

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xenleta 600 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera lefamuliny octan w ilości odpowiadającej 600 mg lefamuliny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Niebieska, owalna, powlekana tabletkę z czarnym nadrukiem „LEF 600” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Xenleta jest wskazany do leczenia pozaszpitalnego zapalenia płuc (ang. community-acquired pneumonia, CAP) u osób dorosłych, gdy zastosowanie leków przeciwbakteryjnych powszechnie zalecanych na początkowym etapie leczenia tej choroby uważane jest za nieodpowiednie bądź gdy leki te okazały się nieskuteczne (patrz punkt 5.1).

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Xenleta opisano w tabeli 1.

Cały proces leczenia może opierać się na doustnej lefamulinie, w zależności od stanu klinicznego pacjenta. U pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie drogą dożylną (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Xenleta roztwór do infuzji), można w razie wskazań klinicznych zmienić leczenie na tabletkę doustną.

Tabela 1: Dawkowanie produktu leczniczego Xenleta

Dawkowanie	Czas trwania leczenia
Tylko doustna lefamulina: tabletkę Xenleta 600 mg doustnie co 12 godzin	5 dni
Lefamulina dożylna z możliwością zmiany na leczenie doustne lefamuliną: 150 mg produktu leczniczego Xenleta co 12 godzin w postaci 60-minutowej infuzji dożylną z możliwością zmiany na tabletkę Xenleta 600 mg przyjmowaną doustnie co 12 godzin	7 dni leczenia łącznie drogą dożylną lub dożylną i doustną

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym u pacjentów hemodializowanych (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lefamuliny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Produkt leczniczy Xenleta należy przyjmować na czczo.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na inne leki z grupy pleuromutylin.

Jednoczesne podawanie z umiarkowanymi lub silnymi induktorami CYP3A (np. efawirenzem, fenytoiną, ryfampicyną) albo z silnymi inhibitorami CYP3A (np. klarytromycyną, itrakonazolem, rytonawirem) (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie z substratami CYP3A (np. lekami przeciwpsychotycznymi, erytromycyną, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi), które powodują wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie z produktami leczniczymi powodującymi wydłużenie odstępu QT, takimi jak leki przeciwartmyczne klasy IA (np. chinidyna, prokainamid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol) (patrz punkt 4.5).

Stwierdzone wydłużenie odstępu QT.

Zaburzenia elektrolitowe, zwłaszcza niewyrównana hipokaliemia.

Istotna klinicznie bradykardia, niestabilna zastoinowa niewydolność serca lub objawowe arytmie komorowe w wywiadzie.

Jednoczesne podawanie z wrażliwymi substratami CYP2C8 (np. repaglinidem) (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wydłużenie odstępu QTc i potencjalne stany kliniczne związane z wydłużeniem odstępu QTc

W klinicznych i nieklinicznych badaniach lefamuliny obserwowano zmiany w elektrofizjologii serca. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z pozaszpitalnym zapaleniem płuc średnia zmiana QTcF między punktem początkowym a dniem 3. do 4. wynosiła 11,4 ms. Zwiększenie odstępu QTcF

o >30 ms i >60 ms w stosunku do punktu początkowego obserwowano u odpowiednio 17,9% i 1,7% pacjentów; i występowało częściej po dożylnym podaniu lefamuliny niż po podaniu doustnym.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania lefamuliny u pacjentów z niewydolnością nerek, którzy wymagają dializy, ponieważ zaburzenia metabolizmu związane z niewydolnością nerek mogą prowadzić do wydłużenia odstępu QT.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania lefamuliny u pacjentów z łagodną, umiarkowaną lub ciężką marskością wątroby, ponieważ zaburzenia metabolizmu związane z niewydolnością wątroby mogą prowadzić do wydłużenia odstępu QT.

Biegunka wywołana przez *Clostridioides* (dawniej *Clostridium*) *difficile*

Podczas stosowania lefamuliny zgłaszano występowanie biegunki wywołanej przez *C. difficile* (ang. *C. difficile* associated diarrhoea, CDAD), która może mieć nasilenie od łagodnej biegunki do śmiertelnego zapalenia jelita grubego. CDAD należy brać pod uwagę u wszystkich pacjentów, u których wystąpi biegunka w trakcie lub po zakończeniu podawania lefamuliny (patrz punkt 4.8). Konieczny jest szczegółowy wywiad chorobowy, ponieważ CDAD może wystąpić nawet ponad dwa miesiące od podania przeciwbakteryjnych produktów leczniczych.

W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia CDAD może być konieczne przerwanie podawania przeciwbakteryjnego produktu leczniczego nieukierunkowanego na *C. difficile*. Należy wówczas rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia wspomagającego oraz swoistego leczenia przeciwko *Clostridioides difficile*.

Niewrażliwe drobnoustroje

Długotrwałe stosowanie leku może prowadzić do namnożenia się niewrażliwych drobnoustrojów, co może wymagać przerwania leczenia lub zastosowania innych odpowiednich terapii.

Wpływ na aktywność aminotransferaz wątrobowych

W trakcie leczenia zaleca się monitorowanie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT), zwłaszcza u pacjentów, u których aktywność tych enzymów była podwyższona na początku leczenia (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowanymi (stopień B w skali Childa-Pugha) lub ciężkimi (stopień C w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby stopień wiązania lefamuliny z białkami jest mniejszy w porównaniu z osobami zdrowymi lub pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A w skali Childa-Pugha). U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby leczenie należy rozpocząć dopiero po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka ze względu na możliwe działania niepożądane związane z większymi stężeniami wolnej lefamuliny, w tym wydłużenie odstępu QTcF. W trakcie leczenia pacjentów należy uważnie monitorować.

Substancje pomocnicze

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne podawanie lefamuliny z innymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że powodują wydłużenie odstępu QT, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na lefamulinę

Stosowanie z umiarkowanymi i silnymi induktorami CYP3A/P-gp

Produkty lecznicze o umiarkowanym lub silnym działaniu indukującym CYP3A (np. ryfampicyna, ziele dziurawca zwyczajnego [*Hypericum perforatum*], karbamazepina, fenytoina, bozentan, efawirenz, prymidon) mogą znacząco zmniejszać stężenie lefamuliny w osoczu i zmniejszać jej działanie terapeutyczne. Jednoczesne podawanie tych produktów leczniczych z lefamuliną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Stosowanie z silnymi inhibitorami CYP3A/P-gp

Produkty lecznicze o silnym działaniu hamującym CYP3A i P-gp (np. klarytromycyna, diltiazem, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, pozakonazol, schematy leczenia z rytonawirem, worykonazol) mogą wpływać na wchłanianie lefamuliny i w ten sposób zwiększać jej stężenie w osoczu. Jednoczesne podawanie tych produktów leczniczych, a także soku grejpfrutowego, z lefamuliną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Potencjalny wpływ lefamuliny na inne produkty lecznicze

Lefamulina jest umiarkowanym inhibitorem CYP3A, nie ma jednak potencjału indukcyjnego.

Jednoczesne podawanie doustnej lefamuliny z lekami metabolizowanymi przez CYP3A, takimi jak: alprazolam, alfentanil, ibrutynib, lowastatyna, symwastatyna, triazolam, wardenafil i werapamil, może prowadzić do zwiększonego stężenia tych produktów leczniczych w osoczu (patrz tabela 2).

Jednoczesne podawanie lefamuliny z lekami metabolizowanymi przez CYP2C8 (np. repaglinid) może prowadzić do zwiększonego stężenia tych produktów leczniczych w osoczu. Jednoczesne stosowanie z wrażliwymi substratami CYP2C8 jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i tabela 2).

W badaniu klinicznym interakcji leków nie zaobserwowano istotnych klinicznie interakcji w przypadku jednoczesnego podawania lefamuliny z digoksyną – substratem P-gp. Nie przeprowadzono badań klinicznych interakcji lefamuliny i substratów innych transporterów. Badania *in vitro* wykazały, że lefamulina działa jako inhibitor transporterów OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OCT1 i MATE1. W związku z tym zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania lefamuliny z wrażliwymi substratami tych transporterów, zwłaszcza w przypadku substratów o wąskim indeksie terapeutycznym.

Tabela 2 podsumowuje zmiany stężenia lefamuliny i podawanych jednocześnie produktów leczniczych w osoczu, wyrażone jako stosunki średnich najmniejszych kwadratów (przedział ufności 90%). Strzałka wskazuje kierunek zmiany ekspozycji (C_{max} i AUC), gdzie ↑ oznacza zwiększenie o ponad 25%, ↓ oznacza zmniejszenie o ponad 25%, a ↔ oznacza brak zmiany (zmniejszenie lub zwiększenie mniejsze niż lub równe 25%). Dane zawarte w tabeli nie są wyczerpujące.

Tabela 2 podsumowuje zmiany stężenia lefamuliny i podawanych jednocześnie produktów leczniczych w osoczu, wyrażone jako stosunki średnich najmniejszych kwadratów (przedział ufności 90%). Strzałka wskazuje kierunek zmiany ekspozycji (C_{max} i AUC), gdzie ↑ oznacza zwiększenie o ponad 25%, ↓ oznacza zmniejszenie o ponad 25%, a ↔ oznacza brak zmiany (zmniejszenie lub zwiększenie mniejsze niż lub równe 25%). Dane zawarte w tabeli nie są wyczerpujące.

Tabela 2: Interakcje i zalecenia dotyczące dawkowania produktu leczniczego Xenleta w postaci doustnej jednocześnie z innymi produktami leczniczymi

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego / możliwego mechanizmu interakcji	Wpływ na stężenie produktu leczniczego	C_{max}	AUC	Postępowanie kliniczne
LEKI PRZECIWARYTMICZNE				
Digoksyna pojedyncza dawka 0,5 mg (hamowanie P-gp)	— Digoksyna	1,05 (0,88-1,26)	1,11 (0,98-1,27)	Modyfikacja dawki nie jest konieczna.
LEKI PRZECIWDOPRESYJNE				
Fluwoksamina* 100 mg dwa razy na dobę (łagodne hamowanie CYP3A)	Nie przeprowadzono badań. Spodziewany wpływ ↔ Lefamulina			Modyfikacja dawki nie jest konieczna.
LEKI PRZECIWCUKRZYCOWE				
Metformina pojedyncza dawka 1000 mg (hamowanie MATE, OCT1, OCT2)	Nie przeprowadzono badań.			Zaleca się ostrożność. Jednoczesne podawanie z lefamuliną może prowadzić do większej ekspozycji na metforminę. Pacjentów należy monitorować.
Repaglinid* pojedyncza dawka 0,25 mg (hamowanie CYP3A4, CYP2C8)	Nie przeprowadzono badań. Spodziewany wpływ ↑ Repaglinid			Jednoczesne podawanie z lefamuliną może prowadzić do większej ekspozycji na repaglinid i jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI PRZECIWGRZYBICZE				
Ketokonazol 200 mg dwa razy na dobę (silne hamowanie CYP3A4)	↑ Lefamulina	1,58 (1,38-1,81)	2,65 (2,43-2,90)	Jednoczesne podawanie z silnymi inhibitorami CYP3A, takimi jak ketokonazol, może zwiększać ekspozycję na lefamulinę i jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Flukonazol* 400 mg w dniu 1. + 200 mg raz na dobę (umiarkowane hamowanie CYP3A)	Nie przeprowadzono badań. Spodziewany wpływ ↑ Lefamulina			Jednoczesne podawanie produktów leczniczych powodujących wydłużenie odstępu QT jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI PRZECIWPRAŃKOWE				
Ryfampicyna 600 mg raz na dobę	↓ Lefamulina	0,43 (0,37-0,50)	0,28 (0,25-0,31)	Jednoczesne podawanie silnych induktorów CYP3A może zmniejszać działanie

