

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xenleta 600 mg, kalvopäällysteiset tabletit

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Yksi tabletti sisältää lefamuliiniasetaattia määrän, joka vastaa 600 mg:aa lefamuliinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Sininen soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on musta teksti ”LEF 600”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Xenleta on tarkoitettu aikuispotilaiden sairaalan ulkopuolella hankitun keuhkokuumeen hoitoon, kun alkuvaiheen hoidoksi yleensä suositeltavien bakteerilääkkeiden käyttämisestä pidetään epätarkoituksenmukaisena tai kun ne eivät ole tehonneet (ks. kohta 5.1).

Käytössä on syytä ottaa huomioon bakteerilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä annetut viralliset ohjeet.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Xenletan suositeltu annostus on esitetty taulukossa 1.

Potilaita voidaan hoitaa suun kautta annettavalla lefamuliinilla koko hoidon ajan sen mukaan, millainen heidän kliininen tilansa on. Jos potilaan hoito aloitetaan laskimoon annettavalla valmisteella (ks. Xenleta infuusioneste, liuos -valmisteen valmisteyhteenveto), se voidaan vaihtaa suun kautta otettaviin tabletteihin, jos se on kliinisesti aiheellista.

Taulukko 1: Xenletan annostus

Annostus	Hoidon kesto
Vain suun kautta otettava lefamuliini: 600 mg:n Xenleta-tabletti suun kautta 12 tunnin välein	5 vuorokautta
Laskimoon annettava lefamuliini, joka voidaan vaihtaa suun kautta otettavaan lefamuliiniin: 150 mg:n Xenleta-infuusio laskimoon 12 tunnin välein 60 minuutin ajan, joka voidaan vaihtaa suun kautta 12 tunnin välein otettavaan 600 mg:n Xenleta-tablettiin	Laskimoon annettavan tai laskimoon annettavan ja suun kautta otettavan lääke muodon yhdistelmällä annettavan hoidon kokonaiskesto 7 on vuorokautta

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Iäkkäiden potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, mukaan lukien hemodialyysipotilaat (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Lefamuliinin turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole vahvistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta

Tabletit on nieltävä kokonaisina veden kanssa. Xenleta on otettava tyhjään mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys mille tahansa muulle pleuromutiliinien luokkaan kuuluvalla aineelle.

Keskivahvojen tai vahvojen CYP3A:n indusoiden (esimerkiksi efavirensi, fenytoiini, rifampisiini) tai vahvojen CYP3A:n estäjien (esimerkiksi klaritromysiini, itrakonatsoli, ritonaviiri) samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

QT-aikaa pidentävien CYP3A:n substraattien (esimerkiksi psykoosilääkkeet, erytromysiini, trisykliset masennuslääkkeet) samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

QT-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden, kuten luokan IA (esimerkiksi kinidiini, prokaiiniamidi) tai luokan III (esimerkiksi amiodaroni, sotaloli) rytmihäiriölääkkeiden, samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

Tiedossa oleva QT-ajan pidentyminen.

Elektrolyytitasapainon häiriöt, kuten hoitamaton hypokalemia.

Kliinisesti merkittävä bradykardia, epävakaa kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai aikaisemmat symptomaattiset kammioperäiset rytmihäiriöt.

Sensitiivisten CYP2C8:n substraattien (esimerkiksi repaglinidi) samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

QTc-ajan pidentyminen ja siihen liittyvien kliinisten tilojen mahdollisuus

Lefamuliinin ei-kliinisissä ja kliinisissä tutkimuksissa on havaittu muutoksia sydämen sähköfysiologiassa. Kliinisissä tutkimuksissa niiden potilaiden QTcF-ajan keskimääräinen muutos lähtötilanteesta päivään 3 ja 4 mennessä oli 11,4 millisekuntia. Lähtötilanteen jälkeen QTcF-ajan havaittiin pidentyneen 17,9 prosentilla potilaista >30 millisekuntia ja 1,7 prosentilla >60 millisekuntia,

ja pidentyminen oli yleisempää niillä potilailla, jotka olivat saaneet lefamuliinia laskimoon kuin niillä, jotka olivat saaneet lääkettä suun kautta.

Lefamuliinia on käytettävä varoen potilailla, joilla on dialyysihoitoa vaativa munuaisten vajaatoiminta, koska siihen liittyvät metaboliset häiriöt voivat johtaa QT-ajan pidentymiseen.

Lefamuliinia on käytettävä varoen potilailla, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea kirroosi, koska maksan vajaatoimintaan liittyvät metaboliset häiriöt voivat johtaa QT-ajan pidentymiseen.

Clostridioides (aikaisempi nimi *Clostridium*) *difficile* -bakteerin aiheuttama ripuli

C. difficile -bakteeriin liittyvää ripulia (CDAD) on ilmoitettu lefamuliinin käytön yhteydessä, ja se voi vaihdella vakavuudeltaan lievästä ripulista hengenvaaralliseen koliittiin. CDADin mahdollisuus on otettava huomioon kaikilla potilailla, joille ilmaantuu ripulia lefamuliinin antamisen aikana tai sen jälkeen (s. kohta 4.8). Tarkat esitiedot ovat tarpeen, koska CDADia on ilmoitettu esiintyvän vielä yli kahden kuukauden kuluttua bakteerilääkkeiden antamisesta.

Jos CDADia epäillään tai jos se on vahvistettu, käytettävä bakteerilääke, jota ei anneta *C. difficile* aiheuttaman infektion hoitoon, voi olla tarpeen lopettaa. Asianmukaisia tukihoitotoimia sekä *Clostridioides difficile* -bakteerin aiheuttaman infektion hoitoon tarkoitettujen lääkehoitojen antamista on syytä harkita.

Vastustuskykyiset mikro-organismit

Pitkäaikainen käyttö voi johtaa vastustuskykyisten organismien liikakasvuun, mikä voi edellyttää hoidon keskeyttämistä tai muita asianmukaisia toimenpiteitä.

Maksan transaminaaseihin kohdistuvat vaikutukset

Maksan transaminaasiarvojen (ALAT, ASAT) seuranta on suositeltavaa hoidon aikana etenkin niillä potilailla, joiden transaminaasiarvot ovat koholla jo hoitoa aloitettaessa (ks. kohta 4.8).

