9 %)] lefamulīnam, salīdzinot ar 26/31, [83,9 %; (95 % TI no 66,3 % līdz 94,6 %)] moksifloksacīnam. Kad ārstēšana sāka perorāli, izārstēšanas rādītāji attiecīgi bija 19/25 [76 %; (95 % TI no 55,9 % līdz 90,6 %)], salīdzinot ar 30/32, [93,8 %; (95 % TI no 79,2 % līdz 99,2 %)] zālēm.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc 600 mg tūlītējās iedarbības tablešu iekšķīgas lietošanas lefamulīna iekšķīgā biopieejamība tukšā dūšā bija 25,8 %. Iedarbības līmenis 1. dienā ($AUC_{0-12\text{ h}}$) bija līdzvērtīgs tam, kāds panākts ar intravenozi ievadītu 150 mg lefamulīna devu.

Ja vienreizēju iekšķīgi lietojamu 600 mg lefamulīna devu (tūlītējas iedarbības tableti) lietoja vienlaicīgi ar ļoti treknām brokastīm ar augstu kaloriju skaitu, absolūtā biopieejamība nedaudz samazinājās (21,0 %).

Izkliede

Lefamulīns mēreni vai izteikti saistās pie plazmas proteīniem (alfa 1 skābais glikoproteīns > cilvēka seruma albumīns) diapazonā no 88 līdz 97 % ar koncentrāciju 1 µg/ml, 83–94 % ar koncentrāciju 3 µg/ml un 73–86 % ar 10 µg/ml (atkarībā no testa), kas pierāda piesātināmu, nelineāru saistīšanos robežās no 1 līdz 10 µg/ml. Stabils koncentrācijas apstākļos izklijes tilpums (V_{ss}) ir aptuveni 2,5 l/kg. Strauja lefamulīna izplatīšanās ādas audos un mīkstajos audos tika pierādīta ar mikrodiālīzi, un epitēlija apvalka šķidrums (ELF) – ar bronhoalveolāro lavāžu.

Biotransformācija

No 24 līdz 42 % lefamulīna plazmā primāri metabolizējas CYP3A I fāzes reakcijās, kurās rodas galvenokārt hidroksilēti metabolīti bez antibakteriālām īpašībām, it īpaši galvenais metabolīts BC-8041 (2R-hidroksilefamulīns). BC-8041 ir vienīgais metabolīts, kas plazmā veido >10 % (13,6–17,3 %) no kopējā ar zālēm saistītā materiāla pēc iekšķīgas lietošanas, bet pēc intravenozas ievadīšanas neviens metabolīts nepārsniedz 10 % (≤6,7 %).

Eliminācija

Eliminācija noritēja vairākās fāzēs, un terminālais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) bija no 9 līdz 10 h pēc vienreizējas iekšķīgas vai intravenozas zāļu ievadīšanas. Kopumā lefamulīna eliminācija galvenokārt notika pa ārpusnieru ceļiem. No 9,6 % līdz 14,1 % no intravenozās lefamulīna devas tika izvadīti ar urīnu neizmainītu zāļu veidā. Kopējais ķermeņa klīrenss un nieru klīrenss pēc 150 mg intravenozas infūzijas bija attiecīgi aptuveni 20 l/h un 1,6 l/h.

Īpašas populācijas

Netika novērotas klīniski nozīmīgas lefamulīna farmakokinētikas atšķirības, kas būtu atkarīgas no dzimuma, vecuma vai ķermeņa masas.

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem ar sadzīvē iegūtu pneimoniju (SIP) lefamulīna iedarbības līmenim bija tendence palielināties līdz ar vecumu, un stabilas koncentrācijas apstākļos ≥ 85 gadus veciem pacientiem AUC_{0-24} bija par ~50 % lielāks nekā <65 gadus veciem pacientiem.

Nieru darbības traucējumi

Tika veikts pētījums, lai salīdzinātu lefamulīna farmakokinētiskās īpašības pēc 150 mg devas intravenozas ievadīšanas 8 pētāmajām personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem un 7 atbilstošām veselām personām kontroles grupā. Citām 8 pētāmajām personām, kurām bija nepieciešama hemodialīze, intravenozi ievadīja 150 mg lefamulīna tieši pirms dialīzes (ar dialīzi) un dienā, kad dialīzi neveica (bez dialīzes). Pētāmajām personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem, atbilstošajām veselajām personām un personām, kam nepieciešama hemodialīze, gan ar hemodialīzi, gan bez tās bija salīdzināmi lefamulīna un tā galvenā metabolīta AUC, $C_{maks.}$ un CL rādītāji. Lefamulīns un tā galvenais metabolīts nebija dializējami. Nieru darbības traucējumi neietekmēja lefamulīna elimināciju.

Aknu darbības traucējumi

Tika veikts pētījums, lai salīdzinātu lefamulīna farmakokinētiskās īpašības pēc 150 mg devas intravenozas ievadīšanas 8 pētāmajām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc Čailda-Pjū klasifikācijas), 8 pētāmajām personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc Čailda-Pjū klasifikācijas) un 11 atbilstošām veselām personām kontroles grupā. Netika novērotas nekādas klīniski jēgpilnas lefamulīna un tā galvenā metabolīta kopējā AUC, $C_{maks.}$, un CL rādītāja izmaiņas starp personām ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem un atbilstošajām veselajām personām kontroles grupā. Aknu darbības traucējumi neradīja vērā ņemamu ietekmi uz lefamulīna elimināciju. Pieaugot traucējumu pakāpei, samazinājās plazmas olbaltumvielu saistīšanās.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Pētījumos ar žurkām nekāda ietekme uz tēviņu vai mātīšu fertilitāti netika uzskatīta par saistītu ar lefamulīnu. Lefamulīns/tā metabolīti izdalās žurku pienā laktācijas laikā. Maksimālā radioaktivitātes koncentrācija plazmā un pienā pēc 30 mg/kg vienreizējas radioaktīvi iezīmētas lefamulīna devas ievadīšanas bija attiecīgi 3,29 un 10,7 μg ekvivalenti/g. Lefamulīns/tā metabolīti šķērsoja grūsnu žurku placentas barjeru. Zīdāmu žurku mazuļu plazmā lefamulīna ietekme tika pierādīta tikai 1 no 3 metieniem ārstētām žurku mātītēm katrā no vidēji augstas un augstas devas grupām 4. dienā pēc dzimšanas. Neviens pārbaudāmais lielums nebija kvantitatīvi nosakāms žurku mazuļu plazmā 20. dienā pēc dzimšanas.

Blakusparādības, kas novērotas pētījumos ar dzīvniekiem, izmantojot klīniskajā praksē lietotajām līdzīgu iedarbības līmeni, kā arī iespējami atbilstošu lietošanas veidu, ir šādas:

Žurku embrija un augļa attīstības pētījumā ar lefamulīnu organoģenēzes laikā (GD 6-17) kontroles grupā, zemas, vidējas un augstas devas grupā anomālijas radās attiecīgi 1, 0, 2 un 1 auglim. Tika konstatētas anomālijas (aukslēju šķeltne, īss apakšžoklis, skriemeļu un ribu deformācijas un cista kakla reģionā) vidējas un augstas devas grupā, bet to saistību ar ārstēšanu uzskata par neskaidru. Samazināta vai neesoša pārkaulošanās vairākos skeleta elementos visās ārstētajās grupās var liecināt par aizkavētu attīstību saistībā ar ārstēšanu visās vērtētajās devās.

Trušu embrija un augļa attīstības pētījumā ar lefamulīnu organoģenēzes laikā (GD 6-18) pētījuma rezultātu interpretēšanu ierobežoja nelielais ārstētajās grupās esošais dzīvo augļu skaits intrauterīnajā periodā. Citas atrades augstas devas grupā ietvēra samazinātu augļa svaru un skeleta elementu samazinātu vai neesošu pārkaulošanos, kas var norādīt uz aizkavētu attīstību.

Žurku prenatalās un postnatalās attīstības pētījumā augstas devas grupā bija samazināts dzīvi dzimušo mazuļu rādītājs (87,4 %). Tā kā žurku embrija un augļa attīstības pētījumā nebija līdzīgu konstatējumu tajā pašā devas līmenī, tika uzskatīts, ka nedzīvi dzimušo žurku mazuļu gadījumi ir saistīti ar vēlīnas grūsnības stadijas vai atnešanās ietekmi.