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego / możliwego mechanizmu interakcji	Wpływ na stężenie produktu leczniczego	C_{max}	AUC	Postępowanie kliniczne
(silna indukcja CYP3A)				terapeutyczne lefamuliny i jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
PRODUKTY ZAWIERAJĄCE ETYNYLOESTRADIOL				
Etynyloestradiol* (EE) 35 µg raz na dobę (hamowanie CYP3A4)	Nie przeprowadzono badań.			Stosować z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.6).
LEKI PRZECIWI WIRUSOWI HIV				
Efawirenz* 600 mg raz na dobę (umiarkowana indukcja CYP3A4)	Nie przeprowadzono badań. Spodziewany wpływ ↓ Lefamulina			Jednoczesne podawanie umiarkowanych induktorów CYP3A może zmniejszać działanie terapeutyczne lefamuliny i jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
ANTAGONISTA RECEPTORA BENZODIAZEPINOWEGO BZ1				
Zolpidem* pojedyncza dawka 10 mg (hamowanie CYP3A4)	Nie przeprowadzono badań. Spodziewany wpływ ↑ Zolpidem			W trakcie jednoczesnego podawania z lefamuliną należy monitorować pacjentów w celu wykrycia działań niepożądanych. Rozważyć modyfikację dawki zolpidemu [#] .
LEKI ZMNIEJSZAJĄCE WYDZIELANIE KWASU ŻOŁĄDKOWEGO/ ZOBOJĘTNIAJĄCE KWAS ŻOŁĄDKOWY				
Omeprazol	Nie przeprowadzono badań. Spodziewany: ↔ Lefamulina			Modyfikacja dawki nie jest konieczna.
PRODUKTY ZIOŁOWE				
Ziele dziurawca zwyczajnego (silna indukcja CYP3A4)	Nie przeprowadzono badań. Spodziewany: ↓ Lefamulina			Jednoczesne podawanie silnych induktorów CYP3A może zmniejszać działanie terapeutyczne lefamuliny i jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
INHIBITORY REDUKTAZY HMG-COA				
Rozuwastatyna pojedyncza dawka 20 mg Atorwastatyna, Lowastatyna, Prawastatyna	Nie przeprowadzono badań.			Stosować z zachowaniem ostrożności.

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego / możliwego mechanizmu interakcji	Wpływ na stężenie produktu leczniczego	C _{max}	AUC	Postępowanie kliniczne
(hamowanie CYP3A, BCRP, OATP1)				
LEKI USPOKAJAJĄCE				
Midazolam pojedyncza dawka doustna 2 mg (hamowanie CYP3A4)	— Midazolam	2,03 (1,84-2,23)	3,07 (2,75-3,43)	Zaleca się ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania z doustną lefamuliną. Rozważyć modyfikację dawki midazolamu [#] .

* Na podstawie badań interakcji *in vitro* opracowano model farmakokinetyczny oparty na parametrach fizjologicznych i wykorzystano go do prognozowania.

[#] Patrz odpowiednia ChPL.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem Xenleta. Kobiety przyjmujące doustne środki antykoncepcyjne powinny dodatkowo stosować barierową metodę antykoncepcji.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania lefamuliny u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały zwiększoną częstość obumarcia płodu (patrz punkt 5.3).

Badania na zwierzętach dotyczące rozwoju zarodka i płodu są niewystarczające (patrz punkt 5.3).

Produkt Xenleta nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lefamulina/metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie lefamuliny/metabolitów do mleka (patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt.

Podczas leczenia produktem Xenleta należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie badano wpływu lefamuliny na płodność u ludzi.

Lefamulina nie powodowała zaburzeń płodności ani zdolności reprodukcyjnych u szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Xenleta nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to biegunka (7%), nudności (4%), wymioty (2%), zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (2%), ból głowy (1%), hipokaliemia (1%) i bezsenność (1%).

Zaburzenia żołądka i jelit były głównie związane z doustną postacią lefamuliny i prowadziły do przerwania leczenia w <1% przypadków.

Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym jest migotanie przedsionków (<1%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane lefamuliny stwierdzone na podstawie połączonych danych z badań fazy III dotyczących zarówno postaci dożylniej, jak i doustnej wymieniono poniżej. Działania niepożądane są uszeregowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstość jest zdefiniowana następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 3: Częstość występowania działań niepożądanych według klasyfikacji układów i narządów na podstawie badań klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie jelita grubego wywołane przez <i>Clostridioides difficile</i> Kandydoza jamy ustnej i gardła Grzybicze zakażenie pochwy i sromu
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość Małopłytkowość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia	
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	Niepokój
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy Senność
Zaburzenia serca	Wydłużenie odstępu QT w EKG	Migotanie przedsionków Kołatanie serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Ból jamy ustnej i gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Nudności Wymioty	Ból brzucha Ból w nadbrzuszu Zaparcia Niestrawność Uczucie dyskomfortu w nadbrzuszu Zapalenie żołądka Nadżerkowe zapalenie żołądka

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej* Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej*	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zatrzymanie moczu
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności kinazy fosfokreatynowej

* W badaniach fazy III (połączone dane dotyczące postaci dożylniej i doustnej) w trakcie leczenia stwierdzono aktywności aminotransferazy alaninowej wynoszące >3x i >5x GGN u odpowiednio 5% i 2% pacjentów przyjmujących produkt Xenleta w porównaniu z 5% i 1% pacjentów otrzymujących moksycyflosacynę. Aktywności aminotransferazy asparaginianowej podczas leczenia wynoszące >3x i >5x GGN stwierdzono u odpowiednio 4% i 1% pacjentów przyjmujących produkt Xenleta w porównaniu z 2% i 1% pacjentów otrzymujących moksycyflosacynę. Te podwyższone kliniczne wyniki laboratoryjne nie powodowały objawów, zwykle osiągały maksimum w ciągu pierwszego tygodnia leczenia produktem Xenleta i były przemijające. Żaden z pacjentów w grupie stosującej produkt Xenleta nie spełniał kryteriów prawa Hy'a.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Największą pojedynczą dawką lefamuliny w warunkach badań klinicznych było 750 mg podawane doustnie zdrowym osobom; dawka nie wywoływała żadnych ciężkich działań niepożądanych. Odstęp QT może się zwiększać wraz ze zwiększeniem ekspozycji na lefamulinę. W przypadku przedawkowania lefamuliny leczenie powinno polegać na obserwacji i ogólnym postępowaniu wspomagającym. Hemodializa nie zapewni istotnej eliminacji lefamuliny z krążenia ogólnoustrojowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, pleuromutyliny, kod ATC: J01XX12.

Mechanizm działania

Lefamulina jest lekiem przeciwbakteryjnym z grupy pleuromutylin. Hamuje ona syntezę białek bakteryjnych przez interakcję z miejscami A i P centrum peptydylotransferazowego (PTC) w środkowej części domeny V cząsteczki 23S rRNA rybosomalnej podjednostki 50S, co uniemożliwia właściwe pozycjonowanie tRNA.

Oporność

Oporność na lefamulinę u zazwyczaj wrażliwych gatunków może wykształcać się w mechanizmach polegających na swoistej ochronie lub modyfikacji rybosomalnego miejsca docelowego przez białka z

podrodziny ABC-F, takie jak *vga* (A, B, E), przez metylotransferazę Cfr lub przez mutacje białek rybosomalnych L3 i L4 albo domeny V cząsteczki 23S rRNA.

Cfr ogólnie zapewnia oporność krzyżową na oksazolidynony, linkozamidy, fenikole i streptograminy A. Białka ABC-F mogą powodować oporność krzyżową na linkozamidy i streptograminy A.

Drobnoustroje odporne na inne leki przeciwbakteryjne z grupy pleuromutylin zasadniczo wykazują też oporność krzyżową na lefamulinę.

Na aktywność lefamuliny nie wpływają mechanizmy wykształcenia oporności na beta-laktamy, makrolidy, chinolony, tetracykliny, antagonistów kwasu foliowego, mupirocynę i glikopeptydy.

Naturalna oporność na lefamulinę występuje wśród enterobakterii (np. *Klebsiella pneumoniae*) i niefermentujących Gram-ujemnych bakterii tlenowych (np. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*).

Działanie przeciwbakteryjne w skojarzeniu z innymi lekami przeciwbakteryjnymi

Badania *in vitro* nie wykazały antagonizmu między lefamuliną a amikacyną, azytromycyną, aztreonamem, ceftriaksonem, lewofloksacyną, linezolidem, meropenemem, penicyliną, tygecykliną, trimetoprymem/sulfametoksazolem i wankomycyną.

Kryteria interpretacyjne badań lekowrażliwości

Wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego (MIC) określone na podstawie kryteriów interpretacyjnych zalecanych przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (EUCAST) wynoszą:

Drobnoustrój	Minimalne stężenie hamujące (mg/l)	
	Wrażliwy ($\leq S$)	Oporny ($>R$)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Aktywność lefamuliny przeciwko *S. pneumoniae* i *S. aureus* najlepiej korelowała ze stosunkiem powierzchni pod krzywą zmian stężenia wolnego leku w czasie w ciągu 24 godzin do minimalnego stężenia hamującego (stosunek 24-godzinny AUC/MIC).

Skuteczność kliniczna przeciwko określonym drobnoustrojom

Badania kliniczne wykazały skuteczność lefamuliny *in vitro* przeciwko lekowrażliwym drobnoustrojom wymienionym poniżej pod każdym wskazaniem:

Pozaszpitalne zapalenie płuc

- Bakterie Gram-dodatnie:
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Staphylococcus aureus*
- Bakterie Gram-ujemne:
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Legionella pneumophila*
- Inne bakterie:
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Chlamydomphila pneumoniae*

Nie wykazano skuteczności klinicznej przeciwko następującym drobnoustrojom związanym z zatwierdzonymi wskazaniami, choć badania *in vitro* sugerują, że drobnoustroje te byłyby wrażliwe na lefamulinę przy braku nabytych mechanizmów oporności:

- **Bakterie Gram-ujemne:**
 - *Haemophilus parainfluenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Xenleta w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z pozaszpitalnym zapaleniem płuc (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Informacje z badań klinicznych

W analizie retrospektywnej (*post-hoc*) danych uzyskanych z dwóch badań fazy 3 w podgrupach pacjentów z pozaszpitalnym zapaleniem płuc wskaźniki wyleczenia klinicznego podczas wizyty po leczeniu u pacjentów z pozytywnym wynikiem badania wymazu z płwociny, z pozytywnym wynikiem posiewu krwi lub pozytywnym wynikiem testu antygenowego z moczu na obecność *S. pneumoniae* były niższe u pacjentów leczonych lefamuliną w porównaniu z pacjentami leczonymi moksyflokscyną. Po rozpoczęciu leczenia drogą dożylną wskaźniki wyleczenia wynosiły 28/36 [77,8%; (95% przedziały ufności (CI) 60,8% do 89,9%)] dla lefamuliny w porównaniu z 26/31 [83,9%; (95% CI 66,3% do 94,6%)] dla moksyflokscyny. Po rozpoczęciu leczenia drogą doustną wskaźniki wyleczenia wynosiły, odpowiednio, 19/25 (76%; 95% CI 55,9% do 90,6%) w porównaniu z 30/32 (93,8%; 95% CI 79,2% do 99,2%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym na czczo w postaci tabletki 600 mg o natychmiastowym uwalnianiu biodostępność lefamuliny wynosiła 25,8%. Ekspozycja w dniu 1. ($AUC_{0-12\text{ h}}$) odpowiadała ekspozycji uzyskanej po dożylnym podaniu 150 mg lefamuliny.