Maksan vajaatoiminta

Potilailla, joilla on keskivaikea (Child-Pughin luokka B) tai vaikea (Child-Pughin luokka C) maksan vajaatoiminta, lefamuliinin sitoutuminen proteiineihin on vähäisempää kuin terveillä potilailla tai potilailla, joilla on lievä (Child-Pughin luokka A) maksan vajaatoiminta. Keskivaikeasta tai vaikeasta maksan vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden hoito on aloitettava vasta hyötyjen ja riskien huolellisen arvioinnin jälkeen sitoutumattomaan lefamuliiniin liittyvien mahdollisten haittavaikutusten, myös QTCF-ajan pidentymisen, vuoksi. Potilaita on seurattava tiiviisti hoidon ajan.

Apuaineet

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on käytännössä natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Lefamuliinin samanaikainen käyttö sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa, on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset lefamuliiniin

Käyttö keskivahvojen ja vahvojen CYP3A:n/P-gp:n indusoijien kanssa

Lääkevalmisteet, jotka ovat keskivahvoja tai vahvoja CYP3A:n indusoijia (esimerkiksi rifampisiini, mäkikuisma [*Hypericum perforatum*], karbamatsepiini, fenytoiini, bosentaani, efavirensi, primidoni), voivat pienentää lefamuliinin pitoisuutta plasmassa merkittävästi, mikä voi johtaa siihen, että lefamuliinin hoitava vaikutus heikkenee. Näiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö lefamuliinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Käyttö vahvojen CYP3A:n/P-gp:n estäjien kanssa

Lääkevalmisteet, jotka ovat vahvoja CYP3A:n ja P-gp:n estäjiä (esimerkiksi klaritromysiini, diltiatseemi, itrakonatsoli, ketokonatsoli, nefatsodoni, posakonatsoli, ritonaviiria sisältävät lääkkeet, vorikonatsoli), voivat muuttaa lefamuliinin imeytymistä, jolloin lefamuliinin pitoisuus plasmassa suurenee. Näiden lääkevalmisteiden tai greippimehun samanaikainen käyttö lefamuliinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Lefamuliinin mahdollinen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Lefamuliini on keskivahva CYP3A:n estäjä, mutta sillä ei ole induktiopotentiaalia.

Suun kautta otettavan lefamuliinin samanaikainen käyttö CYP3A:n kautta metaboloituvien aineiden (niitä ovat esimerkiksi alpratsolaami, alfentaniili, ibrutinibi, lovastatiini, simvastatiini, triatsolaami, vardenafiili ja verapamiili) kanssa voi johtaa siihen, että näiden lääkevalmisteiden pitoisuudet plasmassa suurenevät. Ks. taulukko 2.

Lefamuliinin samanaikainen käyttö CYP2C8:n kautta metaboloituvien aineiden (esimerkiksi repaglinidin) kanssa voi johtaa siihen, että näiden lääkevalmisteiden pitoisuudet plasmassa suurenevät. Samanaikainen käyttö CYP2C8:n sensitiivisten substraattien kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3 ja taulukko 2).

Kliinisissä lääkkeiden välisissä yhteisvaikutustutkimuksissa ei havaittu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia, kun lefamuliinia annettiin yhdessä P-gp:n substraatti digoksiinin kanssa. Kliinisiä yhteisvaikutustutkimuksia lefamuliinin ja muiden transporttereiden substraattien kanssa ei ole tehty. In vitro -tutkimukset osoittivat, että lefamuliini toimii OATP1B1:n, OATP1B3:n, BCRP:n, OCT1:n ja MATE1:n transporttereiden estäjänä. Siksi suositellaan noudatettavan varovaisuutta, kun lefamuliinia annetaan samanaikaisesti näille transporttereille sensitiivisten substraattien kanssa, erityisesti kun substraattien terapeuttinen alue on kapea.

Taulukossa on yhteenveto lefamuliinin ja muiden samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden vaikutuksista, jotka on ilmoitettu pienimpien neliösummien keskiarvoina (90 %:n luottamusväli). Nuolen suunta ilmaisee muutoksen suuntaa altistumisen yhteydessä (C_{max} ja AUC); ↑ tarkoittaa yli 25 prosentin suurenemista, ↓ tarkoittaa yli 25 prosentin pienenemistä ja ↔ tarkoittaa, ettei muutosta ole tapahtunut (yhtä suuri kuin tai vähemmän kuin 25 prosentin pieneneminen tai suureneminen). Jäljempänä oleva taulukko ei ole kattava.

Taulukko 2: Suun kautta otettavan Xenletan yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja annossuositukset

Lääkevalmisteet jaoteltuina terapeuttisen alueen / mahdollisten yhteisvaikutusmekanismien mukaan	Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuteen	C_{max}	AUC	Kliiniset huomautukset
RYTMIHÄIRIÖLÄÄKKEET				
Digoksiini 0,5 mg:n kerta-annos (P-gp:n esto)	↔ Digoksiini	1,05 (0,88– 1,26)	1,11 (0,98– 1,27)	Annosta ei ole tarpeen muuttaa.
MASENNUSLÄÄKKEET				
Fluvoksamiini*	Ei tutkittu			Annosta ei ole tarpeen muuttaa.

Lääkevalmisteet jaoteltuina terapeuttisen alueen / mahdollisten yhteisvaikutusmekanismien mukaan	Vaikutus lääkevalmisteen pitoisuuteen	C_{max}	AUC	Kliiniset huomautukset
100 mg kahdesti vuorokaudessa (CYP3A:n lievä esto)	Oletus ↔ lefamuliini			
DIABETESLÄÄKKEET				
Metformiini 1 000 mg:n kerta-annos (Seuraavien esto: MATE, OCT1, OCT2)	Ei tutkittu			Varovaisuutta suositellaan. Samanaikainen käyttö lefamuliinin kanssa voi johtaa suureen metformiinille altistumiseen. Potilaita on seurattava.
Repaglinidi* 0,25 mg:n kerta-annos (Seuraavien esto: CYP3A4, CYP2C8)	Ei tutkittu Oletus: ↑repaglinidi			Samanaikainen käyttö lefamuliinin kanssa voi lisätä repaglinidille altistumista ja on siksi vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
SIENILÄÄKKEET				
Ketokonatsoli 200 mg kahdesti vuorokaudessa (CYP3A4:n vahva esto)	↑ Lefamuliini	1,58 (1,38-1,81)	2,65 (2,43-2,90)	Samanaikainen käyttö vahvojen CYP3A:n estäjien kanssa voi lisätä lefamuliinille altistumista ja on siksi vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Flukonatsoli* 400 mg päivänä 1 ja sen jälkeen 200 mg kerran vuorokaudessa (CYP3A:n lievä esto)	Ei tutkittu Oletus ↑ Lefamuliini			Samanaikainen käyttö sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa, on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
MYKOBAKTEERILÄÄKKEET				
Rifampisiini 600 mg kerran vuorokaudessa (CYP3A:n vahva indusointi)	↓ Lefamuliini	0,43 (0,37-0,50)	0,28 (0,25-0,31)	Samanaikainen käyttö vahvojen CYP3A:n indusojien kanssa voi heikentää lefamuliinin hoitavaa vaikutusta ja on siksi vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
ETINYLLIESTRADIOLIA SISÄLTÄVÄT VALMISTEET				
Etinyyliestradioli*(EE) 35 µg kerran vuorokaudessa	Ei tutkittu			Käytettävä varoen. (Ks. kohta 4.6).