Pierādījumi par devatkarīgu reģeneratīvu anēmiju abās dzīvnieku sugās norādīja uz to, ka lefamulīns ir potenciāli hemolītisks koncentrācijās, kas pārsniedz klīniskā praksē lietojamo infūzijas šķīduma koncentrāciju. Šī ietekme nebija vērojama asins saderības *in vitro* vērtēšanā, izmantojot cilvēku asinis ar koncentrāciju 0,6 mg/ml.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mannīts (E421)
Povidons (K30)
Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Nātrija kroskarmeloze (E468)
Talks
Koloidālais silīcija dioksīds
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Poli(vinilspirts) (daļēji hidrolizēts) (E1203)
Titāna dioksīds
Makrogols/PEG
Talks
Indigo karmīna alumīnija laka (E132)

Tabletes apdruka

Šellaka
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Propilēnglikols

6.2 Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3 Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Viena kastīte satur PVH/PE/PHTFE / alumīnija blisterus ar 10 apvalkotām tabletēm.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1457/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2020. gada 27. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xenleta 150 mg koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs koncentrāta flakons satur lefamulīna acetātu, kas atbilst 150 mg lefamulīna (lefamulin) / 15 ml fizioloģiskā šķīduma (0,9 % nātrija hlorīda), kas jāatšķaida līdz galīgajai koncentrācijai 0,6 mg/ml.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 1055 mg nātrija katrā devā. Tas ir līdzvērtīgi 52,75 % no Pasaules Veselības organizācijas (PVO) ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai.

Koncentrāts ir bezkrāsains šķīdums.

Šķīdinātājs ir bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeutiskās indikācijas

Xenleta ir indicētas sadzīvē iegūtas pneimonijas (SIP) ārstēšanai pieaugušajiem, kad SIP sākotnējā ārstēšanā parasti ieteikto antibakteriālo līdzekļu lietošana tiek uzskatīta par nepiemērotu vai tie nav iedarbojušies (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ir jāievēro oficiālie norādījumi par antibakteriālo līdzekļu atbilstošu lietošanu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamās Xenleta devas ir aprakstītas 1. tabulā.

Atkarībā no klīniskā stāvokļa pacientus visu slimības laiku var ārstēt ar intravenozi ievadāmu lefamulīnu. Pacientiem, kuriem ārstēšana uzsākta ar zāļu intravenozu ievadīšanu, terapiju var mainīt uz iekšķīgi lietojamām tabletēm (skatīt Xenleta 600 mg tablešu zāļu aprakstu), kad tas ir klīniski indicēts.

1. tabula. Xenleta devas

Deva	Ārstēšanas ilgums
Tikai intravenozi ievadāms lefamulīns: 150 mg Xenleta ik pēc 12 stundām 60 minūšu ilgās intravenozas infūzijas veidā	7 dienas
Intravenozi ievadāms lefamulīns ar iespēju mainīt terapiju uz iekšķīgi lietojamu lefamulīnu:	Kopumā 7 dienu ilga terapija ar intravenozu

Deva	Ārstēšanas ilgums
150 mg Xenleta ik pēc 12 stundām, ievadot 60 minūšu ilgas intravenozas infūzijas veidā, ar iespēju mainīt terapiju uz 600 mg Xenleta tableti iekšķīgi ik pēc 12 stundām	vai kombinētu intravenozu un iekšķīgu zāļu ievadīšanas veidu

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, tostarp tiem, kuri saņem hemodialīzi, deva nav jāpielāgo (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Lefamulīna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīti. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Xenleta ievada 60 minūšu ilgas intravenozas infūzijas veidā ar infūzijas tilpumu 250 ml. Nedrīkst pārsniegt ieteicamo infūzijas ātrumu.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Paaugstināta jutība pret jebkuru citu pleiromutilīnu klases līdzekli.

Lietošana vienlaikus ar vidēji spēcīgiem vai spēcīgiem CYP3A induktoriem (piemēram, efavirenzu, fenitoīnu, rifampicīnu) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana vienlaikus ar CYP3A substrātiem (piemēram, antipsihotiskajiem līdzekļiem, eritromicīnu, tricikliskajiem antidepresantiem), kas pagarina QT intervālu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana vienlaikus ar zālēm, kas pagarina QT intervālu, tādām kā IA klases (piemēram, hinidīns, prokaīnamīds) vai III klases (piemēram, amiodarons, sotalols) antiaritmiskajiem līdzekļiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Zināma QT intervāla pagarināšanās.

Elektrolītu traucējumi, it īpaši nekoriģēta hipokalēmija.

Klīniski nozīmīga bradikardija, nestabila sastrēguma sirds mazspēja vai anamnēzē simptomātiskas sirds kambaru aritmijas.

Lietošana vienlaikus ar jutīgiem CYP2C8 substrātiem (piemēram, repaglinīdu) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

QTc intervāla pagarināšanās un potenciāli ar QTc intervāla pagarināšanos saistīti klīniskie stāvokļi

Neklīniskajos un klīniskajos lefamulīna pētījumos ir novērotas sirds elektrofizioloģijas izmaiņas. Klīniskajos pētījumos pacientiem ar sadzīvē iegūtu pneimoniju vidējās QTcF izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 3.–4. dienai bija 11,4 msek. Pēc pētījuma sākuma QTcF pieaugums par >30 msek. un >60 msek. tika novērots attiecīgi 17,9 % un 1,7 % pacientu, un pēc lefamulīna intravenozas ievadīšanas tas notika biežāk nekā pēc iekšķīgas lietošanas.

QT intervāla pagarināšanās apmērs var pieaugt, palielinoties lefamulīna koncentrācijai vai intravenozā preparāta infūzijas ātrumam. Tāpēc nedrīkst pārsniegt ieteicamo devu un infūzijas ātrumu.

Pacientiem, kam ir nieru mazspēja un nepieciešama dialīze, lefamulīns jālieto piesardzīgi, jo ar nieru mazspēju saistītie vielmaiņas traucējumi var izraisīt QT intervāla pagarināšanos.

Pacientiem, kam ir viegla, vidēji smaga vai smaga ciroze, lefamulīns jālieto piesardzīgi, jo ar aknu mazspēju saistītie vielmaiņas traucējumi var izraisīt QT intervāla pagarināšanos.

Ar *Clostridioides* (agrāk saukts par *Clostridium*) *difficile*- saistīta caureja

Lietojot lefamulīnu, ziņots par caureju, kas saistīta ar *C. difficile* (CDAD), un tās smaguma pakāpe var svārstīties no vieglas caurejas līdz letālam kolītam. CDAD iespējamība jāapsver visiem pacientiem, kuriem lefamulīna lietošanas laikā vai pēc tās ir caureja (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ir rūpīgi jādokumentē slimību vēsture, jo ziņots par gadījumiem, kad CDAD radās vairāk nekā divus mēnešus pēc antibakteriālo līdzekļu lietošanas.

Ja ir aizdomas par CDAD vai tā ir apstiprināta, var būt jāpārtrauc turpmāk lietot antibakteriālo līdzekli, kas nav vērsts pret *C. difficile*. Jāapsver atbilstoši uzturošie pasākumi kopā ar specifisku ārstēšanu pret *Clostridioides difficile*.

Nejutīgi mikroorganismi

Ilgstošas lietošanas gadījumā var pārmērīgi savairoties nejutīgi organismi, kuru dēļ var būt jāpārtrauc ārstēšana vai jāveic citi atbilstoši pasākumi.

Ietekme uz aknu transamināzēm

Ārstēšanas laikā ieteicams uzraudzīt aknu transamināžu (ALAT, ASAT) līmeni, īpaši pacientiem, kuriem sākotnēji bija paaugstināts transamināžu līmenis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vidēji smagiem (B klase pēc Čailda-Pjū (*Child-Pugh*) klasifikācijas) vai smagiem (C klase pēc Čailda-Pjū klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem ir samazināta lefamulīna saistīšanās pie olbaltumvielām, salīdzinot ar veselīgiem cilvēkiem vai cilvēkiem ar viegliem (A klase pēc Čailda-Pjū klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem. Ārstēšana pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem jāuzsāk tikai pēc rūpīgas ieguvumu un riska izvērtēšanas, jo ir iespējamas blakusparādības saistībā ar augstāku nesaistītā lefamulīna koncentrāciju, tostarp QTcF intervāla pagarināšanās. Pacienti ārstēšanas laikā ir rūpīgi jāuzrauga.

Palīgvielas

Šīs zāles satur 1055 mg nātrija katrā devā. Tas ir līdzvērtīgi 52,75 % no Pasaules Veselības organizācijas (PVO) ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Lietošana vienlaikus ar citām zālēm, kam piemīt zināma QT intervālu pagarināšana iedarbība, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Cītu zāļu ietekme uz lefamulīnu

Lietošana kopā ar vidēji spēcīgiem un spēcīgiem CYP3A/P-gp induktoriem

Zāles, kas ir vidēji spēcīgi vai spēcīgi CYP3A induktori (piemēram, rifampicīns, daudzšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*), karbamazepīns, fenitoīns, bosentāns, efavirenz, primidons), var būtiski samazināt lefamulīna koncentrāciju plazmā, tāpēc lefamulīna terapeitiskā iedarbība var mazināties. Šādu zāļu lietošana vienlaikus ar lefamulīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Lefamulīna potenciālā ietekme uz citām zālēm

Lefamulīna lietošana vienlaikus ar jutīgiem CYP2C8 substrātiem, piemēram, repaglinīdu, var izraisīt paaugstinātu šo līdzekļu koncentrāciju plazmā. Vienlaikus lietošana ar jutīgiem CYP2C8 substrātiem ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu un 2. tabulu).