Jednoczesne spożycie wysokotłuszczowego, wysokokalorycznego śniadania i przyjęcie pojedynczej dawki doustnej 600 mg lefamuliny (w postaci tabletki o natychmiastowym uwalnianiu) powodowało nieznaczne zmniejszenie biodostępności (21,0%).

Dystrybucja

Lefamulina wiąże się z białkami osocza w stopniu umiarkowanym do dużego (kwaśna glikoproteina α -1 > albumina surowicy ludzkiej) w zakresie 88–97% przy stężeniu 1 $\mu\text{g/ml}$, 83–94% przy 3 $\mu\text{g/ml}$ i 73–86% przy 10 $\mu\text{g/ml}$ (w zależności od metody oznaczenia), wykazując nieliniowe wysycanie miejsc wiązania w zakresie stężeń 1–10 $\mu\text{g/ml}$. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wynosi około 2,5 l/kg. Szybką dystrybucję lefamuliny do skóry i tkanek miękkich wykazano metodą mikrodializy, a do warstwy płynu na powierzchni nabłonka wyściełającego pęcherzyki płucne (ELF) — metodą płukania oskrzelowo-pęcherzykowego.

Metabolizm

W osoczu od 24 do 42% lefamuliny jest metabolizowane w reakcjach fazy I głównie przez CYP3A, w wyniku czego powstają przede wszystkim hydroksylowane metabolity pozbawione właściwości przeciwbakteryjnych, zwłaszcza główny metabolit BC-8041 (2R-hydroksylefamulina). BC-8041 jest jedynym metabolitem w osoczu, który stanowi >10% (13,6–17,3%) całkowitego materiału związanego z lekiem po podaniu doustnym; natomiast po podaniu dożylnym żaden metabolit nie przekraczał 10% ($\leq 6,7\%$).

Eliminacja

Eliminacja przebiegała wielofazowo, a $t_{1/2}$ w fazie końcowej wynosił 9–10 h po jednorazowym podaniu doustnym lub dożylnym. Zasadniczo lefamulina była wydalana głównie drogą pozanerkową. Od 9,6% do 14,1% dożylnie podanej dawki lefamuliny było wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Całkowity klirens ogólnoustrojowy i klirens nerkowy po podaniu 150 mg w infuzji dożylnej wynosił odpowiednio około 20 l/h i 1,6 l/h.

Specjalne grupy pacjentów

Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce lefamuliny w zależności od płci, rasy i masy ciała.

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów z pozaszpitalnym zapaleniem płuc obserwowano tendencję do zwiększania ekspozycji na lefamulinę wraz z wiekiem; AUC_{0-24} w stanie stacjonarnym było większe o ~50% u pacjentów w wieku ≥ 85 lat w porównaniu z pacjentami w wieku < 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Przeprowadzono badanie w celu porównania farmakokinetyki lefamuliny po podaniu dożylnym dawki 150 mg u 8 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i 7 zdrowych osób w grupie kontrolnej. Kolejnych 8 pacjentów wymagających hemodializy otrzymało dożylnie 150 mg lefamuliny bezpośrednio przed dializą (w dniu dializy) i w dniu, w którym jej nie przeprowadzano (dzień przerwy). Parametry AUC , C_{max} i Cl lefamuliny oraz jej głównego metabolitu były porównywalne u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz u zdrowych uczestnika, a wśród pacjentów wymagających hemodializy – między dniami, w których przeprowadzano dializę a dniami przerwy. Lefamulina i jej główny metabolit nie były usuwane za pomocą dializy. Zaburzenia czynności nerek nie miały wpływu na eliminację lefamuliny.

Zaburzenia czynności wątroby

Przeprowadzono badanie w celu porównania farmakokinetyki lefamuliny po podaniu dożylnym dawki 150 mg u 8 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B w skali Childa-Pugha), 8 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w skali Childa-Pugha) i 11 zdrowych osób w grupie kontrolnej. Nie zaobserwowano znaczących klinicznie zmian w całkowitym AUC , C_{max} i Cl lefamuliny oraz jej głównego metabolitu między pacjentami z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby a odpowiadającymi im zdrowymi uczestnikami. Zaburzenia czynności wątroby nie wpływały w znaczącym stopniu na eliminację lefamuliny. Stopień wiązania z białkami osocza zmniejszył się wraz ze zwiększeniem stopnia zaburzeń czynności.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach na szczurach nie stwierdzono wpływu na płodność samców ani samic, który można by przypisać lefamulinie. Lefamulina/metabolity przenikają do mleka karmiących samic szczura. Maksymalne stężenia znacznika promieniotwórczego w osoczu i mleku wynosiły odpowiednio 3,29 i 10,7 równoważników $\mu\text{g/g}$ po pojedynczej dawce 30 mg/kg lefamuliny znakowanej radioaktywnie. Lefamulina/metabolity przenikały do łożyska u ciężarnych samic szczura. W osoczu karmionych piersią osesków szczurzych w 4. dniu po urodzeniu ekspozycję na lefamulinę wykazano jedynie u 1 z 3 miotów leczonych matek w każdej grupie otrzymującej średnie i duże dawki. Nie stwierdzono oznaczalnej ilości żadnej z badanych substancji w osoczu osesków w 20. dniu po urodzeniu.

Działania niepożądane obserwowane u zwierząt po narażeniu podobnym do występującego w warunkach klinicznych, które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, opisano poniżej.

W badaniu wpływu lefamuliny na rozwój zarodka i płodu szczura na etapie organogenezy (6–17 dzień ciąży) stwierdzono 1, 0, 2 i 1 wadę rozwojową u płodu odpowiednio w grupach: kontrolnej, grupie otrzymującej małe dawki, średnie dawki i duże dawki. Zaobserwowano wady rozwojowe (rozszerzenie podniebienia, tyłożuchwie, wady kręgow i żeber oraz cystę w okolicy szyi) w grupach otrzymujących średnie i duże dawki, ale ich związek z leczeniem uważa się za wątpliwy. Brak kostnienia lub niepełne skostnienie wielu elementów kośćca we wszystkich grupach otrzymujących lek mogą wskazywać na związane z leczeniem opóźnienie rozwoju przy wszystkich badanych dawkach.

W badaniu wpływu lefamuliny na rozwój zarodka i płodu królika podczas organogenezy (6–18 dzień ciąży) mała liczba żywych płodów *in utero* w grupach otrzymujących lek ograniczała możliwość formułowania wniosków. Dodatkowo w grupie otrzymującej duże dawki obserwowano zmniejszenie masy płodu i brak kostnienia lub niepełne kostnienie elementów kośćca, co może wskazywać na opóźnienie rozwoju.

W badaniu rozwoju pre- i postnatalnego szczurów wskaźnik żywych urodzeń był zmniejszony (87,4%) w grupie otrzymującej duże dawki. Ze względu na brak podobnych obserwacji dla tej samej dawki w badaniu rozwoju zarodka i płodu szczura obumarcie płodu uznano za związane z późnym etapem ciąży lub porodem.

Dane wskazujące na obecność zależnej od dawki niedokrwistości regeneratywnej u obu gatunków wskazują, że lefamulina może wykazywać działanie hemolityczne w stężeniach większych niż stężenie roztworu do infuzji stosowanego w warunkach klinicznych. Działanie to nie było widoczne w badaniu zgodności krwi *in vitro* z wykorzystaniem krwi ludzkiej przy stężeniu 0,6 mg/ml.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Mannitol (E421)
Powidon (K30)
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Kroskarmeloza sodowa (E468)
Talk
Krzemionka koloidalna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Poli(alkohol winylowy) (częściowo zhydrolizowany) (E1203)
Tytanu dwutlenek
Makrogol/PEG
Talk
Lak aluminiowy indygotyny (E132)

Nadruk na tabletkce

Szelak
Żelaza tlenek czarny (E172)
Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jedno opakowanie zawiera: blistry PVC/PE/PCTFE/Aluminium po 10 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1457/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 lipca 2020 r

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xenleta 150 mg koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka koncentratu zawiera lefamuliny octan w ilości odpowiadającej 150 mg lefamuliny w 15 ml roztworu soli fizjologicznej (0,9% roztwór chlorku sodu) do rozcieńczenia do stężenia końcowego 0,6 mg/ml.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera 1055 mg sodu na dawkę, co odpowiada 52,75% maksymalnej dawki dobowej zalecanej przez WHO, wynoszącej 2 g sodu dla osoby dorosłej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji.

Koncentrat jest bezbarwnym roztworem.

Rozpuszczalnik jest bezbarwnym roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Xenleta jest wskazany do leczenia pozaszpitalnego zapalenia płuc (ang. community-acquired pneumonia, CAP) u osób dorosłych, gdy zastosowanie leków przeciwbakteryjnych powszechnie zalecanych na początkowym etapie leczenia tej choroby uważane jest za nieodpowiednie bądź gdy leki te okazały się nieskuteczne (patrz punkt 5.1).

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Xenleta opisano w tabeli 1.

Cały proces leczenia może opierać się na dożylniej lefamulinie, w zależności od stanu klinicznego pacjenta. U pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie drogą dożylną, można w razie wskazań klinicznych zmienić leczenie na tabletki doustne (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Xenleta 600 mg tabletki).

Tabela 1: Dawkowanie produktu leczniczego Xenleta

Dawkowanie	Czas trwania leczenia
Tylko dożylna lefamulina: 150 mg produktu leczniczego Xenleta co 12 godzin w postaci 60-minutowej infuzji dożylnej	7 dni
Lefamulina dożylna z możliwością zmiany na leczenie doustne: 150 mg produktu leczniczego Xenleta co 12 godzin w postaci 60-minutowej infuzji dożylnej z możliwością zmiany na tabletkę Xenleta 600 mg co 12 godzin	7 dni leczenia łącznie drogą dożylną lub dożylną i doustną

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym u pacjentów hemodializowanych (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lefamuliny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Produkt leczniczy Xenleta podaje się w 60-minutowej infuzji dożylnej o objętości 250 ml. Nie należy przekraczać zalecanej szybkości infuzji.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na inne leki z klasy pleuromutylin.

Podawanie jednocześnie z umiarkowanymi lub silnymi induktorami CYP3A (np. efawirenzem, fenytoiną, ryfampicyną) (patrz punkt 4.5).