Lääkevalmisteet jaoteltuina terapeuttisen alueen / mahdollisten yhteisvaikutusmekanismien mukaan	Vaikutus lääkevalmisteen pitoisuuteen	C_{max}	AUC	Kliiniset huomautukset
(CYP3A4:n esto)				
HIV-LÄÄKKEET				
Efavirentsi* 600 mg kerran vuorokaudessa (CYP3A4:n keskivahva esto)	Ei tutkittu Oletus ↓ Lefamuliini			Samanaikainen käyttö keskivahvojen CYP3A:n indusoijien kanssa voi heikentää lefamuliinin hoitavaa vaikutusta ja on siksi vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
BENTSODIATSEPIINI BZ1 -RESEPTORIN ANTAGONISTI				
Tsolpideemi* 10 mg:n kerta-annos (CYP3A4:n esto)	Ei tutkittu Oletus ↑ tsolpideemi			Mahdollisia haittavaikutuksia seurattava lefamuliinin samanaikaisen käytön yhteydessä. Harkittava tsolpideemin annoksen muuttamista [#] .
MAHAHAPON ERITYSTÄ ESTÄVÄT / MAHAHAPPOA NEUTRALOIVAT LÄÄKKEET				
Omepratsoli	Ei tutkittu Oletus: ↔ Lefamuliini			Annosta ei ole tarpeen muuttaa.
KASVIROHDOSVALMISTEET				
Mäkikuisma (CYP3A4:n vahva indusointi)	Ei tutkittu Oletus: ↓ Lefamuliini			Samanaikainen käyttö vahvojen CYP3A:n indusoijien kanssa voi heikentää lefamuliinin hoitavaa vaikutusta ja on siksi vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
HMG-CoA-REDUKTAASIN ESTÄJÄT				
rosuvastatiini 20 mg:n kerta-annos atorvastatiini, lovastatiini, pravastatiini (CYP3A:n, BCRP:n, OATP1:n esto)	Ei tutkittu			Käytettävä varoen.
RAUHOITAVAT LÄÄKKEET				
Midatsolaami 2 mg:n kerta-annos suun kautta (CYP3A4:n esto)	↔ Midatsolaami	2,03 (1,84-2,23)	3,07 (2,75- 3,43)	Varovaisuutta suositellaan käytettäessä samanaikaisesti suun kautta otettavan lefamuliinin kanssa. Harkittava midatsolaamin annoksen muuttamista [#] .

*In vitro -yhteisvaikutustutkimusten perusteella kehitettiin fysiologiaan perustuva farmakokineettinen malli, jota käytettiin ennusteen laatimisessa.

#Ks. kyseisen valmisteen valmisteyhteenveto.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Xenleta-hoidon aikana. Ehkäisytabletteja käyttävien naisten on käytettävä lisäehkäisyä estemenetelmää.

Raskaus

Tietoja lefamuliinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole.

Eläinkokeissa on havaittu kohtukuolemien ilmaantumisen lisääntyneen (ks. kohta 5.3).

Eläinkokeita ei ole tehty alkion ja sikiön kehitykseen kohdistuvien vaikutusten selvittämisen kannalta riittävästi (ks. kohta 5.3).

Xenletan käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö lefamuliini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Saatavissa olevat farmakokineettiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet lefamuliinin / sen metaboliittien erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3).

Vastasyntyneisiin/vauvoihin kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois.

Imetys on lopetettava Xenleta-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Lefamuliinin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

Lefamuliini ei heikentänyt rottien hedelmällisyyttä tai lisääntymiskykyä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Xenletalla ei ole vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät ilmoitetut haittavaikutukset ovat ripuli (7 %), pahoinvointi (4 %), oksentelu (2 %), maksaentsyymiarvojen suurentuminen (2 %), päänsärky (1 %), hypokalemia (1 %) ja unettomuus (1 %).

Maha-suolikanavaan kohdistuvat haittavaikutukset liittyivät enimmäkseen suun kautta otettavaan lefamuliinivalmisteeseen, ja hoito oli keskeytettävä niiden vuoksi <1 prosentilla potilaista.

Yleisin ilmoitettu vakava haittavaikutus on eteisvärinä (<1 %).

Taulukko haittavaikutuksista

Vaiheen 3 tutkimuksista (sekä laskimoon annettava että suun kautta otettava valmiste) saatujen yhdistettyjen tietojen perusteella lefamuliinista on ilmoitettu seuraavassa lueteltuja haittavaikutuksia. Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinluokkajärjestelmän ja yleisyysluokituksen mukaisesti. Haittavaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 3: Haittavaikutusten yleisyys elinluokkajärjestelmän mukaan kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella

Elinluokka	Yleinen	Melko harvinainen
Infektiot		<i>Clostridium difficile</i> -bakteerin aiheuttama koliitti Sammas Emättimen kandidiaasi
Veri ja imukudos		Anemia Trombosytopenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalemia	
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Ahdistuneisuus
Hermosto	Päänsärky	Huimaus Uneliaisuus
Sydän	Pidentynyt QT-aika EKG:ssä	Eteisvärinä Sydämentykytys
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Suun ja nielun kipu
Ruoansulatuselimistö	Ripuli Pahoinvointi Oksentelu	vatsakipu Ylävatsakipu Ummetus Dyspepsia Ylävatsavaivat Gastriitti Erosiivinen gastriitti
Maksa ja sappi	Alaniiniaminotransferaasiarvon suureneminen* Aspartaattiaminotransferaasiarvon suureneminen*	Suurentunut alkaalisen fosfaatin pitoisuus Suurentunut gammaglutamyylitransferaasipitoisuus
Munuaiset ja virtsatie		Virtsaumpi
Tutkimukset		Kreatiinifosfokinaasiarvon suureneminen