Klīniskā zāļu mijiedarbības pētījumā, lietojot lefamulīnu vienlaikus ar P-gp substrāta digoksīnu, klīniski nozīmīgu mijiedarbību nenovēroja. Nav veikti klīniskie zāļu mijiedarbības pētījumi ar lefamulīna un citu transportvielu substrātiem. *In vitro* pētījumi liecināja, ka lefamulīns darbojas kā OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OCT2 un MATE1 transportvielu inhibitors. Tādēļ, lietojot lefamulīnam vienlaikus ar šo transportvielu jutīgiem substrātiem, īpaši tiem substrātiem ar šauru terapeitisko diapazonu, ieteicams ievērot piesardzību.

2. tabulā sniegts kopsavilkums par ietekmi uz lefamulīna koncentrāciju plazmā un citām vienlaikus lietotām zālēm, un tas izteikts kā mazāko kvadrātu vidējās attiecības rādītāji (90 % ticamības intervāls). Bultiņas virziens norāda iedarbības līmeņa izmaiņu virzienu (C_{maks} . un AUC), kur ↑ norāda uz pieaugumu par vairāk nekā 25 %, ↓ norāda uz samazināšanos par vairāk nekā 25 %, un ↔ norāda, ka izmaiņu nav (samazināšanās vai pieaugums par 25 % vai mazāk). Turpmākā tabula nav pilnīga.

2. tabula. Intravenozi ievadāmu Xenleta mijiedarbība un ieteicamās devas, lietojot ar citām zālēm

Zāļu sadalījums pa ārstēšanas jomām/pēc iespējamā mijiedarbības mehānisma	Ietekme uz zāļu līmeni	C_{maks} .	AUC	Klīniskie komentāri
ANTIDEPRESANTI				
Fluvoksamīns* 100 mg divas reizes dienā (viegla CYP3A inhibīcija)	Nav pētīts Sagaidāms ↔ Lefamulīns			Intravenoza lefamulīna devas pielāgošana nav nepieciešama.
PRETDIABĒTA LĪDZEKĻI				
Metformīns 1000 mg vienreizējā deva	Nav pētīts			Ieteicams ievērot piesardzību. Lietošana vienlaikus ar lefamulīnu var paaugstināt

Zāļu sadalījums pa ārstēšanas jomām/pēc iespējamā mijiedarbības mehānisma	Ietekme uz zāļu līmeni	C_{maks.}	AUC	Klīniskie komentāri
(MATE, OCT1, OCT2 inhibīcija)				metformīna iedarbības līmeni. Pacienti ir jāuzrauga.
Repaglinīds* 0,25 mg vienreizējā deva (CYP3A4, CYP2C8 inhibīcija)	Nav pētīts Sagaidāms ↑Repaglinidīns			Lietošana vienlaikus ar lefamulīnu var paaugstināt repaglinīda iedarbības līmeni un ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
PRETSĒNĪŠU LĪDZEKĻI				
Ketokonazols 200 mg divas reizes dienā (Spēcīga CYP3A4 inhibīcija)	↑ Lefamulīns	1,06 (0,96–1,16)	1,26 (1,14–1,41)	Intravenoza lefamulīna deva nav jāpielāgo.
Flukonazols* 400 mg 1. dienā + 200 mg vienreiz dienā (Mērena CYP3A inhibīcija)	Nav pētīts Sagaidāms ↔ Lefamulīns			Lietošana vienlaikus ar zālēm, kam piemīt zināma QT intervālu pagarināšana iedarbība, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
PRETMIKOBAKTERIJU LĪDZEKĻI				
Rifampicīns 600 mg vienreiz dienā (Spēcīga CYP3A indukcija)	↓ Lefamulīns	0,92 (0,87–0,97)	0,73 (0,70–0,76)	Lietošana vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A induktoriem var mazināt lefamulīna terapeitisko iedarbību un ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
ETINILESTRADIOLU SATUROŠAS ZĀLES				
Etinilestradiols*(EE) 35 µg vienreiz dienā (CYP3A4 inhibīcija)	Nav pētīts Sagaidāms ↔ EE			Lietot piesardzīgi. (Skatīt 4.6. apakšpunktu.)
PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI HIV ĀRSTĒŠANAI				
Efavirens* 600 mg vienreiz dienā (Mērena CYP3A4 indukcija)	Nav pētīts Sagaidāms ↓ Lefamulīns			Lietošana vienlaikus ar vidēji spēcīgiem CYP3A induktoriem var mazināt lefamulīna terapeitisko iedarbību un ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
BENZODIAZEPĪNA BZ1 RECEPTORU ANTAGONISTS				
Zolpidēms* 10 mg vienreizējā deva (CYP3A4 inhibīcija)	Nav pētīts Sagaidāms — Zolpidēms			Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Zāļu sadalījums pa ārstēšanas jomām/pēc iespējamā mijiedarbības mehānisma	Ietekme uz zāļu līmeni	C _{maks.}	AUC	Klīniskie komentāri
AUGU IZCELSMES ZĀLES				
Divšķautņu asinszāle (Spēcīga CYP3A4 indukcija)	Nav pētīts Sagaidāms ↓ Lefamulīns			Lietošana vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A induktoriem var mazināt lefamulīna terapeitisko iedarbību un ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
HMG-COA REDUKTĀZES INHIBITORI				
Rosuvastatīns 20 mg vienreizējā deva Atorvastatīns, Lovastatīns, Provastatīns (BCRP, OATP1 inhibīcija)	Nav pētīts			Lietot piesardzīgi.
SEDATĪVIE LĪDZEKĻI				
Midazolāms 2 mg vienreizējā deva perorāli (CYP3A4 inhibīcija)	— Midazolāms	1,03 (0,82–1,3)	1,17 (0,82–1,67)	Lietojot vienlaikus ar intravenozi ievadāmu lefamulīna preparātu, deva nav jāpielāgo.

* Balstoties uz *in vitro* mijiedarbības pētījumiem, tika izstrādāts fizioloģiski pamatots farmakokinētiskais modelis, kuru izmantoja prognozēšanai.

Skatiet attiecīgo zāļu aprakstu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā Xenleta terapijas laikā jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi. Sievietēm, kuras lieto perorālos kontracepcijas līdzekļus, papildus jāizmanto kontracepcijas barjermetode.

Grūtniecība

Nav datu par lefamulīna lietošanu grūtniecēm.

Pētījumos ar dzīvniekiem ir pierādīta paaugstināta nedzīvi dzimušu mazuļu sastopamība (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ar dzīvniekiem veiktie pētījumi par embrija un augļa attīstību nav pietiekami (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Xenleta nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai lefamulīns/tā metabolīti izdalās mātes pienā.

Pieejamie farmakokinētiskie dati par dzīvniekiem norāda uz lefamulīna/tā metabolītu izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Xenleta terapijas laikā krūts barošana ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Nav pētīta lefamulīna ietekme uz cilvēku fertilitāti.

Lefamulīns neizraisīja fertilitātes vai reproduktīvās spējas pasliktināšanos žurkām (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Xenleta neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ir reakcijas ievadīšanas vietā (7 %), caureja (7 %), slikta dūša (4 %), vemšana (2 %), paaugstināts aknu enzīmu līmenis (2 %), galvassāpes (1 %), hipokalēmija (1 %) un bezmiegs (1 %).

Reakcijas ievadīšanas vietā attiecas uz intravenozu ievadīšanu, un to dēļ ārstēšana ir tikusi pārtraukta <1 % gadījumu. Kuņģa-zarnu trakta traucējumi galvenokārt bija saistīti ar iekšķīgi lietojamiem lefamulīna preparātiem, un to dēļ ārstēšana tika pārtraukta <1 % gadījumu.