Podawanie jednocześnie z substratami CYP3A (np. lekami przeciwpsychotycznymi, erytromycyną, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi), które powodują wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.5).

Podawanie jednocześnie z produktami leczniczymi powodującymi wydłużenie odstępu QT, takimi jak leki przeciwaritmiczne klasy IA (np. chinidyna, prokainamid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol) (patrz punkt 4.5).

Stwierdzone wydłużenie odstępu QT.

Zaburzenia gospodarki elektrolitowej, zwłaszcza niekontrolowana hipokaliemia.

Istotna klinicznie bradykardia, niestabilna zastoinowa niewydolność serca lub objawowe arytmie komorowe w wywiadzie.

Podawanie jednocześnie z wrażliwymi substratami CYP2C8 (np. repaglinidem) (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wydłużenie odstępu QTc i potencjalne stany kliniczne związane z wydłużeniem odstępu QTc

W klinicznych i nieklinicznych badaniach lefamuliny obserwowano zmiany w elektrofizjologii serca. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z pozaszpitalnym zapaleniem płuc średnia zmiana QTcF między punktem wyjściowym a dniem 3–4 wynosiła 11,4 ms. Obserwowano wzrosty odstępu QTcF o >30 ms i >60 ms w stosunku do punktu wyjściowego u odpowiednio 17,9% i 1,7% pacjentów; ich częstość była większa po podaniu lefamuliny drogą dożylną niż drogą doustną.

Stopień wydłużenia odstępu QT może się zwiększać wraz ze zwiększeniem stężenia lefamuliny lub ze zwiększeniem szybkości infuzji przy podawaniu produktu w postaci dożylniej. Dlatego też nie należy przekraczać zalecanej dawki ani szybkości infuzji.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia lefamuliną u pacjentów z niewydolnością nerek, którzy wymagają dializy, ponieważ zaburzenia metabolizmu związane z niewydolnością nerek mogą prowadzić do wydłużenia odstępu QT.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia lefamuliną u pacjentów z łagodną, umiarkowaną lub ciężką marskością wątroby, ponieważ zaburzenia metabolizmu związane z niewydolnością wątroby mogą prowadzić do wydłużenia odstępu QT.

Biegunka wywołana przez *Clostridioides* (dawniej *Clostridium*) *difficile*

Biegunka wywołana przez *C. difficile* (CDAD) bywała zgłaszana przez pacjentów otrzymujących lefamulinę, a jej nasilenie może się wahać od łagodnej biegunki do śmiertelnego zapalenia jelita grubego. Prawdopodobieństwo CDAD należy brać pod uwagę u wszystkich pacjentów, u których wystąpi biegunka w trakcie lub po zakończeniu podawania lefamuliny (patrz punkt 4.8). Konieczny jest szczegółowy wywiad chorobowy, ponieważ CDAD może pojawiać się nawet ponad dwa miesiące od podania przeciwbakteryjnych produktów leczniczych.

W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia CDAD może być wymagane wstrzymanie dalszego podawania przeciwbakteryjnego produktu leczniczego nieukierunkowanego na *C. difficile*. Należy wówczas rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia wspomagającego oraz swoistego leczenia przeciwko *Clostridioides difficile*.

Niewrażliwe drobnoustroje

Długotrwałe stosowanie leku może prowadzić do namnożenia się niewrażliwych drobnoustrojów, co może wymagać przerwania leczenia lub zastosowania innych odpowiednich terapii.

Wpływ na aktywność transaminaz wątrobowych

W trakcie leczenia zaleca się monitorowanie aktywności transaminaz wątrobowych (AlAT, AspAT), zwłaszcza u pacjentów, u których stężenie tych enzymów było podwyższone już na początku leczenia (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci z umiarkowanymi (stopień B w skali Childa-Pugha) lub ciężkimi (stopień C w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby wykazują niższy stopień wiązania lefamuliny z białkami w porównaniu z osobami zdrowymi lub pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A w skali Childa-Pugha). U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby leczenie należy włączać dopiero po uważnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka ze względu na możliwe działania niepożądane związane z wyższym stężeniem wolnej lefamuliny, w tym wydłużenie odstępu QTcF. W trakcie leczenia pacjentów należy uważnie monitorować.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera 1055 mg sodu na dawkę, co odpowiada 52,75% maksymalnej dawki dobowej zalecanej przez WHO, wynoszącej 2 g sodu dla osoby dorosłej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne podawanie z innymi produktami leczniczymi powodującymi wydłużenie odstępu QT jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na lefamulinę

Stosowanie z umiarkowanymi i silnymi induktorami CYP3A/P-gp

Produkty lecznicze o umiarkowanym lub silnym działaniu indukującym CYP3A (np. ryfampicyna, ziele dziurawca [*Hypericum perforatum*], karbamazepina, fenytoina, bozentan, efawirenz, prymidon) mogą znacząco obniżać stężenie lefamuliny w osoczu i zmniejszać jej efekt terapeutyczny. Jednoczesne podawanie tych produktów leczniczych z lefamuliną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Potencjalny wpływ lefamuliny na inne produkty lecznicze

Jednoczesne podawanie lefamuliny z wrażliwymi substratami CYP2C8, takimi jak repaglinid, może prowadzić do zwiększonego stężenia tych produktów leczniczych w osoczu. Jednoczesne stosowanie z wrażliwymi substratami CYP2C8 jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i tabela 2).

W badaniu klinicznym interakcji leków nie zaobserwowano istotnych klinicznie interakcji w przypadku jednoczesnego podawania lefamuliny z digoksyną – substratem P-gp. Nie przeprowadzono badań klinicznych interakcji lefamuliny i substratów innych transporterów. Badania *in vitro* wykazały, że lefamulina działa jako inhibitor transporterów OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OCT2 i MATE1. W związku z tym zaleca się ostrożność przy jednoczesnym podawaniu lefamuliny z czułymi substratami tych transporterów, zwłaszcza w przypadku substratów z wąskim indeksem terapeutycznym.

Tabela 2 podsumowuje zmiany stężenia lefamuliny i podawanych jednocześnie produktów leczniczych w osoczu, wyrażone jako stosunki średnich najmniejszych kwadratów (przedział ufności 90%). Strzałka wskazuje kierunek zmiany ekspozycji (C_{max} i AUC), gdzie ↑ oznacza wzrost przekraczający 25%, ↓ oznacza spadek przekraczający 25%, a ↔ oznacza brak zmiany (spadek lub wzrost w granicach do 25% włącznie). Dane zawarte w tabeli nie są wyczerpujące.

Tabela 2: Interakcje i zalecenia dotyczące dawkowania produktu leczniczego Xenleta w postaci dożylniej jednocześnie z innymi produktami leczniczymi

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego / możliwego mechanizmu interakcji	Wpływ na stężenie produktu leczniczego	C_{max}	AUC	Postępowanie kliniczne
LEKI PRZECIWDOPRESYJNE				
Fluwoksamina* 100 mg dwa razy na dobę (łagodna inhibicja CYP3A)	Nie przeprowadzono badań. Spodziewany wpływ ↔ Lefamulina			Modyfikacja dawki dożylniej lefamuliny nie jest konieczna.
LEKI PRZECIWCUKRZYCOWE				
Metformina pojedyncza dawka 1000 mg (inhibicja MATE, OCT1, OCT2)	Nie przeprowadzono badań.			Zaleca się ostrożność. Jednoczesne podawanie z lefamuliną może prowadzić do większej ekspozycji na metforminę. Pacjentów należy monitorować.
Repaglinid* pojedyncza dawka 0,25 mg (inhibicja CYP3A4, CYP2C8)	Nie przeprowadzono badań. Spodziewany wpływ ↑ Repaglinid			Jednoczesne podawanie z lefamuliną może prowadzić do większej ekspozycji na repaglinid i jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI PRZECIWGRZYBICZE				
Ketokonazol 200 mg dwa razy na dobę (silna inhibicja CYP3A4)	↑ Lefamulina	1,06 (0,96-1,16)	1,26 (1,14-1,41)	Bez modyfikacji dawki lefamuliny podawanej dożylnie.
Flukonazol* 400 mg w dniu 1. + 200 mg raz na dobę (umiarkowana inhibicja CYP3A)	Nie przeprowadzono badań. Spodziewany wpływ ↔ Lefamulina			Jednoczesne podawanie produktów leczniczych powodujących wydłużenie odstępu QT jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
LEKI PRZECIWPRAŃKOWE				
Ryfampicyna 600 mg raz na dobę (silna indukcja CYP3A)	↓ Lefamulina	0,92 (0,87-0,97)	0,73 (0,70-0,76)	Jednoczesne podawanie silnych induktorów CYP3A może zmniejszać efekt terapeutyczny lefamuliny i jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
PRODUKTY ZAWIERAJĄCE ETYNYLOESTRADIOL				
Etynyloestradiol* (EE) 35 µg raz na dobę	Nie przeprowadzono badań.			Stosować z zachowaniem ostrożności.

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego / możliwego mechanizmu interakcji	Wpływ na stężenie produktu leczniczego	C_{max}	AUC	Postępowanie kliniczne
(inhibicja CYP3A4)	Spodziewany wpływ ↔ EE			(patrz punkt 4.6).
LEKI PRZECIW WIRUSOWI HIV				
Efawirenz* 600 mg raz na dobę (umiarkowana indukcja CYP3A4)	Nie przeprowadzono badań. Spodziewany wpływ: ↓ Lefamulina			Jednoczesne podawanie umiarkowanych induktorów CYP3A może zmniejszać efekt terapeutyczny lefamuliny i jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
ANTAGONISTY RECEPTORA BENZODIAZEPINOWEGO BZ1				
Zolpidem* pojedyncza dawka 10 mg (inhibicja CYP3A4)	Nie przeprowadzono badań. Spodziewany wpływ: — Zolpidem			Modyfikacja dawki nie jest konieczna.
PRODUKTY ZIOŁOWE				
Ziele dziurawca (silna indukcja CYP3A4)	Nie przeprowadzono badań. Spodziewany: ↓ Lefamulina			Jednoczesne podawanie silnych induktorów CYP3A może zmniejszać efekt terapeutyczny lefamuliny i jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
INHIBITORY REDUKTAZY HMG-COA				
Rozuwastatyna pojedyncza dawka 20 mg Atorwastatyna, Lowastatyna, Prowastatyna (inhibicja BCRP, OATP1)	Nie przeprowadzono badań.			Stosować z zachowaniem ostrożności.
LEKI USPOKAJAJĄCE				
Midazolam pojedyncza dawka doustna 2 mg (hamowanie CYP3A4)	— Midazolam	1,03 (0,82-1,3)	1,17 (0,82-1,67)	Dostosowanie dawki podczas jednoczesnego podawania z lefamuliną podawaną dożylnie nie jest konieczne.

* Na podstawie badań interakcji *in vitro* opracowano model farmakokinetyczny oparty na parametrach fizjologicznych i wykorzystano go do prognozowania.

Patrz odpowiednia ChPL.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem Xenleta. Kobiety przyjmujące doustne środki antykoncepcyjne powinny dodatkowo stosować barierową metodę antykoncepcji.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania lefamuliny u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały zwiększoną częstość obumarcia płodu (patrz punkt 5.3).