*Vaiheen 3 tutkimuksissa (yhdistetyt tiedot laskimoon annettavista ja suun kautta otettavista valmisteista) havaittiin lähtötilanteeseen nähden >3x ja >5x normaalin ylärajaa suurempia alaniiniaminotransferaasiarvoja 5 ja 2 prosentilla Xenletaa saaneista potilaista sekä 5 ja 1 prosentilla moksifloksasiinia saaneista potilaista. Lisäksi havaittiin lähtötilanteeseen nähden >3x ja >5x normaalin ylärajaa suurempia aspartaattiaminotransferaasiarvoja 4 ja 1 prosentilla Xenletaa saaneista potilaista sekä 2 ja 1 prosentilla moksifloksasiinia saaneista potilaista. Ne potilaat, joilla nämä arvot suurensivat, ei ollut oireita, ja heillä oli korjaantuvia kliinisiä laboratoriolöydöksiä, jotka saavuttivat huippunsa yleensä Xenleta-hoidon ensimmäisellä viikolla. Yksikään Xenletaa saaneista potilaista ei täyttänyt Hyn lain kriteerejä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) esitetyn kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suurimmat kliinisissä tutkimuksissa annetut kerta-annokset lefamuliinia olivat 750 mg suun kautta. Niitä annettiin terveille koehenkilöille, eikä annoksiin liittynyt minkäänlaisia vakavia haittavaikutuksia. QT-aika voi pidentyä, jos altistuminen lefamuliinille suurenee.

Lefamuliiniyliannostuksen hoito koostuu potilaan tarkkailusta ja yleisistä tukihoidotoimista. Hemodialyysi ei poista lefamuliinia systeemisestä verenkierrosta merkitsevästi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiseen käyttöön tarkoitetut bakteerilääkkeet, pleuromutiliinit, ATC-koodi: J01XX12.

Vaikutusmekanismi

Lefamuliini on pleuromutiliineihin kuuluva bakteerilääke. Se estää bakteerien proteiinisynteesiä vaikuttamalla peptidyyliitransferaasin keskuksen A- ja P-alueilla ribosomaalisten 50S-alayksiköiden 23S rRNA:n V-domeenin keskellä. Tämä estää tRNA:n oikean sijoittautumisen.

Resistenssi

Normaalisti herkkien lajien resistenssi lefamuliinille voi johtua esimerkiksi sellaisista mekanismeista, joihin liittyy se, että ABC-F-proteiinit, kuten vga (A, B, E) ja Cfr-metyylitransferaasi, suojaavat tai modifioivat ribosomaalista kohdetta. Se voi johtua myös ribosomaalisten proteiinien L3 ja L4 tai 23S rRNAN:n V-domeenin mutaatioista.

Cfr aiheuttaa yleensä ristiresistenssiä oksatsolidinonien, linkosamidien, fenikolien ja A-ryhmän streptogramiinien kanssa. ABC-F-proteiinit voivat aiheuttaa ristiresistenssiä linkosamidien ja A-ryhmän streptogramiinien kanssa.

Muille pleuromutiliiniinluokan bakteerilääkkeille resistentit organismit ovat yleensä ristiresistenttejä lefamuliinille.

Lefamuliinin aktiivisuuteen eivät vaikuta mekanismit, jotka aiheuttavat resistenssiä beetalaktaameille, makrolideille, kinoloneille, tetrasykliineille, folaattikierron estäjille, mupirosiinille ja glykopeptideille.

Luonnollista resistenssiä lefamuliineille esiintyy *Enterobacterales* (esim. *Klebsiella pneumoniae*) -bakteereilla ja ei-fermentoivilla gramnegatiivisilla aerobisilla bakteereilla (esim. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*).

Antibakteerinen aktiivisuus yhdessä muiden bakteerilääkkeiden kanssa

In vitro -tutkimuksissa ei todettu antagonistisia vaikutuksia lefamuliinin ja seuraavien lääkeaineiden välillä: amikasiini, atsitromysiini, atstreonaami, keftriaksoni, levofloksasiini, linetsolidi, meropenemi, penisilliini, tigesykliini, trimetopriimi/sulfametoksatsoli ja vankokysiini.

Herkkyytestauksen tulkintakriteerit

Suosittelut tulkintakriteerit Euroopan mikrobilääkkeiden herkkyytestaustoimikunnan (EUCAST) määrittämille pienintä bakteerinkasvua estävälle pitoisuuksille (MIC) ovat:

Organismi	Pienin bakteerin kasvun estävä pitoisuus (mg/l)	
	Herkkä (S ≤)	Resistentti (R >)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25

FK/FD-suhde

Lefamuliinin antimikrobinen aktiivisuus *S. pneumoniae*- ja *S. aureus* -bakteereita vastaan korreloi parhaiten vapaan lääkeaineen pitoisuus-aikakäyrän (24 h) alla olevan pinta-alan ja pienimmän bakteerin kasvua estävän pitoisuuden välillä (24 h:n AUC-/MIC-suhdeluku).

Kliininen teho spesifisiä patogeeneja vastaan

Kliinisissä tutkimuksissa teho on osoitettu lefamuliinille herkkien, kunkin käyttöaiheen kohdalla lueteltujen patogeeneiden osalta *in vitro*:

Sairaalan ulkopuolella hankittu keuhkokuume

- Grampositiiviset bakteerit:
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Staphylococcus aureus*
- Gramnegatiiviset bakteerit:
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Legionella pneumophila*
- Muut bakteerit:
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Chlamydia pneumoniae*

Kliinistä tehoa ei ole vahvistettu seuraavia, hyväksytyjen käyttöaiheiden kannalta merkityksellisiä patogeeneja vastaan, joskin *in vitro* -tutkimuksissa saatiin näyttöä siitä, että ne voivat olla herkkiä lefamuliinille, jos hankittuun resistenssiin liittyviä mekanismeja ei ole:

- Gramnegatiiviset bakteerit:
 - *Haemophilus parainfluenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto (EMA) on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Xenletan käytöstä yhdellä tai useammalla pediatrisella potilasryhmällä sairaalan ulkopuolella hankitun keuhkokuumeen hoidossa (ks. kohta 4.2, ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Tietoa kliinisistä tutkimuksista