Visbiežāk ziņotā nopietnā nevēlamā blakusparādība ir priekškambaru fibrilācija (<1 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Pamatojoties uz apkopotajiem datiem no 3. fāzes pētījumiem gan ar intravenozi ievadāmiem, gan iekšķīgi lietojamiem preparātiem, tika konstatētas tālāk minētās nevēlamās blakusparādības, lietojot lefamulīnu. Nevēlamās blakusparādības ir klasificētas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Sastopamības biežuma kategorijas definē šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži (no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk (no $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti (no $\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

3. tabula. Nevēlamo blakusparādību biežums pēc orgānu sistēmu klasēm klīniskajos pētījumos

Orgānu sistēmu klase	Bieži	Retāk
Infekcijas un infestācijas		<i>Clostridioides difficile</i> kolīts Orofaringeāla kandidoze Vulvovagināla sēnīšu infekcija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Anēmija Trombocitopēnija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipokalēmija	
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs	Trauksme
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Reibonis Miegainība
Sirds funkcijas traucējumi	Pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā	Priekškambaru fibrilācija Sirdsklauves
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūškurvja un videnes slimības		Orofaringeālās sāpes

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja Slikta dūša Vemšana	Vēdersāpes Sāpes vēdera augšdaļā Aizcietējums Dispepsija Diskomforta sajūta pakrūtē Gastrīts Erozīvs gastrīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis* Paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis*	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis Paaugstināts gamma-glutamīltransferāzes līmenis
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Urīna aizture
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Sāpes infūzijas vietā Flebīts infūzijas vietā Eritēma infūzijas vietā	Zilums infūzijas vietā Aukstuma sajūta infūzijas vietā
Izmeklējumi		Paaugstināts kreatinīnfosfokināzes līmenis

* 3. fāzes pētījumos (apkopotie dati par intravenozi ievadāmiem un iekšķīgi lietojamiem preparātiem) pēc pētījuma sākuma tādas alanīnaminotransferāzes vērtības, kas >3x un >5x pārsniedza augšējo normas robežu (ULN), radās 5 % un 2 % ar Xenleta ārstēto pacientu, salīdzinot ar 5 % un 1 % ar moksifloksacīnu ārstēto pacientu. Pēc pētījuma sākuma tādas aspartāminotransferāzes vērtības, kas >3x un >5x pārsniedza ULN, radās 4 % un 1 % ar Xenleta ārstēto pacientu, salīdzinot ar 2 % un 1 % ar moksifloksacīnu ārstēto pacientu. Tie bija asimptomātiski pacienti ar atgriezeniskām klīniski laboratoriskajām atradēm, kas parasti maksimālo līmeni sasniedza Xenleta lietošanas pirmajā nedēļā. Neviens Xenleta pacients neatbilda Hi likuma kritērijiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos augstākā intravenozi ievadītā lefamulīna vienreizējā deva veselām pētāmajām personām bija 400 mg, un tā nebija saistīta ne ar kādām nopietnām nevēlamām blakusparādībām. Pieaugot lefamulīna iedarbības līmenim, var pagarināties QT intervāls. Lefamulīna pārdozēšanas gadījumā ārstēšana ietver novērošanu un vispārējus uzturošos pasākumus. Hemodialīze nenodrošinās būtisku lefamulīna izvadīšanu no sistēmiskās asinsrites.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie antibakteriālie līdzekļi, pleiromutilīni, ATĶ kods: J01XX12.

Darbības mehānisms

Lefamulīns ir pleiromutilīnu klases antibakteriālais līdzeklis. Tas inhibē baktēriju olbaltumvielu sintēzi, mijiedarbojoties ar peptidiltransferāzes centra (PTC) A un P vietām 50S ribosomu apakšvienības 23S rRNS V domēna centrālajā daļā un novēršot pareizu tRNS pozicionēšanos.

Rezistence

Parasti jutīgām sugām rezistence pret lefamulīnu var rasties tādu mehānismu dēļ, kas ietver specifisku aizsardzību vai ribosomu mērķa modifikācijas, ko rada ABC-F olbaltumvielas, piemēram, *vga* (A, B, E), Cfr metiltransferāze, vai mutācijas ribosomu olbaltumvielās L3 un L4 vai 23S rRNS V domēnā.

Cfr galvenokārt veicina krustenisko rezistenci ar oksazolidinoniem, linkozamīdiem, fenikoliem un A grupas streptogramīniem. ABC-F olbaltumvielas var veicināt krustenisko rezistenci ar linkozamīdiem un A grupas streptogramīniem.

Organismiem, kas rezistenti pret citiem pleiromutilīnu klases antibakteriālajiem līdzekļiem, parasti ir krusteniskā rezistence pret lefamulīnu.

Lefamulīna aktivitāti neietekmē mehānismi, kas veicina rezistenci pret bēta-laktāmiem, makrolīdiem, hinoloniem, tetraciklīniem, folāta ceļu inhibitoriem, mupirocīnu un glikopeptīdiem.

Raksturīgā rezistence pret lefamulīnu rodas *Enterobacterales* (piemēram, *Klebsiella pneumoniae*) un nefermentējošiem gramnegatīviem aerobiem organismiem (piemēram, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*).

Antibakteriālā aktivitāte kombinācijā ar citiem antibakteriālajiem līdzekļiem

In vitro pētījumos netika pierādīts antagonisms starp lefamulīnu un amikacīnu, azitromicīnu, aztreonāmu, ceftriaksonu, levofloksacīnu, linezolidu, meropenēmu, penicilīnu, tigeciklīnu, trimetoprimu/sulfametoksazolu, vankomicīnu.

Juētības pārbaužu interpretēšanas kritēriji

Eiropas Antimikrobiālās jutības testēšanas komitejas (EUCAST) noteikto minimālās inhibējošās koncentrācijas (MIK) robežvērtību ieteicamie interpretēšanas kritēriji ir šādi.

Organisms	Minimālās inhibējošās koncentrācijas (mg/l)	
	Jutīgs ($\leq S$)	Rezistents ($> R$)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25

FK/FD attiecība

Lefamulīna antimikrobiālā aktivitāte pret *S. pneumoniae* un *S. aureus* vislabāk korelēja ar attiecību starp nesaistīto zāļu laukumu zem koncentrācijas-laika līknes 24 stundu periodā un minimālo inhibējošo koncentrāciju (24 h AUC/MIK attiecība).

Klīniskā efektivitāte pret noteiktiem patogēniem

Klīniskajos pētījumos *in vitro* apstākļos ir pierādīta efektivitāte pret patogēniem, kas ir jutīgi pret lefamulīnu, un tie ir uzskaitīti pa indikācijām.

Sadzīvē iegūta pneimonija

- Grampozitīvās baktērijas:
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Staphylococcus aureus*

- Gramnegatīvās baktērijas:
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Legionella pneumophila*
- Citas baktērijas:
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Chlamydophila pneumoniae*

Nav noteikta klīniskā efektivitāte pret tālāk minētajiem patogēniem, kas ir saistīti ar apstiprinātajām indikācijām, taču *in vitro* pētījumi liecina, ka šie patogēni būtu jutīgi pret lefamulīnu, ja tie nav ieguvuši rezistences mehānismus.

- Gramnegatīvās baktērijas:
 - *Haemophilus parainfluenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par Xenleta vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās ar sadzīvē iegūtu pneimoniju (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Informācija no klīniskajiem pētījumiem

Post-hoc, apakšgrupu analīzē, kas veikta divos 3. fāzes pētījumos pacientiem ar sadzīvē iegūtu pneimoniju, klīniskās izārstēšanas rādītāji pēc ārstēšanas pacientiem ar pozitīvu krēpu kultūru, pozitīvu asins kultūru vai pozitīvu urīna antigēna testu *S. pneumoniae* pacientiem bija zemāki nekā ar moksifloksacīnu ārstētiem pacientiem. Kad ārstēšana sāka intravenozi, izārstēšanas rādītāji bija 28/36 [77,8 %; (95 % ticamības intervālu (TI) no 60,8 % līdz 89,9 %)] lefamulīnam, salīdzinot ar 26/31 [83,9 %; (95 % TI no 66,3 % līdz 94,6 %)] moksifloksacīnam. Kad ārstēšana sāka perorāli, izārstēšanas rādītāji attiecīgi bija 19/25 [76 %; (95 % TI no 55,9 % līdz 90,6 %)], salīdzinot ar 30/32 [93,8 %; (95 % TI no 79,2 % līdz 99,2 %)] zālēm.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Nav piemērojams.

Izkliede

Lefamulīns mēreni vai izteikti saistās pie plazmas proteīniem (alfa 1 skābais glikoproteīns > cilvēka seruma albumīns) diapazonā no 88 līdz 97 % ar koncentrāciju 1 µg/ml, 83–94 % ar koncentrāciju 3 µg/ml un 73–86 % ar 10 µg/ml (atkarībā no testa), kas pierāda piesātināmu, nelineāru saistīšanos. Stabils koncentrācijas apstākļos izklijes tilpums (Vss) ir aptuveni 2,5 l/kg. Strauja lefamulīna izplatīšanās ādas audos un mīkstajos audos tika pierādīta ar mikrodiālīzi, un epitēlija apvalka šķidrums (ELF) – ar bronhoalveolāro lavāžu.

Biotransformācija

No 24 līdz 42 % lefamulīna plazmā primāri metabolizējas CYP3A I fāzes reakcijās, kurās rodas galvenokārt hidroksilēti metabolīti bez antibakteriālām īpašībām, it īpaši galvenais metabolīts BC-8041 (2R-hidroksilefamulīns). BC-8041 ir vienīgais metabolīts, kas plazmā veido >10 % (13,6–17,3 %) no kopējā ar zālēm saistītā materiāla pēc iekšķīgas lietošanas, bet pēc intravenozas ievadīšanas neviens metabolīts nepārsniedz 10 % (≤6,7 %).