Badania na zwierzętach dotyczące rozwoju zarodka i płodu są niewystarczające (patrz punkt 5.3).

Produkt Xenleta nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lefamulina/metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie lefamuliny/metabolitów do mleka (patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt.

Podczas leczenia produktem Xenleta należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie badano wpływu lefamuliny na płodność u ludzi.

Lefamulina nie powodowała zaburzeń płodności ani zdolności reprodukcyjnych u szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Xenleta nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to reakcje w miejscu podania (7%), biegunka (7%), nudności (4%), wymioty (2%), zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (2%), ból głowy (1%), hipokaliemia (1%) i bezsenność (1%).

Reakcje w miejscu podania dotyczą dożylniej drogi podania i prowadziły do odstawienia leczenia w <1% przypadków. Zaburzenia żołądka i jelit najczęściej wiązały się z doustną postacią lefamuliny i prowadziły do odstawienia leczenia w <1% przypadków.

Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym jest migotanie przedsionków (<1%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane lefamuliny stwierdzone na podstawie połączonych danych z badań fazy III dotyczących zarówno postaci dożylniej, jak i doustnej wymieniono poniżej. Działania niepożądane są uszeregowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstość jest zdefiniowana następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do

<1/100), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 3: Częstość występowania działań niepożądanych według klasyfikacji układów i narządów na podstawie badań klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie jelita grubego wywołane przez <i>Clostridioides difficile</i> Kandydoza jamy ustnej i gardła Grzybicze zakażenie pochwy i sromu
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość Małopłytkowość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia	
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	Niepokój
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy Senność
Zaburzenia serca	Wydłużenie odstępu QT w EKG	Migotanie przedsionków Kołatanie serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Ból jamy ustnej i gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Nudności Wymioty	Ból brzucha Ból w nadbrzuszu Zaparcia Niestrawność Uczucie dyskomfortu w nadbrzuszu Zapalenie żołądka Nadżerkowe zapalenie żołądka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej* Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej*	Wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej Wzrost aktywności gamma-glutamylotransferazy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zatrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w miejscu podania infuzji Zapalenie żył w miejscu podania infuzji Rumień w miejscu podania infuzji	Zasinienie w miejscu podania infuzji Uczucie zimna w miejscu podania infuzji
Badania diagnostyczne		Wzrost aktywności kinazy fosfokreatynowej

*

W badaniach fazy III (połączone dane dotyczące postaci dożylniej i doustnej) w trakcie leczenia stwierdzono aktywności aminotransferazy alaninowej wynoszące >3x i >5x GGN u odpowiednio 5% i 2% pacjentów przyjmujących produkt Xenleta w porównaniu z 5% i 1% pacjentów otrzymujących moksyflokscynę. Aktywności aminotransferazy asparaginianowej podczas leczenia wynoszące >3x i >5x GGN stwierdzono u odpowiednio 4% i 1% pacjentów przyjmujących produkt Xenleta w porównaniu z 2% i 1% pacjentów otrzymujących moksyflokscynę. Te podwyższone kliniczne wyniki

laboratoryjne nie powodowały objawów, zwykle osiągały maksimum w ciągu pierwszego tygodnia leczenia produktem Xenleta i były przemijające. Żaden z pacjentów w grupie stosującej produkt Xenleta nie spełniał kryteriów prawa Hy'a.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Największą pojedynczą dawką lefamuliny w warunkach badań klinicznych było 400 mg podawane dożylnie zdrowym osobom; dawka nie wywoływała żadnych ciężkich działań niepożądanych. Odstęp QT może się zwiększać wraz ze zwiększeniem ekspozycji na lefamulinę. W przypadku przedawkowania lefamuliny leczenie powinno polegać na obserwacji i ogólnym postępowaniu wspomagającym. Hemodializa nie zapewni istotnej eliminacji lefamuliny z krążenia ogólnoustrojowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, pleuromutyliny, kod ATC: J01XX12.

Mechanizm działania

Lefamulina jest lekiem przeciwbakteryjnym z grupy pleuromutylin. Hamuje ona syntezę białek bakteryjnych przez interakcję z miejscami A i P centrum peptydylotransferazowego (PTC) w środkowej części domeny V cząsteczki 23S rRNA rybosomalnej podjednostki 50S, co uniemożliwia właściwe pozycjonowanie tRNA.

Oporność

Oporność na lefamulinę u zazwyczaj wrażliwych gatunków może wykształcać się w mechanizmach polegających na swoistej ochronie lub modyfikacji rybosomalnego miejsca docelowego przez białka z podrodziny ABC-F, takie jak *vga* (A, B, E), przez metylotransferazę Cfr lub przez mutacje białek rybosomalnych L3 i L4 albo domeny V cząsteczki 23S rRNA.

Cfr ogólnie zapewnia oporność krzyżową na oksazolidynony, linkozamidy, fenikole i streptograminy A. Białka ABC-F mogą powodować oporność krzyżową na linkozamidy i streptograminy A.

Drobnoustroje odporne na inne leki przeciwbakteryjne z grupy pleuromutylin zasadniczo wykazują też oporność krzyżową na lefamulinę.

Na aktywność lefamuliny nie wpływają mechanizmy wykształcenia oporności na beta-laktamy, makrolidy, chinolony, tetracykliny, antagonistów kwasu foliowego, mupirocynę i glikopeptydy.

Naturalna oporność na lefamulinę występuje wśród enterobakterii (np. *Klebsiella pneumoniae*) i niefermentujących Gram-ujemnych bakterii tlenowych (np. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*).

Działanie przeciwbakteryjne w skojarzeniu z innymi lekami przeciwbakteryjnymi

Badania *in vitro* nie wykazały antagonizmu między lefamuliną a amikacyną, azytromycyną, aztreonamem, ceftriaksonem, lewofloksacyną, linezolidem, meropenemem, penicyliną, tygecykliną, trimetoprymem/sulfametoksazolem i wankomycyną.

Kryteria interpretacyjne badań lekowrażliwości

Wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego (MIC) określone na podstawie kryteriów interpretacyjnych zalecanych przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (EUCAST) wynoszą:

Drobnoustrój	Minimalne stężenie hamujące (mg/l)	
	Wrażliwy ($\leq S$)	Oporny ($> R$)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Aktywność lefamuliny przeciwko *S. pneumoniae* i *S. aureus* najlepiej korelowała ze stosunkiem powierzchni pod krzywą zmian stężenia wolnego leku w czasie w ciągu 24 godzin do minimalnego stężenia hamującego (stosunek 24-godzinny AUC/MIC).

Skuteczność kliniczna przeciwko określonym drobnoustrojom

Badania kliniczne wykazały skuteczność lefamuliny *in vitro* przeciwko lekowrażliwym drobnoustrojom wymienionym poniżej pod każdym wskazaniem:

Pozaszpitalne zapalenie płuc

- Bakterie Gram-dodatnie:
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Staphylococcus aureus*
- Bakterie Gram-ujemne:
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Legionella pneumophila*
- Inne bakterie:
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Chlamydia pneumoniae*

Nie wykazano skuteczności klinicznej przeciwko następującym czynnikom chorobotwórczym związanym z zatwierdzonymi wskazaniami, choć badania *in vitro* sugerują, że drobnoustroje te byłyby wrażliwe na lefamulinę przy braku nabytych mechanizmów oporności:

- Bakterie Gram-ujemne:
 - *Haemophilus parainfluenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Xenleta w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z pozaszpitalnym zapaleniem płuc (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

W analizie retrospektywnej (*post-hoc*) danych uzyskanych z dwóch badań fazy 3 w podgrupach pacjentów z pozaszpitalnym zapaleniem płuc wskaźniki wyleczenia klinicznego podczas wizyty po

leczeniu u pacjentów z pozytywnym wynikiem badania wymazu z płwociny, z pozytywnym wynikiem posiewu krwi lub pozytywnym wynikiem testu antygenowego z moczu na obecność *S. pneumoniae* były niższe u pacjentów leczonych lefamuliną w porównaniu z pacjentami leczonymi moksyflokscyną. Po rozpoczęciu leczenia drogą dożylną wskaźniki wyleczenia wynosiły 28/36 [77,8%; (95% przedziały ufności (CI) 60,8% do 89,9%)] dla lefamuliny w porównaniu z 26/31 [83,9%; (95% CI 66,3% do 94,6%)] dla moksyflokscyny. Po rozpoczęciu leczenia drogą doustną wskaźniki wyleczenia wynosiły, odpowiednio, 19/25 (76%; 95% CI 55,9% do 90,6%) w porównaniu z 30/32 (93,8%; 95% CI 79,2% do 99,2%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym na czczo w postaci tabletki 600 mg o natychmiastowym uwalnianiu biodostępność lefamuliny wynosiła 25,8%. Ekspozycja w dniu 1. ($AUC_{0-12\text{ h}}$) odpowiadała ekspozycji uzyskanej po dożylnym podaniu 150 mg lefamuliny.

Jednoczesne spożycie wysokotłuszczowego, wysokokalorycznego śniadania i przyjęcie pojedynczej dawki doustnej 600 mg lefamuliny (w postaci tabletki o natychmiastowym uwalnianiu) powodowało nieznaczne zmniejszenie biodostępności (21,0%).

Dystrybucja

Lefamulina wiąże się z białkami osocza w stopniu umiarkowanym do dużego (kwaśna glikoproteina α -1 > albumina surowicy ludzkiej) w zakresie 88–97% przy stężeniu 1 $\mu\text{g/ml}$, 83–94% przy 3 $\mu\text{g/ml}$ i 73–86% przy 10 $\mu\text{g/ml}$ (w zależności od metody oznaczenia), wykazując nieliniowe wysycanie miejsc wiązania w zakresie stężeń 1–10 $\mu\text{g/ml}$. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wynosi około 2,5 l/kg. Szybką dystrybucję lefamuliny do skóry i tkanek miękkich wykazano metodą mikrodiализy, a do warstwy płynu na powierzchni nabłonka wyściełającego pęcherzyki płucne (ELF) — metodą płukania oskrzelowo-pęcherzykowego.

Metabolizm

W osoczu od 24 do 42% lefamuliny jest metabolizowane w reakcjach fazy I głównie przez CYP3A, w wyniku czego powstają przede wszystkim hydroksylowane metabolity pozbawione właściwości przeciwbakteryjnych, zwłaszcza główny metabolit BC-8041 (2R-hydroksylefamulina). BC-8041 jest jedynym metabolitem w osoczu, który stanowi >10% (13,6–17,3%) całkowitego materiału związanego z lekiem po podaniu doustnym; natomiast po podaniu dożylnym żaden metabolit nie przekraczał 10% ($\leq 6,7\%$).

Eliminacja

Eliminacja przebiegała wielofazowo, a $t_{1/2}$ w fazie końcowej wynosił 9–10 h po jednorazowym podaniu doustnym lub dożylnym. Zasadniczo lefamulina była wydalana głównie drogą pozanerkową. Od 9,6% do 14,1% dożylnie podanej dawki lefamuliny było wydalane w postaci niezmięnionej z moczem. Całkowity klirens ogólnoustrojowy i klirens nerkowy po podaniu 150 mg w infuzji dożylniej wynosił odpowiednio około 20 l/h i 1,6 l/h.