Kahdessa vaiheen 3 tutkimuksen post hoc -alaryhmäanalyysissä potilailla, joilla oli sairaalan ulkopuolella hankittu keuhkokuume, hoidon jälkeen tehdyssä kontrollissa kliininen paraneminen oli vähäisempää lefamuliinilla hoidetuilla potilailla verrattuna moksifloksasiinilla hoidettuihin potilaisiin, kun paranemista tarkasteltiin *S. pneumoniae* -bakteerista saatujen positiivisten yskös- tai veriviljelmien tai virtsan antigeenitestien perusteella. Kun hoito aloitettiin laskimonsisäistä reittiä, lefamuliinia saaneista potilaista parani 28/36 [77,8 %; (95 % luottamusvälillä (CI) 60,8–89,9 %)] vs. moksifloksasiinia saaneet potilaat 26/31 [83,9 %; (95 % CI 66,3–94,6 %)]. Kun hoito aloitettiin suun kautta, potilaista parani 19/25 (76 %; 95 % CI 55,9–90,6 %) vs. 30/32 (93,8 %; 95 % CI 79,2–99,2 %).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettavan, välittömästi vapauttavan 600 mg:n tablettivalmisteen antamisen jälkeen lefamuliinin oraalinen biologinen hyötyosuus paaston yhteydessä oli 25,8 prosenttia. Altistuminen päivänä 1 (AUC_{0-12h}) vastasi altistumista 150 mg:lle lefamuliinia laskimoon annettuna.

Kun yksi 600 mg:n kerta-annos lefamuliinia (välittömästi vapauttava tabletti) otettiin samaan aikaan rasvaisen ja erittäin kaloripitoisen aamiaisen kanssa, absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli hieman pienempi (21,0 %).

Jakautuminen

Lefamuliini sitoutuu kohtalaisesti tai tehokkaasti plasman proteiineihin (hapan alfa-1-glykoproteiini > ihmisen seerumialbumiini); vaihteluväli on 88–97 prosenttia, kun pitoisuus on 1 µg/ml; 83–94 prosenttia, kun pitoisuus on 3 µg/ml ja 73–86 prosenttia, kun pitoisuus on 10 µg/ml (sen mukaan, millaisesta määrittämisestä on kyse). Tämä osoittaa, että saturoituvan ei-lineaarisen sitoutumisen vaihteluväli on 1–10 µg/ml. Jakautumistilavuus vakaassa tilassa (V_{ss}) on noin 2,5 l/kg. Nopea kudusjakautuminen osoitettiin iho- ja pehmytkudosten osalta käyttämällä mikrodialyysiä ja epiteeliä peittävän nesteen osalta ottamalla keuhkokuuhtelunäyte.

Biotransformaatio

Plasmassa 24–42 prosenttia lefamuliinista metaboloituu pääasiassa CYP3A:n kautta vaiheen 1 reaktioissa. Tästä syntyy enimmäkseen hydroksyloituja metaboliitteja, joissa ei ole antibakteerisia ominaisuuksia etenkin päämetaboliitissa, joka on BC-8041 (2R-hydroksi-lefamuliini). BC-8041 on plasmassa ainoa metaboliitti, jonka osuus kaikesta lääkeaineeseen liittyvästä materiaalista suun kautta annon jälkeen oli >10 prosenttia (13,6–17,3 %). Laskimoon antamisen jälkeen minkään metaboliitin osuus ei ollut enempää kuin 10 prosenttia (≤6,7 %).

Eliminaatio

Eliminaatio oli monivaiheinen, ja terminaalinen eliminaation puoliintumisaika $t_{1/2}$ oli 9–10 tuntia suun kautta otetun tai laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen. Lefamuliini eliminoitui pääasiassa muuta kuin munuaisten kautta. Laskimoon annetusta lefamuliiniannoksesta 9,6–14,1 prosenttia eliminoitui muuttumattomana lääkeaineena virtsaan. Laskimoinfuusion (150 mg) jälkeen kokonaispuhdistuma oli noin 20 l/h ja munuaispuhdistuma 1,6 l/h.

Erityispopulaatioryhmät

Lefamuliinin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja sukupuolen, etnisen taustan tai painon perusteella.

Iäkkäät potilaat

Potilailla, joilla oli sairaalan ulkopuolella hankittu keuhkokuume, todettiin trendi, jonka mukaan lefamuliinille altistuminen suureni iän myötä: vakaan tilan AUC₀₋₂₄-arvo oli noin 50 prosenttia suurempi potilailla, joiden ikä oli ≥85 vuotta, verrattuna potilaisiin, joiden ikä oli <65 vuotta.

Munuaisten vajaatoiminta

Tehtiin tutkimus, jossa verrattiin lefamuliinin farmakokinetiikkaa, kun sitä annettiin 150 mg laskimoon kahdeksalle potilaalle, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta, ja seitsemälle sopivalle verrokipotilaalle, jotka olivat terveitä. Lisäksi kahdeksalle potilaalle, jotka saivat dialyysihoitoa, annettiin 150 mg lefamuliinia laskimoon juuri ennen dialyysiä (on-dialysis) ja päivänä, jona dialyysiä ei tehty (off-dialysis). Lefamuliinin ja sen päämetaboliitin AUC- ja C_{max}-arvot sekä kokonaispuhdistuma olivat vertailukelpoiset vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla ja sopivilla terveillä tutkimuspotilailla sekä hemodialyysiä tarvitsevilla potilailla riippumatta siitä, annettiinko lefamuliinia dialyysin yhteydessä vai muulloin. Lefamuliini ja sen päämetaboliitti eivät dialysoidu. Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut lefamuliinin eliminaatioon.

Maksan vajaatoiminta

Tehtiin tutkimus, jossa verrattiin lefamuliinin farmakokinetiikkaa, kun sitä annettiin 150 mg laskimoon kahdeksalle potilaalle, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokka B), kahdeksalle potilaalle, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokka C), ja 11 sopivalle verrokipotilaalle, jotka olivat terveitä. Lefamuliinin ja sen päämetaboliitin kokonais-AUC-

arvossa, C_{max} -arvossa ja kokonaispuhdistumassa ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä muutoksia niiden potilaiden, joilla oli keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, ja sopivien terveiden verrokkipotilaiden välillä. Maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut lefamuliinin eliminaatioon merkittävästi. Plasman proteiineihin sitoutuminen väheni sen mukaan, mitä vaikeampi vajaatoiminta oli.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan annoksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten ei-kliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisillä.