Eliminācija

Eliminācija noritēja vairākās fāzēs, un terminālais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) bija no 9 līdz 10 h pēc vienreizējas iekšķīgas vai intravenozas zāļu ievadīšanas. Kopumā lefamulīna eliminācija galvenokārt notika pa ārpusnieru ceļiem. No 9,6 % līdz 14,1 % no intravenozās lefamulīna devas tika izvadīti ar urīnu neizmainītu zāļu veidā. Kopējais ķermeņa klīrenss un nieru klīrenss pēc 150 mg intravenozas infūzijas bija attiecīgi aptuveni 20 l/h un 1,6 l/h.

Īpašas populācijas

Netika novērotas klīniski nozīmīgas lefamulīna farmakokinētikas atšķirības, kas būtu atkarīgas no dzimuma, vecuma vai ķermeņa masas.

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem ar sadzīvē iegūtu pneimoniju (SIP) lefamulīna iedarbības līmenim bija tendence palielināties līdz ar vecumu, un stabilas koncentrācijas apstākļos ≥ 85 gadus veciem pacientiem AUC_{0-24} bija par ~50 % lielāks nekā <65 gadus veciem pacientiem.

Nieru darbības traucējumi

Tika veikts pētījums, lai salīdzinātu lefamulīna farmakokinētiskās īpašības pēc 150 mg devas intravenozas ievadīšanas 8 pētāmajām personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem un 7 atbilstošām veselām personām kontroles grupā. Citām 8 pētāmajām personām, kurām bija nepieciešama hemodialīze, intravenozi ievadīja 150 mg lefamulīna tieši pirms dialīzes (ar dialīzi) un dienā, kad dialīzi neveica (bez dialīzes). Pētāmajām personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem, atbilstošajām veselajām personām un personām, kam nepieciešama hemodialīze, gan ar hemodialīzi, gan bez tās bija salīdzināmi lefamulīna un tā galvenā metabolīta AUC , $C_{maks.}$ un CL rādītāji. Lefamulīns un tā galvenais metabolīts nebija dializējami. Nieru darbības traucējumi neietekmēja lefamulīna elimināciju.

Aknu darbības traucējumi

Tika veikts pētījums, lai salīdzinātu lefamulīna farmakokinētiskās īpašības pēc 150 mg devas intravenozas ievadīšanas 8 pētāmajām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc Čailda-Pjū klasifikācijas), 8 pētāmajām personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc Čailda-Pjū klasifikācijas) un 11 atbilstošām veselām personām kontroles grupā. Netika novērotas nekādas klīniski jēgpilnas lefamulīna un tā galvenā metabolīta kopējā AUC , $C_{maks.}$, un CL rādītāja izmaiņas starp personām ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem un atbilstošajām veselajām personām kontroles grupā. Aknu darbības traucējumi neradīja vērā ņemamu ietekmi uz lefamulīna elimināciju. Pieaugot traucējumu pakāpei, samazinājās plazmas olbaltumvielu saistīšanās.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Pētījumos ar žurkām nekāda ietekme uz tēviņu vai mātīšu fertilitāti netika uzskatīta par saistītu ar lefamulīnu. Lefamulīns/tā metabolīti izdalās žurku pienā laktācijas laikā. Maksimālā radioaktivitātes koncentrācija plazmā un pienā pēc 30 mg/kg vienreizējas radioaktīvi iezīmētas lefamulīna devas ievadīšanas bija attiecīgi 3,29 un 10,7 μg ekvivalenti/g. Lefamulīns/tā metabolīti šķērsoja grūsnu žurku placentas barjeru. Zīdāmu žurku mazuļu plazmā lefamulīna ietekme tika pierādīta tikai 1 no 3 metieniem ārstētām žurku mātītēm katrā no vidēji augstas un augstas devas grupām 4. dienā pēc dzimšanas. Neviens pārbaudāmais lielums nebija kvantitatīvi nosakāms žurku mazuļu plazmā 20. dienā pēc dzimšanas.

Blakusparādības, kas novērotas pētījumos ar dzīvniekiem, izmantojot klīniskajā praksē lietotajām līdzīgu iedarbības līmeni, kā arī iespējami atbilstošu lietošanas veidu, ir šādas:

Žurku embrija un augļa attīstības pētījumā ar lefamulīnu organoģenēzes laikā (GD 6-17) kontroles grupā, zemas, vidējas un augstas devas grupā anomālijas radās 1, 0, 2 un 1 auglim. Tika konstatētas anomālijas (aukslēju šķeltne, īss apakšžoklis, skriemeļu un ribu deformācijas un cista kakla reģionā) vidējas un augstas devas grupā, bet to saistību ar ārstēšanu uzskata par neskaidru. Samazināta vai neesoša pārkaulošanās vairākos skeleta elementos visās ārstētajās grupās var liecināt par aizkavētu attīstību saistībā ar ārstēšanu visās vērtētajās devās.

Trušu embrija un augļa attīstības pētījumā ar lefamulīnu organoģenēzes laikā (GD 6-18) pētījuma rezultātu interpretēšanu ierobežoja nelielais ārstētajās grupās esošais dzīvo augļu skaits intrauterīnajā periodā. Citas atrades augstas devas grupā ietvēra samazinātu augļa svaru un skeleta elementu samazinātu vai neesošu pārkaulošanos, kas var norādīt uz aizkavētu attīstību.

Žurku prenatalās un postnatalās attīstības pētījumā augstas devas grupā bija samazināts dzīvi dzimušo mazuļu rādītājs (87,4 %). Tā kā žurku embrija un augļa attīstības pētījumā nebija līdzīgu konstatējumu tajā pašā devas līmenī, tika uzskatīts, ka nedzīvi dzimušo žurku mazuļu gadījumi ir saistīti ar vēlīnas grūsnības stadijas vai atnešanās ietekmi.

Pierādījumi par devatkarīgu reģeneratīvu anēmiju abās dzīvnieku sugās norādīja uz to, ka lefamulīns ir potenciāli hemolītisks koncentrācijās, kas desmit reizi pārsniedz klīniskā praksē lietojamo infūzijas šķīduma koncentrāciju. Šī ietekme nebija vērojama asins saderības *in vitro* vērtēšanā, izmantojot cilvēku asinis ar koncentrāciju 0,6 mg/ml.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Koncentrāts

Nātrija hlorīds
Ūdens injekcijām

Šķīdinātājs

Citronskābe
Nātrija citrāts
Nātrija hlorīds
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3 Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

Pēc atšķaidīšanas

Ir pierādīts, ka atšķaidītā šķīduma ķīmiskā un fiziskā stabilitāte saglabājas 24 stundas istabas temperatūrā un 48 stundas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā. Mikrobioloģisku apsvērumu dēļ zāles jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek izlietotas uzreiz, tad par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms ievadīšanas atbild lietotājs, un parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 līdz 8 °C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Koncentrāts

Uzglabāt ledusskapī (2 °C līdz 8 °C temperatūrā). Nesasaldēt.

Šķīdinātājs

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Nesasaldēt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3 apakšpunktā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Viena kastīte satur:

I klases stikla flakoni, noslēgti ar aizbāzni (no hlorbutilgumijas) un aizvācoti ar noplēšamu vāciņu;
2 flakoni ar 15 ml koncentrāta.

Polipropilēna (PP) infūzijas maisi; 2 maisi ar 250 ml šķīdinātāja.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Vispārēji piesardzības pasākumi

Katrs flakons un infūzijas maiss paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Šķīduma sagatavošanā un ievadīšanā jāizmanto standarta aseptikas paņēmieni.

Atšķaidīšanas un infūzijas instrukcijas

Xenleta koncentrāts jā sajauc ar šķīdinātāju maisā, kas satur 250 ml fizioloģisko šķīdumu, kas buferēts ar 10 mM citrātu, un jāievada infūzijas veidā.

1. Aseptiski ievelciet šļircē 15 ml Xenleta no koncentrāta flakona.
2. Pārnēsiet koncentrātu uz šķīdinātāja maisu, kas satur 250 ml 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma injekcijām, kas buferēts ar 10 mM citrātu.
3. Neizlietoto koncentrāta flakona daudzumu izmetiet atkritumos. Koncentrāta flakons un šķīdinātāja šķīduma maiss paredzēti tikai vienreizējai lietošanai.
4. Atšķaidītajam šķīdumam jābūt dzirdam un bezkrāsainam. Parenterāli ievadāmām zālēm pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamu daļiņu un krāsas izmaiņu, ja vien šķīdums un iepakojums ļauj to pārbaudīt.
5. Ievadiet šķīdumu 60 minūšu ilgās intravenozas infūzijas veidā ar tiešo infūziju vai caur Y-veida infūzijas sistēmu, kas jau var būt ievietota pacientam. Izvairieties no straujas vai bolus intravenozās infūzijas.
6. Ievadiet zāles tikai intravenozas infūzijas veidā.