Specjalne grupy pacjentów

Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce lefamuliny w zależności od płci, rasy i masy ciała.

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów z pozaszpitalnym zapaleniem płuc obserwowano tendencję do zwiększania ekspozycji na lefamulinę wraz z wiekiem; AUC_{0-24} w stanie stacjonarnym było większe o ~50% u pacjentów w wieku ≥ 85 lat w porównaniu z pacjentami w wieku <65 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Przeprowadzono badanie w celu porównania farmakokinetyki lefamuliny po podaniu dożylnym dawki 150 mg u 8 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i 7 zdrowych osób w grupie kontrolnej. Kolejnych 8 pacjentów wymagających hemodializy otrzymało dożylnie 150 mg lefamuliny bezpośrednio przed dializą (w dniu dializy) i w dniu, w którym jej nie przeprowadzano (dzień przerwy). Parametry AUC, C_{max} i Cl lefamuliny oraz jej głównego metabolitu były porównywalne u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz u zdrowych uczestnika, a wśród pacjentów wymagających hemodializy – między dniami, w których przeprowadzano dializę a dniami przerwy. Lefamulina i jej główny metabolit nie były usuwane za pomocą dializy. Zaburzenia czynności nerek nie miały wpływu na eliminację lefamuliny.

Zaburzenia czynności wątroby

Przeprowadzono badanie w celu porównania farmakokinetyki lefamuliny po podaniu dożylnym dawki 150 mg u 8 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B w skali Childa-Pugha), 8 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w skali Childa-Pugha) i 11 zdrowych osób w grupie kontrolnej. Nie zaobserwowano znaczących klinicznie zmian w całkowitym AUC, C_{max} i Cl lefamuliny oraz jej głównego metabolitu między pacjentami z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby a odpowiadającymi im zdrowymi uczestnikami. Zaburzenia czynności wątroby nie wpływały w znaczącym stopniu na eliminację lefamuliny. Stopień wiązania z białkami osocza zmniejszył się wraz ze zwiększeniem stopnia zaburzeń czynności.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach na szczurach nie stwierdzono wpływu na płodność samców ani samic, który można by przypisać lefamulinie. Lefamulina/metabolity przenikają do mleka karmiących samic szczura. Maksymalne stężenia znacznika promieniotwórczego w osoczu i mleku wynosiły odpowiednio 3,29 i 10,7 równoważników $\mu\text{g/g}$ po pojedynczej dawce 30 mg/kg lefamuliny znakowanej radioaktywnie. Lefamulina/metabolity przenikały do łożyska u ciężarnych samic szczura. W osoczu karmionych piersią osesków szczurzych w 4. dniu po urodzeniu ekspozycję na lefamulinę wykazano jedynie u 1 z 3 miotów leczonych matek w każdej grupie otrzymującej średnie i duże dawki. Nie stwierdzono oznaczalnej ilości żadnej z badanych substancji w osoczu osesków w 20. dniu po urodzeniu.

Działania niepożądane obserwowane u zwierząt po narażeniu podobnym do występującego w warunkach klinicznych, które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, opisano poniżej.

W badaniu wpływu lefamuliny na rozwój zarodka i płodu szczura na etapie organogenezy (6–17 dzień ciąży) stwierdzono 1, 0, 2 i 1 wadę rozwojową u płodu odpowiednio w grupach: kontrolnej, grupie otrzymującej małe dawki, średnie dawki i duże dawki. Zaobserwowano wady rozwojowe (rozszerzenie podniebienia, tyłożuchwie, wady kręgow i żeber oraz cystę w okolicy szyi) w grupach otrzymujących średnie i duże dawki, ale ich związek z leczeniem uważa się za wątpliwy. Brak kostnienia lub niepełne skostnienie wielu elementów kośćca we wszystkich grupach otrzymujących lek mogą wskazywać na związane z leczeniem opóźnienie rozwoju przy wszystkich badanych dawkach.

W badaniu wpływu lefamuliny na rozwój zarodka i płodu królika podczas organogenezy (6–18 dzień ciąży) mała liczba żywych płodów *in utero* w grupach otrzymujących lek ograniczała możliwość formułowania wniosków. Dodatkowo w grupie otrzymującej duże dawki obserwowano zmniejszenie masy płodu i brak kostnienia lub niepełne kostnienie elementów kośćca, co może wskazywać na opóźnienie rozwoju.

W badaniu rozwoju pre- i postnatalnego szczurów wskaźnik żywych urodzeń był zmniejszony (87,4%) w grupie otrzymującej duże dawki. Ze względu na brak podobnych obserwacji dla tej samej dawki w badaniu rozwoju zarodka i płodu szczura obumarcie płodu uznano za związane z późnym etapem ciąży lub porodem.

Dane wskazujące na obecność zależnej od dawki niedokrwistości regeneratywnej u obu gatunków wskazują, że lefamulina może wykazywać działanie hemolityczne w stężeniach większych niż stężenie roztworu do infuzji stosowanego w warunkach klinicznych. Działanie to nie było widoczne w badaniu zgodności krwi *in vitro* z wykorzystaniem krwi ludzkiej przy stężeniu 0,6 mg/ml.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Koncentrat

Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

Rozpuszczalnik

Kwas cytrynowy
Sodu cytrynian
Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

4 lata.

Po rozcieńczeniu

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność gotowego do podania, rozcieńczonego roztworu przez 24 godziny w temperaturze pokojowej i przez 48 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy natychmiast zużyć. Jeśli produkt nie zostanie od razu zużyty, to za przestrzeganie odpowiedniego czasu i warunków przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Zwykle czas ten nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Koncentrat

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Rozpuszczalnik

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jedno opakowanie zawiera:
2 fiołki ze szkła typu I, zamknięte korkiem (guma chlorobutyłowa) i wieczkiem typu flip-off, zawierające po 15 ml koncentratu.

2 polipropylenowe (PP) worki infuzyjne zawierające po 250 ml rozpuszczalnika.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ogólne środki ostrożności

Każda fiolka i worek infuzyjny są przeznaczone do jednorazowego użycia. Podczas przygotowania i podawania roztworu należy przestrzegać standardowych zasad techniki aseptycznej.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania i infuzji

Koncentrat produktu leczniczego Xenleta należy dodać do worka z rozpuszczalnikiem zawierającego 250 ml roztworu 10 mM soli fizjologicznej z buforem cytrynianowym, wymieszać i podać w infuzji.

1. Z zachowaniem warunków aseptycznych pobrać 15 ml produktu leczniczego Xenleta z fiolki z koncentratem.
2. Przenieść koncentrat do worka z rozpuszczalnikiem zawierającego 250 ml roztworu 10 mM 0,9% chlorku sodu z buforem cytrynianowym przeznaczonego do iniekcji.
3. Usunąć wszelkie niewykorzystane resztki koncentratu pozostałe w fiolce. Fiolka z koncentratem i worek z roztworem rozpuszczalnika są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia.
4. Rozcieńczony roztwór powinien być klarowny i bezbarwny. Produkty lecznicze podawane pozajelitowo należy przed podaniem obejrzeć, czy nie zawierają cząstek stałych i zmian zabarwienia, jeśli tylko pozwala na to charakter roztworu i pojemnika.
5. Podawać w infuzji przez 60 minut – w infuzji bezpośredniej lub przez łącznik typu Y w przypadku już założonego dostępu. Unikać podawania dożylnego w szybkiej infuzji i w bolusie.
6. Podawać wyłącznie w infuzji

Nie ustalono zgodności produktu leczniczego Xenleta po rekonstytucji z dożylnymi produktami leczniczymi, dodatkami lub substancjami innymi niż 10 mM 0,9% roztwór chlorku sodu z buforem cytrynianowym do infuzji dożylnych i 0,9% roztwór chlorku sodu do infuzji dożylnych. Jeśli ten sam dostęp dożylny wykorzystuje się do podawania innych produktów leczniczych oprócz produktu Xenleta, to przed każdym podaniem produktu Xenleta i po każdym jego podaniu należy przepłukać cewnik 0,9% roztworem chlorku sodu do infuzji dożylnych.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1457/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 lipca 2020 r

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xenleta 600 mg tabletki powlekane
lefamulina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę powlekana zawiera lefamuliny octan w ilości odpowiadającej 600 mg lefamuliny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1457/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xenleta

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER FOLIOWY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xenleta 600 mg tabletki powlekane
lefamulina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Nabriva Therapeutics

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKSTUROWE ZESTAWU

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xenleta 150 mg koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji
lefamulina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka koncentratu zawiera lefamuliny octan w ilości odpowiadającej 150 mg lefamuliny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Koncentrat:
Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

Worek z rozpuszczalnikiem:
Sodu chlorek
Sodu cytrynian
Kwas cytrynowy
Woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji
2 fiolki koncentratu lefamuliny
2 worki z rozpuszczalnikiem

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1457/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO Z FIOŁKĄ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xenleta 150 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
lefamulina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiołka zawiera lefamuliny octan w ilości odpowiadającej 150 mg lefamuliny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2 fiołki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1457/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Tekturowe pudełko na rozpuszczalnik do rozcieńczania roztworu dożylnego

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rozpuszczalnik leku Xenleta
Rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek, sodu cytrynian i kwas cytrynowy w wodzie do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji
2 worki po 250 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do stosowania dożylnego.
Do jednorazowego użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Nabriva Therapeutics Ireland DAC
Alexandra House, Office 225/227

The Sweepstakes, Ballsbridge
Dublin 4, D04 C7H2
Republika Irlandii

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1457/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA Z KONCENTRATEM (15 ml)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xenleta 150 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
lefamulina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera lefamuliny octan w ilości odpowiadającej 150 mg lefamuliny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sodu chlorek i wodę do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat jałowy
15 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.
Do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1457/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

Etykieta na worek infuzyjny z rozpuszczalnikiem

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rozpuszczalnik leku Xenleta
Podanie dożylnie

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Każdy worek zawiera: sodu chlorek, sodu cytrynian i kwas cytrynowy w wodzie do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji
250 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do stosowania dożylnego.
Do jednorazowego użycia.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Nabriva Therapeutics Ireland DAC

Alexandra House, Ballsbridge
D04 C7H2, Dublin, Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1457/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Xenleta 600 mg tabletki powlekane lefamulina

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Xenleta i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Xenleta
3. Jak przyjmować lek Xenleta
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Xenleta
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Xenleta i w jakim celu się go stosuje

Xenleta jest antybiotykiem, który zawiera substancję czynną lefamulinę. Należy ona do grupy leków zwanych pleuromutylinami.

Działanie lefamuliny polega na zabijaniu niektórych bakterii wywołujących zakażenia.