Rotilla ei ollut sellaisia uroksen tai naaraan hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia, joiden olisi katsottu liittyvän lefamuliiniin. Lefamuliini/metaboliitit erittyvät imettävien rottien maitoon. Radioaktiivisuuden enimmäispitoisuudet plasmassa ja maidossa olivat 3,29 ja 10,7 µg ekvivalenttia/g, kun koe-eläimille oli annettu kerta-annos (30 mg/kg) radioleimattua lefamuliinia. Lefamuliini/metaboliitit kulkeutui tiineenä olevien rottien istukan läpi. Imevien rotanpoikasten plasmassa lefamuliinille altistuminen voitiin osoittaa vain yhdessä kolmesta lefamuliinia saaneiden emojen poikueesta kussakin keskisuuren ja suuren annoksen saaneessa ryhmässä syntymänjälkeisenä päivänä 4. Testattavaa ainetta ei ollut määritettävissä poikasten plasmassa syntymänjälkeisenä päivänä 20.

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu koe-eläimillä, jotka ovat saaneet hoitoannoksia vastaavia määriä lääkeainetta. Siksi haitoilla voi olla kliinistä merkitystä.

Tutkimuksessa, jossa tarkasteltiin rottien alkioiden ja sikiöiden kehitystä, kun lefamuliinia annettiin organogeneesin aikana (tiineysviikot 6–17), epämuodostuneita sikiöitä oli seuraavasti: kontrolliryhmässä 1, pienen annoksen ryhmässä 0, keskisuuren annoksen ryhmässä 2 ja suuren annoksen ryhmässä 1. Löydöksissä todettiin epämuodostumia (suulakihalkio, normaalia lyhyempi alaleuka, selkärangan ja kylkiluiden epämuodostumat ja niskan alueella oleva kysta) keskisuuren ja suuren annoksen ryhmässä, mutta on kyseenalaista, liittyvätkö ne annettuun lääkeaineeseen. Kaikissa tutkittavaa ainetta saaneissa ryhmissä havaittiin, että luunmuodostus monissa luuston osissa oli normaalia vähäisempää tai että sitä ei ollut tapahtunut lainkaan. Tämä voi viitata tutkittavan aineen aiheuttamaan kehitysviiveeseen, jota tapahtuu kaikilla arvioituilla annoksilla.

Tutkimuksessa, jossa tarkasteltiin kaniinien alkioiden ja sikiöiden kehitystä, kun lefamuliinia annettiin organogeneesin aikana (tiineysviikot 6–18), tulosten tulkintaa rajoitti se, että tutkittavaa ainetta saaneiden kaniinien kohduissa oli vain vähän eläviä sikiöitä. Muita suuren annoksen ryhmässä havaittuja löydöksiä olivat normaalia pienempi sikiöpaino ja se, että luunmuodostus luuston osissa oli normaalia vähäisempää tai sitä ei ollut tapahtunut lainkaan, mikä voi viitata kehitysviiveeseen.

Rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa tarkasteltiin pre- ja postnataalista kehitystä, elävinä syntyneiden poikasten määrää osoittava luku oli tavallista pienempi (87,4 %) suuren annoksen ryhmässä. Koska rottien alkioiden ja sikiöiden kehitystä tarkastelleesta tutkimuksesta ei saatu vastaavia löydöksiä samalla annostasolla, kuolleena syntyneiden poikasten katsottiin olevan tiineyden myöhäisvaiheeseen tai poikimiseen liittyvä vaikutus.

Näyttö, joka liittyy annosriippuvaan regeneratiiviseen anemiaan kummallakin lajilla, viittaa siihen, että lefamuliini saattaa olla hemolyttinen, kun sitä annetaan kliinisesti käytettävää infuusioliuoksen pitoisuutta suurempina pitoisuuksina. Tämä vaikutus ei tullut ilmi veren yhteensopivuutta koskevassa in vitro -arvioinnissa, jossa käytettiin ihmisen verta ja jossa lääkeaineen pitoisuus oli 0,6 mg/ml.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mannitoli (E421)
Povidoni (K30)
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Talkki
Kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

Polyvinyylialkoholi (osittain hydrolysoitu) (E1203)
Titaanidioksidi
Makrogoli/PEG
Talkki
Indigokarmiini-alumiinilakka (E132)

Tabletin painatus

Sellakka
Musta rautaoksidi (E172)
Propyleeniglykoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Yksi pakkaus sisältää: PVC-/PE-/PCTFE-/alumiiniläpipainopakkaus, jossa 10 kalvopäällysteistä tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1457/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xenleta 150 mg infuusiokonsentraatti ja liuotin, liuosta varten

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Yksi ampulli konsentraattia sisältää lefamuliiniasetaattia määrän, joka vastaa 150 mg:aa lefamuliinia, 15 ml:ssa fysiologista keittosuolaliuosta (0,9-prosenttinen natriumkloridi), joka laimennetaan lopulliseen pitoisuuteen 0,6 mg/ml.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 1,055 mg natriumia per annos, joka vastaa 52,75:tä prosenttia WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti ja liuotin, liuosta varten
Konsentraatti on väritön neste.
Liuotin on väritön neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Xenleta on tarkoitettu aikuispotilaiden sairaalan ulkopuolella hankitun keuhkokuumeen hoitoon, kun sen alkuvaiheen hoitoon yleensä suositeltavien bakteerilääkkeiden käyttämistä pidetään epätarkoituksenmukaisena tai kun ne eivät ole tehonneet (ks. kohta 5.1).

Käytössä on syytä ottaa huomioon bakteerilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä annetut viralliset ohjeet.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Xenletan suositeltu annostus on esitetty taulukossa 1.

Potilaita voidaan hoitaa laskimoon annettavalla lefamuliinilla heidän koko hoitonsa ajan sen mukaan, millainen heidän kliininen tilansa on. Jos potilaan hoito aloitetaan laskimoon annettavalla valmisteella, lääkemudoksi voidaan vaihtaa tabletit (ks. Xenleta 600 mg -tablettien valmisteyhteenveto), kun se on kliinisesti aiheenmukaista.

Taulukko 1: Xenletan annostus

Annostus	Hoidon kesto
Vain laskimoon annettava lefamuliini: 150 mg Xenletaa 12 tunnin välein 60 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon	7 vuorokautta
Laskimoon annettava lefamuliini, joka voidaan vaihtaa suun kautta otettavaan lefamuliiniin:	Laskimoon annettavan tai laskimoon

Annostus	Hoidon kesto
150 mg:n Xenleta-infuusio laskimoon 12 tunnin välein 60 minuutin ajan, joka voidaan vaihtaa suun kautta 12 tunnin välein otettavaan 600 mg:n Xenleta-tablettiin	annettavan ja suun kautta otettavan lääkemuodon yhdistelmällä annettavan hoidon kokonaiskesto 7 on vuorokautta

Erityispopulaatioryhmät

Iäkkäät potilaat

Iäkkäiden potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, mukaan lukien hemodialyysipotilaat (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Lefamuliinin turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole vahvistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Laskimoon.