Nav noteikta sagatavotā Xenleta šķīduma saderība ar citām intravenozi ievadāmām zālēm, piedevām vai vielām, izņemot 0,9 % nātrija hlorīda šķīdumu intravenozai infūzijai, kas buferēts ar 10 mM citrātu, un 0,9 % nātrija hlorīda šķīdumu intravenozai infūzijai. Ja tiek izmantota kopīga infūzijas sistēma, lai ievadītu citas zāles līdztekus Xenleta, sistēma pirms un pēc katras Xenleta ievadīšanas reizes ir jāizskalo ar 0,9 % nātrija hlorīda šķīdumu intravenozai infūzijai.

Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

Dublin 4
D04 C7H2
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1457/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2020. gada 27. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xenleta 600 mg apvalkotās tabletes
lefamulin

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur lefamulīna acetātu, kas atbilst 600 mg lefamulīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLESVAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1457/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Xenleta

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERA FOLIJA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xenleta 600 mg apvalkotās tabletes
lefamulin

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Nabriva Therapeutics

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KOMPLEKTA ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xenleta 150 mg koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai
lefamulin

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs koncentrāta flakons satur lefamulīna acetātu, kas atbilst 150 mg lefamulīna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Koncentrāts:
Nātrija hlorīds
Ūdens injekcijām

Šķīdinātāja maiss:
Nātrija hlorīds
Nātrija citrāts
Citronskābe
Ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai
2 flakoni ar lefamulīna koncentrātu
2 šķīdinātāja maisi

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasadēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1457/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

FLAKONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xenleta 150 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
lefamulin

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur lefamulīna acetātu, kas atbilst 150 mg lefamulīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija hlorīds
Ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasadēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1457/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

i. v. šķīdinātāja kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xenleta šķīdinātājs
Šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija hlorīds, nātrija citrāts un citronskābe ūdenī injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai
2 maisi pa 250 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.
Vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1457/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

KONCENTRĀTA FLAKONS (15 ml)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xenleta 150 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
lefamulin

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur lefamulīna acetātu, kas atbilst 150 mg lefamulīna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur nātrija hlorīdu un ūdeni injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Sterils koncentrāts
15 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas
Vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀĻUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1457/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Marķējums infūziju maisam ar šķīdinātāju

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xenleta šķīdinātājs

i. v.

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Katrs maiss satur nātrija hlorīdu, nātrija citrātu un citronskābi ūdenī injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai

250 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai.

Vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1457/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Xenleta 600 mg apvalkotās tabletes lefamulin

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Xenleta un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Xenleta lietošanas
3. Kā lietot Xenleta
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Xenleta
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Xenleta un kādam nolūkam tās lieto

Xenleta ir antibiotiskas zāles, kas satur aktīvo vielu lefamulīnu. Tās pieder zāļu grupai, ko sauc par pleiromutilīniem.

Lefamulīns darbojas, iznīcinot noteiktas baktērijas, kas ierosina infekcijas.

Xenleta lieto, lai ārstētu pieaugušos, kuriem ir bakteriālas plaušu infekcijas, ko dēvē arī par pneimoniju, kad citas pneimonijas ārstēšanas metodes netiek uzskatītas par piemērotām.

2. Kas Jums jāzina pirms Xenleta lietošanas

Nelietojiet Xenleta šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija pret lefamulīnu** vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir **alerģija pret citām zālēm** no pleiromutilīnu klases;
- ja Jūs **lietojat noteiktas zāles**, kas varētu mijiedarboties ar Xenleta. Tas ir tādēļ, ka dažas zāles var pārtraukt Xenleta iedarbību vai izraisīt blakusparādības, ja tās lieto kopā ar Xenleta. Informāciju par piemēriem skatīt sadaļā "**Citas zāles un Xenleta**".
- Ja Jūs **lietojat zāles**, kas var izraisīt sirds elektriskās aktivitātes izmaiņas, kādas novērotas EKG gadījumā (skatīt turpmāk sadaļā "**Citas zāles un Xenleta**"). Tas ir tāpēc, ka lefamulīns var izraisīt stāvokli, ko dēvē par QT intervāla pagarināšanos, proti, novirzes sirds elektriskajā aktivitātē, kas ietekmē sirds darbības ritmu;
- ja Jums ir **nelīdzsvarots sāls līmenis** asinīs (it īpaši zems kālija līmenis asinīs);
- Ja Jums ir vai ir bijis **neregulāra sirds ritms vai patoloģiska EKG atrade, ko dēvē par QT intervāla pagarināšanos**;
- ja Jums ir **ļoti lēns sirds darbības ātrums** (bradikardija);
- ja Jūsu **sirds nedarbojas pietiekami labi** (sirds mazspēja);

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Xenleta lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums ir **nieru mazspēja** un ir nepieciešama dialīze;
- ja Jums ir ciroze (**smaga aknu slimība**).

Ja kāds no šiem stāvokļiem attiecas uz Jums vai Jums ir šaubas, pirms Xenleta lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums rodas smaga caureja Xenleta lietošanas laikā vai pēc tam, konsultējieties ar ārstu, jo Jums var būt jāpārtrauc šo zāļu lietošana vai var būt jālieto citas zāles, lai ārstētu caureju. Antibiotikas var ierosināt pārmērīgu citu baktēriju augšanu Jūsu zarnās, un tas var bojāt zarnas un izraisīt smagu caureju.

Ja Jums kļūst dzeltena āda (dzelte) vai acu baltumi (sklēras dzelte), konsultējieties ar ārstu, jo Jums var būt jāpārtrauc Xenleta vai citu zāļu lietošana.

Citas infekcijas

Pastāv neliela iespējamība, ka Jums radīsies citu baktēriju ierosināta infekcija Xenleta terapijas laikā vai pēc tās. Ārsts Jūs rūpīgi uzraudzīs, lai konstatētu jaunas infekcijas, un pēc vajadzības nozīmēs citu ārstēšanu.

Bērni un pusaudži

Xenleta **nav ieteicams** lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Xenleta

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, jo dažas no tām varētu ietekmēt Xenleta vai Xenleta varētu ietekmēt šīs zāles. Turpmāk norādīti tikai daži to zāļu piemēri, no kurām jāizvairās lefamulīna lietošanas laikā vai saistībā ar kurām nepieciešama piesardzība. Ārsts Jums pateiks, vai lefamulīns ir Jums piemērots.

Ar lefamulīnu Jūs nedrīkstat lietot nevienu no šīm zālēm:

- karbamazepīns, fenitoīns, primidons (zāles epilepsijas ārstēšanai);
- efavirens, ritonavīrs (HIV ārstēšanai);
- daudzšķautņu asinszāle, augu izcelsmes ārstniecības līdzeklis, ko lieto depresijas vai nomākta garastāvokļa ārstēšanai;
- bosentāna diltiazems, amiodarons, sotalols, hinidīns, prokainamīds (stenokardijas, paaugstināta asinsspiediena vai sirds ritma traucējumu ārstēšanai);
- rifampicīns, klaritromicīns, eritromicīns (baktēriju infekciju ārstēšanai);
- flukonazolss, itrakonazols, posakonazols, vorikonazols (sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- ketokonazols (Kušinga slimības ārstēšanai);
- repaglinīds (diabēta ārstēšanai);
- nefazodons, amitriptilīns vai pimozīds (depresijas vai citu garīgu slimību ārstēšanai).

Ārstēšanas laikā ar lefamulīnu ārstam var rasties vajadzība pielāgot dažu zāļu devas. Šādu zāļu skaitā ir:

- alprazolāms, midazolāms, triazolāms vai citas zāles, ko dēvē par benzodiazepīniem (trauksmes ārstēšanai);
- alfentanils (opioīds sāpju mazināšanai);
- vardenafilis (erektīlās disfunkcijas ārstēšanai);
- Ibrutinibs (noteiktu veidu vēža ārstēšanai);
- lovastatīns, rosuvastatīns vai simvastatīns (holesterīna līmeņa pazemināšanai);
- * metformīns (diabēta ārstēšanai);
- * zolpidēms (bezmiega ārstēšanai);
- * etinilestradiolu (pretapaugļošanās tabletes);
- * verapamils (paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai).

Xenleta kopā ar uzturu un dzērieniem

Xenleta jālieto tukšā dūšā vismaz 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc ēdienreizes. Tas ir tāpēc, ka ēdiens un daži dzērieni var ietekmēt zāļu darbību.

Saņemot ārstēšanu ar Xenleta, nedrīkst ēst greipfrūtus vai dzert greipfrūtu sulu, jo var rasties mijiedarbība ar Xenleta un pastiprināties blakusparādības.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet Xenleta, ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti. Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Xenleta lietošana neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Xenleta satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Xenleta

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena 600 mg Xenleta tablete ik pēc 12 stundām 5 dienu garumā. Tabletes jānorij veselas, uzdzerot ūdeni.

Pēc ārstēšanas sākšanas ar Xenleta infūzijām intravenozu pilienveidā var lietot arī Xenleta tabletes. Dienu skaits, kad Jums nepieciešams lietot Xenleta tabletes, ir atkarīgs no tā, cik dienas Jums bijusi ārstēšana intravenozu pilienveidā.