Lek Xenleta stosuje się w leczeniu osób dorosłych z bakteryjnym zakażeniem płuc – zwanym także zapaleniem płuc – gdy inne rodzaje leczenia zapalenia płuc uważa się za nieodpowiednie.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Xenleta

Kiedy nie przyjmować leku Xenleta

- jeśli pacjent ma **uczulenie na lefamulinę** lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent ma **uczulenie na inne leki** z grupy pleuromutylin;
- jeśli pacjent **przyjmuje niektóre leki**, które mogą wchodzić w interakcje z lekiem Xenleta, ponieważ niektóre leki mogą zahamować działanie leku Xenleta lub prowadzić do działań niepożądanych, jeśli są podawane w skojarzeniu z lekiem Xenleta. Przykłady są zamieszczone poniżej w punkcie **Lek Xenleta a inne leki**.
- jeśli pacjent **przyjmuje leki**, które mogą powodować zmiany aktywności elektrycznej serca widoczne w EKG (patrz poniżej w punkcie **Lek Xenleta a inne leki**). Lefamulina może bowiem powodować zaburzenie zwane wydłużeniem odstępu QT, czyli nieprawidłową aktywność elektryczną serca, która zaburza jego rytm;
- jeśli u pacjenta występują **zaburzenia równowagi elektrolitowej** we krwi (zwłaszcza małe stężenie potasu we krwi);

- jeśli pacjent ma lub miał **nieregularny rytm serca lub nieprawidłowy wynik EKG zwany wydłużeniem odstępu QT**;
- jeśli u pacjenta występuje bardzo **wolne bicie serca** (bradykardia);
- jeśli pacjent ma **zaburzenia pracy serca** (niewydolność serca);

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Xenleta należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- jeśli pacjent ma **niewydolność nerek** i wymaga dializy;
- jeśli pacjent ma marskość wątroby (**ciężką chorobę wątroby**).

W przypadku występowania którejkolwiek z tych nieprawidłowości lub w przypadku wątpliwości należy porozmawiać z lekarzem przed przyjęciem leku Xenleta.

Jeśli w trakcie lub po zakończeniu przyjmowania tabletek Xenleta u pacjenta wystąpi **ciężka biegunka**, należy powiedzieć o tym lekarzowi, ponieważ może być konieczne odstawienie leku lub zastosowanie innego leku w celu leczenia biegunki. Przyjmowanie antybiotyków może prowadzić do nadmiernego namnożenia się w jelitach pewnych bakterii, które mogą uszkadzać jelita i powodować ciężką biegunkę.

Jeśli u pacjenta pojawi się żółte zabarwienie skóry lub białkówki oczu (żółtaczkę), należy powiedzieć o tym lekarzowi, ponieważ może być konieczne odstawienie leku Xenleta lub innych leków.

Inne zakażenia

Istnieje niewielkie prawdopodobieństwo, że w trakcie lub po zakończeniu leczenia lekiem Xenleta u pacjenta rozwinie się inne zakażenie, spowodowane przez inną bakterię. Lekarz będzie uważnie monitorował stan pacjenta w celu wykrycia nowych zakażeń, a w razie potrzeby poda inne leczenie.

Dzieci i młodzież

Lek Xenleta **nie jest zalecany** do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Xenleta a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, ponieważ niektóre z nich mogą wchodzić w interakcje z lekiem Xenleta. W wykazie poniżej przedstawiono tylko niektóre przykłady leków, których należy unikać podczas stosowania lefamuliny lub w przypadku których należy zachować ostrożność. Lekarz doradzi, jeśli lefamulina jest odpowiednim lekiem dla pacjenta.

Nie wolno stosować żadnego z następujących leków z lefamuliną:

- karbamazepina, fenytoina, prymidon (leki przeciwpadaczkowe);
- efawirenz, rytonawir (stosowany w leczeniu HIV);
- ziele dziurawca zwyczajnego (ziołowy lek na depresję lub obniżony nastrój);
- bozentan, diltiazem, amiodaron, sotalol, chinidyna, prokainamid (stosowane w leczeniu dławicy piersiowej, nadciśnienia tętniczego lub zaburzeń rytmu serca);
- ryfampicyna, klarytromycyna, erytromycyna (stosowane w zakażeniach bakteryjnych);
- flukonazol, itrakonazol, pozakonazol, worykonazol (stosowane w zakażeniach grzybiczych);
- ketokonazol (stosowany w chorobie Cushinga);
- repaglinid (stosowany w cukrzycy);
- nefazodon, amitryptylina lub pimozyd (stosowane w depresji lub innych chorobach psychicznych).

Lekarz może uznać za konieczne dostosowanie dawki niektórych leków w czasie przyjmowania lefamuliny. Do takich leków należą:

- alprazolam, midazolam, triazolam lub inne leki zwane benzodiazepinami (leki przeciwlękowe);
- alfentanył (opiod stosowany w leczeniu bólu);
- wardenafil (stosowany w leczeniu zaburzeń erekcji);

- ibrutynib (stosowany w leczeniu niektórych rodzajów raka);
- lowastatyna, rozuwastatyna lub symwastatyna (leki zmniejszające stężenie cholesterolu);
- metformina (stosowana w leczeniu cukrzycy);
- zolpidem (stosowany w bezsenności);
- etynyloestradiol (stosowany w tabletkach antykoncepcyjnych);
- werapamil (stosowany w nadciśnieniu tętniczym).

Stosowanie leku Xenleta z jedzeniem i pić

Lek Xenleta należy przyjmować na czczo co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku. Żywność i niektóre napoje mogą bowiem wpływać na sposób działania leków.

Podczas leczenia lekiem Xenleta nie wolno jeść grejpfrutów ani pić soku grejpfrutowego, ponieważ może on powodować interakcje z lekiem Xenleta i nasilać działania niepożądane.

Ciąża i karmienie piersią

Pacjentka w ciąży lub karmiąca piersią nie powinna przyjmować leku Xenleta. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Przyjmowanie leku Xenleta nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Xenleta zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Xenleta

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to jedna tabletkę leku Xenleta 600 mg przyjmowana co 12 godzin przez 5 dni. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.

Tabletki leku Xenleta można również zacząć przyjmować po rozpoczęciu leczenia postacią dożylną leku Xenleta podawaną w infuzji dożylniej. Liczba dni, przez które pacjent powinien przyjmować tabletki Xenleta, zależy od liczby dni, w których pacjent otrzymywał leczenie w infuzji.

Lekarz poinformuje pacjenta, jak długo należy przyjmować lek Xenleta. Ważne jest, aby ukończyć cały cykl leczenia.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Xenleta

W razie przypadkowego przyjęcia zbyt dużej liczby tabletek należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie przyjęcia leku Xenleta

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki. Należy przyjąć kolejną dawkę zgodnie z planem leczenia.

Przerwanie przyjmowania leku Xenleta

Należy ukończyć cały cykl leczenia, przyjmując wszystkie tabletki przepisane przez lekarza, nawet jeśli pacjent czuje się lepiej, jeszcze zanim przyjmie je wszystkie. Przedwczesne odstawienie tabletek może spowodować nawrót zakażenia lub pogorszenie stanu pacjenta.

Niektóre bakterie mogą przetrwać i wykształcić oporność na antybiotyki, jeśli pacjent nie ukończy leczenia lub nie będzie przyjmował tabletek o właściwej porze. Może to spowodować nawrót zakażenia lub nieskuteczność antybiotyku w przypadku takiego nawrotu.

Jeśli wystąpią działania niepożądane, należy natychmiast zasięgnąć porady lekarza przed przyjęciem kolejnej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Często: mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 osób

- małe stężenie potasu we krwi (hipokaliemia), co może powodować osłabienie mięśni, drgania lub zaburzenia rytmu serca;
- trudności z zasypianiem (bezsenność);
- ból głowy;
- zmiany rytmu serca (obserwowane w EKG, badaniu monitorującym aktywność elektryczną serca);
- biegunka;
- nudności lub wymioty;
- zwiększenie aktywności pewnego rodzaju enzymów wątrobowych we krwi (aminotransferaz).

Niezbyt często: mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 100 osób

- zapalenie jelita przebiegające z biegunką (zapalenie jelita grubego) wywołane przez bakterie o nazwie *Clostridioides difficile* (dawniej *Clostridium difficile*);
- grzybicze (drożdżakowe) zakażenie gardła i jamy ustnej (drożdżycza lub kandydoza);
- grzybicze (drożdżakowe) zakażenie pochwy i sromu (drożdżycza lub kandydoza);
- zmniejszona liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość), co może powodować bladość skóry, osłabienie lub duszność;
- zmniejszona liczba płytek krwi (krwinek, które biorą udział w procesie krzepnięcia), co zwiększa ryzyko krwawień i zasinień;
- uczucie niepokoju;
- zawroty głowy;
- zmęczenie lub senność;
- nieregularne tętno lub rytm serca albo kołatanie serca;
- ból tylnej ściany jamy nosowej i gardła;
- ból żołądka, ból brzucha lub ból okolic żołądka;
- zaparcia;
- niestrawność, nadkwaśność (zgaga) lub zapalenie błony śluzowej żołądka (zapalenie żołądka);
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi (gamma-glutamylotransferazy i fosfatazy alkalicznej);
- zwiększenie aktywności enzymu mięśniowego we krwi (kinazy fosfokreatynowej);
- trudności z oddawaniem moczu lub z całkowitym opróżnieniem pęcherza moczowego (zatrzymanie moczu).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Xenleta

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Xenleta

- Substancją czynną leku jest lefamulina. Każda tabletką zawiera lefamuliny octan w ilości odpowiadającej 600 mg lefamuliny.
- Pozostałe składniki to: krzemionka koloidalna (E551), kroskarmeloza sodowa (E468), magnezu stearynian (E572), mannitol (E421), celuloza mikrokrystaliczna (E460), powidon K30, talk (E553b).
- Otoczka tabletki: żelaza tlenek czarny (E172), lak aluminiowy indygotyny (E132), makrogol, poli(alkohol winylowy) (E1203), glikol propylenowy, szelak (E904), talk, tytanu dwutlenek (E171).

Jak wygląda lek Xenleta i co zawiera opakowanie

Lek Xenleta 600 mg tabletki powlekane ma postać niebieskich, owalnych, powlekanych tabletek z czarnym nadrukiem „LEF 600” po jednej stronie.

Tabletki powlekane Xenleta pakowane są w blistry po 10 tabletek.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Xenleta 150 mg koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji lefamulina

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Xenleta i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Xenleta
3. Jak będzie podawany lek Xenleta
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Xenleta
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Xenleta i w jakim celu się go stosuje

Xenleta jest antybiotykiem, który zawiera substancję czynną lefamulinę. Należy ona do grupy leków zwanych pleuromutylinami.

Działanie lefamuliny polega na zabijaniu niektórych bakterii wywołujących zakażenia.

Lek Xenleta stosuje się w leczeniu osób dorosłych z bakteryjnym zakażeniem płuc – zwanym także zapaleniem płuc – gdy inne rodzaje leczenia zapalenia płuc uważa się za nieodpowiednie.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Xenleta

Kiedy nie podawać leku Xenleta

- jeśli pacjent ma **uczulenie na lefamulinę** lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent ma **uczulenie na inne leki** z grupy pleuromutylin;
- jeśli pacjent **przyjmuje niektóre leki**, które mogą wchodzić w interakcje z lekiem Xenleta, ponieważ niektóre leki mogą zahamować działanie leku Xenleta lub prowadzić do działań niepożądanych, jeśli są podawane w skojarzeniu z lekiem Xenleta. Przykłady są zamieszczone poniżej w punkcie **Lek Xenleta a inne leki**.
- jeśli pacjent przyjmuje **leki**, które mogą powodować zmiany aktywności elektrycznej serca widoczne w EKG (patrz poniżej w punkcie **Lek Xenleta a inne leki**). Lefamulina może bowiem powodować zaburzenie zwane wydłużeniem odstępu QT, czyli nieprawidłową aktywności elektryczną serca, która zaburza jego rytm;
- jeśli u pacjenta występują **zaburzenia równowagi elektrolitowej** we krwi (zwłaszcza małe stężenie potasu we krwi);
- jeśli pacjent ma lub miał **nieregularny rytm serca lub nieprawidłowy wynik EKG zwany wydłużeniem odstępu QT**;
- jeśli u pacjenta występuje bardzo **wolne bicie serca** (bradykardia);

- jeśli pacjent ma **zaburzenia pracy serca** (niewydolność serca).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed otrzymaniem leku Xenleta należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką:

- jeśli pacjent ma **niewydolność nerek** i wymaga dializy;
- jeśli pacjent ma marskość wątroby (**ciężką chorobę wątroby**).