Xenletaa annetaan 60 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon, ja infuusion tilavuus on 250 ml. Suositeltua infuusionopeutta ei tule ylittää.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys mille tahansa muulle pleuromutiliinien luokkaan kuuluvalla aineella.

Keskivahvojen tai vahvojen CYP3A:n indusoiden (esimerkiksi efavirentsi, fenytoiini, rifampisiini) samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

QT-aikaa pidentävien CYP3A:n substraattien (esimerkiksi psykoosilääkkeet, erytromysiini, trisykliset masennuslääkkeet) samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

QT-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden, kuten luokan IA (esimerkiksi kinidiini, prokaiiniamidi) tai luokan III (esimerkiksi amiodaroni, sotaloli) rytmihäiriölääkkeiden, samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

Tiedossa oleva QT-ajan pidentyminen.

Elektrolyyttitasapainon häiriöt, kuten hoitamaton hypokalemia.

Kliinisesti merkittävä bradykardia, epävakaa kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai aikaisemmat symptomaattiset kammioperäiset rytmihäiriöt.

Sensitiivisten CYP2C8:n substraattien (esimerkiksi repaglinidi) samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

QTc-ajan pidentyminen ja siihen liittyvien kliinisten tilojen mahdollisuus

Lefamuliinin ei-kliinisissä ja kliinisissä tutkimuksissa on havaittu muutoksia sydämen sähköfysiologiassa. Kliinisissä tutkimuksissa niiden potilaiden QTcF-ajan keskimääräinen muutos lähtötilanteesta päivään 3 ja 4 mennessä oli 11,4 millisekuntia. Lähtötilanteen jälkeen QTcF-ajan havaittiin pidentyneen 17,9 prosentilla potilaista >30 millisekuntia ja 1,7 prosentilla >60 millisekuntia, ja pidentyminen oli yleisempää niillä potilailla, jotka olivat saaneet lefamuliinia laskimoon kuin niillä, jotka olivat saaneet lääkettä suun kautta.

QT-ajan piteneminen voi kasvaa, jos lefamuliinin pitoisuus suurenee tai jos laskimoon annettavan valmisteen infuusionopeus lisääntyy. Sen vuoksi suositeltua annosta ja infuusionopeutta ei tule ylittää.

Lefamuliinia on käytettävä varoen potilailla, joilla on dialyysihoitoa vaativa munuaisten vajaatoiminta, koska siihen liittyvät metaboliset häiriöt voivat johtaa QT-ajan pidentymiseen.

Lefamuliinia on käytettävä varoen potilailla, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea kirroosi, koska maksan vajaatoimintaan liittyvät metaboliset häiriöt voivat johtaa QT-ajan pidentymiseen.

Clostridioides (aikaisempi nimi *Clostridium*) *difficile* -bakteerin aiheuttama ripuli

C. difficile -bakteeriin liittyvää ripulia (CDAD) on ilmoitettu lefamuliinin käytön yhteydessä, ja se voi vaihdella vakavuudeltaan lievästä ripulista hengenvaaralliseen koliittiin. CDADin mahdollisuus on otettava huomioon kaikilla potilailla, joille ilmaantuu ripulia lefamuliinin antamisen aikana tai sen jälkeen (s. kohta 4.8). Tarkat esitiedot ovat tarpeen, koska CDADia on ilmoitettu esiintyvän vielä yli kahden kuukauden kuluttua bakteerilääkkeiden antamisesta.

Jos CDADia epäillään tai jos se on vahvistettu, käytettävä bakteerilääke, jota ei anneta *C. difficile* aiheuttaman infektion hoitoon, voi olla tarpeen lopettaa. Asianmukaisia tukihoitotoimia sekä *Clostridioides difficile* -bakteerin aiheuttaman infektion hoitoon tarkoitetun lääkityksen antamista on syytä harkita.

Vastustuskykyiset mikro-organismit

Pitkäaikainen käyttö voi johtaa vastustuskykyisten organismien liikakasvuun, mikä voi edellyttää hoidon keskeyttämistä tai muita asianmukaisia toimenpiteitä.

Maksan transaminaaseihin kohdistuvat vaikutukset

Maksan transaminaasiarvojen (ALAT, ASAT) seuranta on suositeltavaa hoidon aikana etenkin niillä potilailla, joiden transaminaasiarvot ovat koholla jo hoitoa aloitettaessa (ks. kohta 4.8).

Maksan vajaatoiminta

Potilailla, joilla on keskivaikea (Child-Pughin luokka B) tai vaikea (Child-Pughin luokka C) maksan vajaatoiminta, lefamuliinin sitoutuminen proteiineihin on vähäisempää kuin terveillä potilailla tai potilailla, joilla on lievä (Child-Pughin luokka A) maksan vajaatoiminta. Keskivaikeasta tai vaikeasta maksan vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden hoito on aloitettava vasta hyötyjen ja riskien huolellisen arvioinnin jälkeen sitoutumattomaan lefamuliiniin liittyvien mahdollisten haittavaikutusten, myös QTcF-ajan pidentymisen, vuoksi. Potilaita on seurattava tiiviisti hoidon ajan.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 1,055 mg natriumia per annos, joka vastaa 52,75:tä prosenttia WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa, on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset lefamuliiniin

Käyttö keskivahvojen ja vahvojen CYP3A:n/P-gp:n indusoijien kanssa

Lääkevalmisteet, jotka ovat keskivahvoja tai vahvoja CYP3A:n indusoijia (esimerkiksi rifampisiini, mäkikuisma [*Hypericum perforatum*], karbamatsepiini, fenytoiini, bosentaani, efavirensi, primidoni), voivat pienentää lefamuliinin pitoisuutta plasmassa merkitsevästi, mikä voi johtaa siihen, että lefamuliinin hoitava vaikutus heikkenee. Näiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö lefamuliinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Lefamuliinin mahdollinen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Lefamuliinin samanaikainen käyttö sensitiivisten CYP2C8:n substraattien kanssa, kuten repaglinidin, kanssa voi johtaa siihen, että näiden lääkevalmisteiden pitoisuudet plasmassa suurenevät. CYP2C8:n sensitiivisten substraattien samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3 ja taulukko 2).