Ārsts pateiks, cik ilgi Jums ir jālieto Xenleta. Ir svarīgi pabeigt visu ārstēšanas kursu.

Ja esat lietojis Xenleta vairāk nekā noteikts

Ja nejauši iedzērāt pārāk daudz tablešu, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Xenleta

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ārstēšanas kurss jāturpina ar nākamo plānoto devu.

Ja pārtraucat lietot Xenleta

Pabeidziet visu ārsta noteikto tablešu kursu, pat ja sākat justies labāk, vēl pirms visas tabletes ir izlietotas. Ja pārtrauksiet zāles lietot pārāk ātri, infekcija var atgriezties vai Jūsu stāvoklis var pasliktināties.

Ja nelietosiet tabletes atbilstošo laiku vai nepabeigsiet kursu, dažas baktērijas var saglabāties un kļūt rezistentas (izturīgas) pret antibiotikām. Tas var izraisīt infekcijas atgriešanos vai to, ka antibiotikas neiedarbojas, ja infekcija atgriežas.

Ja Jums rodas uztraucošas blakusparādības, nekavējoties pastāstiet par tām ārstam, lai saņemtu ieteikumus pirms nākamās zāļu devas lietošanas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Bieži: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem

- Zems kālija līmenis asinīs (hipokalēmija), kas var izraisīt muskuļu vājumu, raustīšanos vai novirzes no normālā sirdsdarbības ritma
- Miega problēmas (bezmiegs)
- Galvassāpes
- Sirdsdarbības ritma izmaiņas (novērojamas EKG, ar ko mēra sirds elektrisko aktivitāti)
- Caureja
- Slikta dūša (nelabums) vai vemšana
- Paaugstināts īpaša aknu enzīma (transamināžu) līmenis asinīs

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Zarnu iekaisums, kas izraisa caureju (kolīts) un ko ierosinājusi baktērijas *Clostridioides difficile* (agrākais nosaukums – *Clostridium difficile*) izraisīta infekcija
- Sēnīšu (rauga) infekcija rīklē un mutēs dobumā (piena sēnīte jeb kandidu infekcija)
- Sēnīšu (rauga) infekcija makstī un vulvā (piena sēnīte jeb kandidu infekcija)
- Sarkano asins šūnu skaita samazināšanās (anēmija), kas var izraisīt ādas bālumu, vājumu vai elpas trūkumu
- Trombocītu (asins šūnu, kas palīdz asinīm sarecēt) skaita samazināšanās asinīs, kas paaugstina asiņošanas vai zilumu veidošanās risku
- Trauksmes sajūta
- Reibonis
- Nogurums vai miegainība
- Neregulāri sirdspuksti vai sirdsdarbības ritms vai sirdsklauves
- Sāpes aizdegunē un rīklē
- Sāpes kuņģī, sāpes vēderā vai kuņģa apvidū
- Aizcietējums
- Gremošanas traucējumi, augsts kuņģa skābes līmenis (grēmas) vai kuņģa gļotādas iekaisums (gastrīts)
- Paaugstināts aknu enzīmu (gamma-glutamīltransferāzes un sārmainās fosfatāzes) līmenis asinīs
- Paaugstināts muskuļu enzīma (kreatīna fosfokināzes) līmenis asinīs
- Urinācijas grūtības vai grūtības pilnīgi iztukšot urīnpūsli (urīna aizture)

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Xenleta

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko *Xenleta* satur

- Aktīvā viela ir lefamulīns. Katra tablete satur lefamulīna acetātu, kas atbilst 600 mg lefamulīna.
- Citas sastāvdaļas ir koloidālais silīcija dioksīds (E551), nātrija kroskarmeloze (E468), magnija stearāts (E572), mannīts (E421), mikrokristāliskā celuloze (E460), povidons K30, talks (E553b).
- Apvalks: melnais dzelzs oksīds (E172), indigo karmīna laka (E132), makrogols, poli(vinilspirts) (E1203), propilēnglikols, šellaka (E904), talks, titāna dioksīds (E171).

Xenleta ārējais izskats un iepakojums

Xenleta 600 mg apvalkotās tabletes ir zilas, ovālas apvalkotās tabletes ar vienā pusē melnā krāsā iespiestu uzrakstu "LEF 600".

Xenleta apvalkotās tabletes ir pieejamas blistera iepakojumos ar 10 tabletēm.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Xenleta 150 mg koncentrāts un šķīdinātājs infūziju šķīduma pagatavošanai lefamulin

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu saņemšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Xenleta un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Xenleta ievadīšanas
3. Kā Jūs saņemsiet Xenleta
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Xenleta
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Xenleta un kādam nolūkam tās lieto

Xenleta ir antibiotiskas zāles, kas satur aktīvo vielu lefamulīnu. Tās pieder zāļu grupai, ko sauc par pleiomutilīniem.

Lefamulīns darbojas, iznīcinot noteiktas baktērijas, kas ierosina infekcijas.

Xenleta lieto, lai ārstētu pieaugušos, kuriem ir bakteriālas plaušu infekcijas, ko dēvē arī par pneimoniju, kad citas pneimonijas ārstēšanas metodes netiek uzskatītas par piemērotām.

2. Kas Jums jāzina pirms Xenleta lietošanas

Jums nedrīkst lietot Xenleta šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija pret lefamulīnu** vai kādu citu (6. apakšpunktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir **alerģija pret citām zālēm** no pleiomutilīnu klases;
- ja Jūs **lietojat noteiktas zāles**, kas varētu mijiedarboties ar Xenleta. Tas ir tādēļ, ka dažas zāles var pārtraukt Xenleta iedarbību vai izraisīt blakusparādības, ja tās lieto kopā ar Xenleta. Informāciju par piemēriem skatīt sadaļā "**Citas zāles un Xenleta**".
- Ja Jūs **lietojat zāles**, kas var izraisīt sirds elektriskās aktivitātes izmaiņas, kādas novērotas EKG gadījumā (skatīt turpmāk sadaļā "**Citas zāles un Xenleta**"). Tas ir tāpēc, ka lefamulīns var izraisīt stāvokli, ko dēvē par QT intervāla pagarināšanos, proti, novirzes sirds elektriskajā aktivitātē, kas ietekmē sirdsdarbības ritmu;
- ja Jums ir **nelīdzsvarots sāls līmenis** asinīs (it īpaši zems kālija līmenis asinīs);
- Ja Jums ir vai ir bijis **neregulārs sirds ritms vai patoloģiska EKG atrade, ko dēvē par QT intervāla pagarināšanos**;
- ja Jums ir **ļoti lēns sirdsdarbības ātrums** (bradikardija);
- ja Jūsu **sirds nedarbojas pietiekami labi** (sirds mazspēja);

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Xenleta saņemšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu:

- ja Jums ir **niēru mazspēja** un ir nepieciešama dialīze;

- ja Jums ir ciroze (**smaga aknu slimība**).

Ja kāds no šiem stāvokļiem attiecas uz Jums vai Jums ir šaubas, pirms Xenleta saņemšanas konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums rodas smaga caureja, kamēr Jūs saņemat Xenleta vai pēc tam, nekavējoties pasakiet to ārstam, jo ārstēšana var būt jāpārtrauc. Antibiotikas var ierosināt pārmērīgu citu baktēriju augšanu Jūsu zarnās, un tas var bojāt zarnas un izraisīt smagu caureju.

Ja Jums kļūst dzeltena āda (dzelte) vai acu baltumi (sklēras dzelte), konsultējieties ar ārstu, jo Jums var būt jāpārtrauc Xenleta vai citu zāļu lietošana.

Citas infekcijas

Pastāv neliela iespējamība, ka Jums radīsies citu baktēriju ierosināta infekcija Xenleta terapijas laikā vai pēc tās. Ārsts Jūs rūpīgi uzraudzīs, lai konstatētu jaunas infekcijas, un pēc vajadzības nozīmēs citu ārstēšanu.

Bērni un pusaudži

Xenleta **nav ieteicams** lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Xenleta

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, jo dažas no tām varētu ietekmēt Xenleta vai Xenleta varētu ietekmēt šīs zāles. Turpmāk norādīti tikai daži to zāļu piemēri, no kurām jāizvairās lefamulīna lietošanas laikā vai saistībā ar kurām nepieciešama piesardzība. Ārsts Jums pateiks, vai lefamulīns ir Jums piemērots.