W przypadku występowania którejkolwiek z tych nieprawidłowości lub w przypadku wątpliwości należy porozmawiać z lekarzem przed otrzymaniem leku Xenleta.

Jeśli w trakcie lub po zakończeniu otrzymywania leku Xenleta **u pacjenta wystąpi ciężka biegunka**, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi, ponieważ może być konieczne przerwanie leczenia. Przyjmowanie antybiotyków może prowadzić do nadmiernego namnożenia się w jelitach pewnych bakterii, które mogą uszkadzać jelita i powodować ciężką biegunkę.

Jeśli u pacjenta pojawi się żółte zabarwienie skóry lub białkówki oczu (żółtaczka), należy powiedzieć o tym lekarzowi, ponieważ może być konieczne odstawienie leku Xenleta lub innych leków.

Inne zakażenia

Istnieje niewielkie prawdopodobieństwo, że w trakcie lub po zakończeniu leczenia lekiem Xenleta u pacjenta rozwinie się inne zakażenie, spowodowane przez inną bakterię. Lekarz będzie uważnie monitorował stan pacjenta w celu wykrycia nowych zakażeń, a w razie potrzeby poda inne leczenie.

Dzieci i młodzież

Lek Xenleta **nie jest zalecany** do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Xenleta a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, ponieważ niektóre z nich mogą wchodzić w interakcje z lekiem Xenleta. W wykazie poniżej przedstawiono tylko niektóre przykłady leków, których należy unikać podczas stosowania lefamuliny lub w przypadku których należy zachować ostrożność. Lekarz doradzi, jeśli lefamulina jest odpowiednim lekiem dla pacjenta.

Nie wolno stosować żadnego z następujących leków z lefamuliną:

- karbamazepina, fenytoina, prymidon (leki przeciwpadaczkowe);
- efawirenz (stosowany w leczeniu HIV);
- ziele dziurawca zwyczajnego (ziołowy lek na depresję lub obniżony nastrój);
- bozentan, diltiazem, amiodaron, sotalol, chinidyna, prokainamid (stosowane w leczeniu dławicy piersiowej, nadciśnienia tętniczego lub zaburzeń rytmu serca);
- ryfampicyna, klarytromycyna, erytromycyna (stosowane w zakażeniach bakteryjnych);
- flukonazol, itrakonazol, pozakonazol, worykonazol (stosowane w zakażeniach grzybiczych);
- ketokonazol (stosowany w chorobie Cushinga);
- repaglinid (stosowany w cukrzycy);
- nefazodon, amitryptylina lub pimozyd (stosowane w depresji lub innych chorobach psychicznych).

Lekarz może uznać za konieczne dostosowanie dawki niektórych leków w czasie przyjmowania lefamuliny. Do takich leków należą:

- * lowastatyna, rozuwastatyna lub symwastatyna (leki zmniejszające stężenie cholesterolu);
- * metformina (stosowana w leczeniu cukrzycy);
- * etynyloestradiol (stosowany w tabletkach antykoncepcyjnych).

Ciąża i karmienie piersią

Pacjentka w ciąży lub karmiąca piersią nie powinna otrzymywać leku Xenleta. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub pielęgniarki przed otrzymaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Przyjmowanie leku Xenleta nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Xenleta zawiera sól

Lek zawiera 1055 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej jednostce dawkowania. Odpowiada to 53% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

3. Jak przyjmować lek Xenleta

Lek Xenleta będzie podawany **przez lekarza lub pielęgniarkę**.

Zalecana dawka dla osób dorosłych wynosi 150 mg co 12 godzin. Lek będzie podawany w postaci kroplówki bezpośrednio do żyły (dożylnie) przez 1 godzinę.

Cykl leczenia trwa zwykle 7 dni lub – zgodnie z zaleceniem lekarza – dłużej.

Lekarz może zdecydować o zmianie leczenia z postaci dożylniej leku Xenleta na doustną w celu ukończenia leczenia o całkowitym czasie trwania (infuzja dożylna i tabletki) równym 7 dniom.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Xenleta

Lek Xenleta będzie podawany w szpitalu przez lekarza lub pielęgniarkę. W związku z tym podanie zbyt dużej dawki jest mało prawdopodobne. Pacjent powinien poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeśli obawia się, że mogła zostać podana zbyt duża dawka leku Xenleta.

Pominięcie dawki leku Xenleta

Lek Xenleta będzie podawany w szpitalu przez lekarza lub pielęgniarkę. W związku z tym pominięcie dawki jest mało prawdopodobne. Pacjent powinien poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeśli obawia się, że doszło do pominięcia dawki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Często: mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 osób

- małe stężenie potasu we krwi (hipokaliemia), co może powodować osłabienie mięśni, drgania lub zaburzenia rytmu serca;
- trudności z zasypianiem (bezsenność);
- ból głowy;
- biegunka;
- nudności lub wymioty;
- zwiększenie aktywności pewnego rodzaju enzymów wątrobowych we krwi (aminotransferaz);
- zaczerwienienie, opuchlizna lub ból w miejscu wstrzyknięcia;
- zmiany rytmu serca (obserwowane w EKG, badaniu monitorującym aktywność elektryczną serca).

Niezbyt często: mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 100 osób

- zapalenie jelita przebiegające z biegunką (zapalenie jelita grubego) wywołane przez bakterie o nazwie *Clostridioides difficile* (dawniej *Clostridium difficile*);
- grzybicze (drożdżakowe) zakażenie gardła i jamy ustnej (drożdżycy lub kandydozy);
- grzybicze (drożdżakowe) zakażenie pochwy i sromu (drożdżycy lub kandydozy);
- zmniejszona liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość), co może powodować bladość skóry, osłabienie lub duszność;

- zmniejszona liczba płytek krwi (krwinek, które biorą udział w procesie krzepnięcia), co zwiększa ryzyko krwawień i zasinień;
- uczucie niepokoju;
- zawroty głowy;
- zmęczenie lub senność;
- nieregularne tętno lub rytm serca albo kołatanie serca;
- ból tylnej ściany jamy nosowej i gardła;
- ból żołądka, ból brzucha lub ból okolic żołądka;
- zaparcia;
- niestrawność, nadkwaśność (zgaga) lub zapalenie błony śluzowej żołądka (zapalenie żołądka);
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi (gamma-glutamylotransferazy i fosfatazy alkalicznej);
- zwiększenie aktywności enzymu mięśniowego we krwi (kinazy fosfokreatynowej);
- trudności z oddawaniem moczu lub z całkowitym opróżnieniem pęcherza moczowego (zatrzymanie moczu).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Xenleta

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki i zewnętrznym opakowaniu tekturowym. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Koncentrat: Przechowywać w lodówce (2°C–8°C). Nie zamrażać.

Rozpuszczalnik: Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać.

Po rozcieńczeniu:

Wykazano stabilność rozcieńczonego roztworu przez 24 godziny w temperaturze pokojowej i przez 48 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C. Produkt należy podać natychmiast po rozcieńczeniu. Jeśli produkt nie zostanie od razu zużyty, to za przestrzeganie odpowiedniego czasu i warunków przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Na ogół czas ten nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Rozcieńczony roztwór powinien być klarowny i bezbarwny; nie należy go używać, jeśli zawiera cząstki lub jest mętny.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Xenleta

- Substancją czynną leku jest lefamulina. Każda fiolka zawiera lefamuliny octan w ilości odpowiadającej 150 mg lefamuliny.
- Pozostałe składniki to: kwas cytrynowy (E330), sodu cytrynian dwuwodny (E331), sodu chlorek i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Xenleta i co zawiera opakowanie

Lek Xenleta to koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Koncentrat ma postać klarownego, bezbarwnego roztworu w szklanej fiolce, zamkniętej gumowym korkiem zabezpieczonym wieczkiem.

Rozpuszczalnik ma postać klarownego, bezbarwnego roztworu w polipropylenowym worku infuzyjnym.

Opakowanie leku Xenleta zawiera 2 fiolki koncentratu i 2 worki infuzyjne z rozpuszczalnikiem.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Instrukcje dotyczące rozcieńczania przed podaniem

Produkty lecznicze podawane pozajelitowo (dożylnie) należy przed podaniem obejrzeć pod kątem cząstek stałych i zmian zabarwienia. Rozcieńczać należy tylko roztwór klarowny, bezbarwny i wolny od widocznych cząstek stałych.

Jak przygotować lek Xenleta do podania

Ogólne środki ostrożności

Wszystkie fiolki i worki infuzyjne są przeznaczone do jednorazowego użycia. Podczas przygotowania i podawania roztworu należy przestrzegać standardowych zasad techniki aseptycznej.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania i infuzji

Koncentrat leku Xenleta należy dodać do worka z rozpuszczalnikiem zawierającego 250 ml roztworu 10 mM soli fizjologicznej z buforem cytrynianowym, wymieszać i podać w infuzji.

1. Z zachowaniem warunków aseptycznych pobrać 15 ml leku Xenleta z fiolki z koncentratem.
2. Przenieść koncentrat do worka z rozpuszczalnikiem zawierającego 250 ml 10 mM 0,9% roztworu chlorku sodu z buforem cytrynianowym.
3. Usunąć wszelkie niewykorzystane resztki koncentratu pozostałe w fiolce. Fiolka z koncentratem i worek z roztworem rozpuszczalnika są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia.

4. Rozcieńczony roztwór powinien być klarowny i bezbarwny. Produkty lecznicze podawane pozajelitowo należy przed podaniem obejrzeć pod kątem cząstek stałych i zmian zabarwienia, jeśli tylko pozwala na to charakter roztworu i pojemnika.
5. Podawać w infuzji przez 60 minut – w infuzji bezpośredniej lub przez łącznik typu Y w przypadku już założonego dostępu. Unikać podawania dożylnego w szybkiej infuzji i w bolusie.
6. Podawać wyłącznie w infuzji.

Nie ustalono zgodności leku Xenleta po rekonstytucji z dożylnymi produktami leczniczymi, dodatkami lub substancjami innymi niż roztwór 10 mM 0,9% chlorku sodu z buforem cytrynianowym do infuzji lub 0,9% roztwór chlorku sodu do infuzji. Jeśli ten sam dostęp dożylny wykorzystuje się do podawania innych produktów leczniczych, to przed każdym podaniem leku Xenleta i po każdym podaniu leku Xenleta należy przepłukać cewnik 0,9% roztworem chlorku sodu do infuzji.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.