Ar lefamulīnu Jūs nedrīkstat lietot nevienu no šīm zālēm:

- karbamazepīns, fenitoīns, primidons (zāles epilepsijas ārstēšanai);
- efavirens (HIV ārstēšanai);
- daudzšķautņņu asinszāle, augu izcelsmes ārstniecības līdzeklis, ko lieto depresijas vai nomākta garastāvokļa ārstēšanai;
- bosentāns, diltiazems, amiodarons, sotalols, hinidīns, prokainamīds (stenokardijas, paaugstināta asinsspiediena vai sirds ritma traucējumu ārstēšanai);
- rifampicīns, klaritromicīns, eritromicīns (bakteriālu infekciju ārstēšanai);
- flukonazols, itrakonazols, posakonazols, vorikonazols (sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- ketokonazols (Kušinga slimības ārstēšanai);
- repaglinīds (diabēta ārstēšanai);
- nefazodons, amitriptilīns vai pimozijs (depresijas vai citu garīgu slimību ārstēšanai);

Ārstēšanas laikā ar lefamulīnu ārstam var rasties vajadzība pielāgot dažu zāļu devu. Šādu zāļu skaitā ir:

- * lovastatīns, rosuvastatīns vai simvastatīns (holesterīna līmeņa pazemināšanai);
- * metformīns (diabēta ārstēšanai);
- * etinilestradiols (pretapaugļošanās tabletes);

Grūtniecība un barošana ar krūti

Jums nedrīkst ievadīt Xenleta, ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti. Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu saņemšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Xenleta lietošana neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Xenleta satur nātriju

Šīs zāles satur 1,055 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā devas vienībā. Tas ir līdzvērtīgi 53 % ieteicamās maksimālās ar uzturu uzņemamās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā Jūs saņemsiet Xenleta

Xenleta Jums ievadīs ārsti vai medmāsa.

Ieteicamā deva pieaugušajiem ir 150 mg ik pēc 12 stundām. Jūs saņemsiet šīs zāles pilienveidā tieši vēnā (intravenozi) aptuveni 1 stundas laikā.

Ārstēšanas kurss parasti ilgst 7 dienas vai ilgāk, ja ārsti tā ieteicis.

Jūsu ārsti var nolemt pāriet no Xenleta lietošanas pilienveidā uz Xenleta tablešu lietošanu, lai pabeigtu ārstēšanu kopumā (pilienuveidā un tabletēs) 7 ārstēšanas dienās.

Ja esat saņēmis Xenleta vairāk nekā noteikts

Xenleta Jums slimnīcā ievadīs ārsti vai medmāsa. Tāpēc ir maz ticams, ka saņemsiet pārāk daudz zāļu. Ja Jums ir bažas par to, ka esat saņēmis pārāk daudz Xenleta, nekavējoties informējiet ārstu vai medmāsu.

Ja ir izlaista Xenleta deva

Xenleta Jums slimnīcā ievadīs ārsti vai medmāsa. Tāpēc ir maz ticams, ka izlaidīsiet zāļu devu. Ja Jums ir bažas par to, ka neesat saņēmis zāļu devu, nekavējoties informējiet ārstu vai medmāsu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Bieži: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem

- Zems kālija līmenis asinīs (hipokalēmija), kas var izraisīt muskuļu vājumu, raustīšanos vai novirzes no normālā sirdsdarbības ritma
- Miega problēmas (bezmiegs)
- Galvassāpes
- Caureja
- Slikta dūša (nelabums) vai vemšana
- Paaugstināts īpaša aknu enzīma (transamināžu) līmenis asinīs
- Apsārtums, pietūkums vai sāpes injekcijas vietā
- Sirdsdarbības ritma izmaiņas (novērojamas EKG, ar ko mēra sirds elektrisko aktivitāti)

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Zarnu iekaisums, kas izraisa caureju (kolīts) un ko ierosinājusi baktērijas *Clostridioides difficile* (agrākais nosaukums – *Clostridium difficile*) izraisīta infekcija
- Sēnīšu (rauga) infekcija rīklē un mutes dobumā (piena sēnīte jeb kandidu infekcija)
- Sēnīšu (rauga) infekcija makstī un vulvā (piena sēnīte jeb kandidu infekcija)
- Sarkano asins šūnu skaita samazināšanās (anēmija), kas var izraisīt ādas bālumu, vājumu vai elpas trūkumu
- Trombocītu (asins šūnu, kas palīdz asinīm sarecēt) skaita samazināšanās asinīs, kas paaugstina asiņošanas vai zilumu veidošanās risku
- Trauksmes sajūta
- Reibonis
- Nogurums vai miegainība
- Neregulāri sirdspuksti vai sirdsdarbības ritms vai sirdsklauves
- Sāpes aizdegunē un rīklē
- Sāpes kuņģī, sāpes vēderā vai kuņģa apvidū
- Aizcietējums
- Gremošanas traucējumi, augsts kuņģa skābes līmenis (grēmas) vai kuņģa gļotādas iekaisums (gastrīts)
- Paaugstināts aknu enzīmu (gamma-glutamīltransferāzes un sārmainās fosfatāzes) līmenis asinīs
- Paaugstināts muskuļu enzīma (kreatīna fosfokināzes) līmenis asinīs

- Urinācijas grūtības vai grūtības pilnīgi iztukšot urīnpūsli (urīna aizture)

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Xenleta

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona marķējuma un kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Koncentrāts: Uzglabāt ledusskapī (2 °C līdz 8 °C temperatūrā). Nesasaldēt.

Šķīdinātājs: Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Nesasaldēt.

Pēc atšķaidīšanas:

Ir pierādīts, ka atšķaidītā šķīduma stabilitāte saglabājas 24 stundas istabas temperatūrā un 48 stundas 2 °C līdz 8 °C temperatūrā. Ievadiet zāles uzreiz pēc to atšķaidīšanas. Ja zāles netiek izlietotas uzreiz, tad par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms ievadīšanas atbild lietotājs, un parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 līdz 8 °C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

Atšķaidītajam šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam, un to nedrīkst lietot, ja šķīdums satur nogulsnes vai ir duļķains.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Xenleta satur

- Aktīvā viela ir lefamulīns. Katra flakons satur lefamulīna acetātu, kas atbilst 150 mg lefamulīna.
- Pārējās sastāvdaļas: citronskābe (E330), nātrija citrāta dihidrāts (E331), nātrija hlorīds un ūdens injekcijām.

Xenleta ārējais izskats un iepakojums

Xenleta ir koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Koncentrāts ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums stikla flakonā, kas noslēgts ar gumijas aizbāzni un aizvākots noņemamu vāciņu.

Šķīdinātājs ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums polipropilēna infūzijas maisā.

Xenleta ir pieejamas iepakojumā, kas satur 2 koncentrāta flakonus un 2 infūzijas maisus ar šķīdinātāju.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Nabriva Therapeutics Ireland DAC

Alexandra House, Office 225/227

The Sweepstakes,

Ballsbridge

Dublin 4

D04 C7H2

Īrija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<http://www.ema.europa.eu>.

< >

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Instrukcijas atšķaidīšanai pirms lietošanas

Parenterāli (intravenozi) ievadāmām zālēm pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamu daļiņu vai krāsas izmaiņu. Atšķaidīšanu drīkst veikt tikai tad, ja šķīdumi ir dzidri, bezkrāsaini un bez redzamām daļiņām.

Kā sagatavot Xenleta ievadīšanai

Vispārēji piesardzības pasākumi

Katrs flakons un infūzijas maiss paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Šķīduma sagatavošanā un ievadīšanā jāizmanto standarta aseptikas paņēmieni.

Atšķaidīšanas un infūzijas instrukcijas

Xenleta koncentrāts jā sajauc ar šķīdinātāju maisā, kas satur 250 ml fizioloģiskā šķīduma, kas buferēts ar 10 mM citrātu, un jāievada infūzijas veidā.

1. Aseptiski ievelciet šļircē 15 ml Xenleta no koncentrāta flakona.
2. Pārnesiet koncentrātu uz šķīdinātāja maisu, kas satur 250 ml 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma, kas buferēts ar 10 mM citrātu.
3. Neizlietoto koncentrāta flakona daudzumu izmetiet atkritumos. Koncentrāta flakons un šķīdinātāja šķīduma maiss paredzēti tikai vienreizējai lietošanai.
4. Atšķaidītajam šķīdumam jābūt dzirdam un bezkrāsainam. Parenterāli ievadāmām zālēm pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamu daļiņu un krāsas izmaiņu, ja vien šķīdums un tvertne ļauj to pārbaudīt.
5. Ievadiet šķīdumu 60 minūšu ilgās intravenozās infūzijas veidā ar tiešo infūziju vai caur Y-veida infūzijas sistēmu, kas jau var būt ievietota pacientam. Izvairieties no straujas vai bolus intravenozās infūzijas.
6. Ievadiet zāles tikai intravenozās infūzijas veidā.

Nav noteikta sagatavotā Xenleta šķīduma saderība ar citām intravenozi ievadāmām zālēm, piedevām vai vielām, izņemot 0,9 % nātrija hlorīda šķīdumu intravenozai infūzijai, kas buferēts ar 10 mM citrātu, vai 0,9 % nātrija hlorīda šķīdumu intravenozai infūzijai. Ja tiek izmantota kopīga infūzijas sistēma, lai ievadītu citas zāles līdztekus Xenleta, sistēma pirms un pēc katras Xenleta ievadīšanas reizes ir jāizskalo ar 0,9 % nātrija hlorīda šķīdumu intravenozai infūzijai.

Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.