Kliinisissä lääkkeiden välisissä yhteisvaikutustutkimuksissa ei havaittu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia, kun lefamuliinia annettiin yhdessä P-gp:n substraatti digoksiinin kanssa. Kliinisiä yhteisvaikutustutkimuksia lefamuliinin ja muiden transporttereiden substraattien kanssa ei ole tehty. In vitro -tutkimukset osoittivat, että lefamuliini toimii OATP1B1:n, OATP1B3:n, BCRP:n, OCT2:n ja MATE1:n transporttereiden estäjänä. Siksi suositellaan noudatettavan varovaisuutta, kun lefamuliinia annetaan samanaikaisesti näille transporttereille sensitiivisten substraattien kanssa, erityisesti kun substraattien terapeuttinen alue on kapea.

Taulukossa on yhteenveto lefamuliinin ja muiden samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden vaikutuksista, jotka on ilmoitettu pienimpien neliösummien keskiarvoina (90 %:n luottamusväli). Nuolen suunta ilmaisee muutoksen suuntaa altistumisen yhteydessä (C_{max} ja AUC); ↑ tarkoittaa yli 25 prosentin suurenemista, ↓ tarkoittaa yli 25 prosentin pienenemistä ja ↔ tarkoittaa, ettei muutosta ole tapahtunut (yhtä suuri kuin tai vähemmän kuin 25 prosentin pieneneminen tai suureneminen). Alla oleva taulukko ei ole kaiken kattava.

Taulukko 2: Laskimoon annettavan Xenletan yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja annossuosituksukset

Lääkevalmisteet jaoteltuina terapeuttisen alueen / mahdollisten yhteisvaikutusmekanismien mukaan	Vaikutus lääkevalmisteiden pitoisuuteen	C_{max}	AUC	Kliiniset huomautukset
MASENNUSLÄÄKKEET				
Fluvoksamiini* 100 mg kahdesti vuorokaudessa (CYP3A:n lievä esto)	Ei tutkittu Oletus ↔ lefamuliini			Laskimoon annettavaa lefamuliinin annostusta ei tarvitse muuttaa.
DIABETESLÄÄKKEET				
Metformiini 1 000 mg:n kerta-annos	Ei tutkittu			Varovaisuutta suositellaan. Samanaikainen

Lääkevalmisteet jaoteltuina terapeuttisen alueen / mahdollisten yhteisvaikutusmekanismien mukaan	Vaikutus lääkevalmisteen pitoisuuteen	C_{max}	AUC	Kliiniset huomautukset
(Seuraavien esto: MATE, OCT1, OCT2)				käyttö lefamuliinin kanssa voi lisätä metformiinille altistumista. Potilaita on seurattava.
Repaglinidi* 0,25 mg:n kerta-annos (CYP3A4:n, CYP2C8:n esto)	Ei tutkittu Oletus ↑Repaglinidi			Samanaikainen käyttö lefamuliinin kanssa voi lisätä repaglinidille altistumista ja on siksi vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
SIENILÄÄKKEET				
Ketokonatsoli 200 mg kahdesti vuorokaudessa (CYP3A4:n vahva esto)	↑ Lefamuliini	1,06 (0,96–1,6)	1,26 (1,14–1,41)	Lefamuliinin annosta ei tarvitse muuttaa.
Flukonatsoli* 400 mg päivänä 1 ja sen jälkeen 200 mg kerran vuorokaudessa (CYP3A:n lievä esto)	Ei tutkittu Oletus ↔ lefamuliini			Samanaikainen käyttö sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa, on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
MYKOBAKTEERILÄÄKKEET				
Rifampisiini 600 mg kerran vuorokaudessa (CYP3A:n vahva indusointi)	↓ Lefamuliini	0,92 (0,87–0,97)	0,73 (0,70–0,76)	Samanaikainen käyttö vahvojen CYP3A:n indusoidijien kanssa voi heikentää lefamuliinin hoitavaa vaikutusta ja on siksi vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
ETINYLLIESTRADIOLIA SISÄLTÄVÄT VALMISTEET				
Etinyyliestradioli*(EE) 35 µg kerran vuorokaudessa (CYP3A4:n esto)	Ei tutkittu Oletus ↔ EE			Käytettävä varoen. (Ks. kohta 4.6).
HIV-LÄÄKKEET				
Efavirentsi* 600 mg kerran vuorokaudessa (CYP3A4:n keskivahva esto)	Ei tutkittu Oletus ↓ Lefamuliini			Samanaikainen käyttö keskivahvojen CYP3A:n indusoidijien kanssa voi heikentää lefamuliinin hoitavaa vaikutusta ja on siksi vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
BENTSODIATSEPIINI BZ1 -RESEPTORIN ANTAGONISTI				
Tsolpideemi* 10 mg:n kerta-annos	Ei tutkittu Oletus			Annosta ei ole tarpeen muuttaa.

Lääkevalmisteet jaoteltuina terapeuttisen alueen / mahdollisten yhteisvaikutusmekanismien mukaan	Vaikutus lääkevalmisteen pitoisuuteen	C _{max}	AUC	Kliiniset huomautukset
(CYP3A4:n esto)	↔ Tsolpideemi			
KASVIROHDOSVALMISTEET				
Mäkikuisma (CYP3A4:n vahva indusointi)	Ei tutkittu Oletus: ↓ Lefamuliini			Samanaikainen käyttö vahvojen CYP3A:n indusoidijien kanssa voi heikentää lefamuliinin hoitavaa vaikutusta ja on siksi vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
HMG-CoA-REDUKTAASIN ESTÄJÄT				
rosuvastatiini 20 mg:n kerta-annos atorvastatiini, lovastatiini, provastatiini (BCRP:n, OATP1:n esto)	Ei tutkittu			Käytettävä varoen.
RAUHOITTAVAT LÄÄKKEET				
Midatsolaami 2 mg:n kerta-annos suun kautta (CYP3A4:n esto)	↔ midatsolaami	1,03 (0,82–1,3)	1,17 (0,82–1,67)	Annosta ei tarvitse muuttaa, kun sitä annetaan samanaikaisesti laskimoon annettavan lefamuliinin kanssa.

**In vitro* -yhteisvaikutustutkimusten perusteella kehitettiin fysiologiaan perustuva farmakokineettinen malli, jota käytettiin ennusteen laatimisessa.

#Ks. kyseisen valmisteen valmisteyhteenveto.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Xenleta-hoidon aikana. Ehkäisytabletteja käyttävien naisten on käytettävä lisäehkäisyä estemenetelmää.

Raskaus

Tietoja lefamuliinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole.

Eläinkokeissa on havaittu kohtukuolemien ilmaantumisen lisääntyneen (ks. kohta 5.3).

Eläinkokeita ei ole tehty alkion ja sikiön kehitykseen kohdistuvien vaikutusten selvittämisen kannalta riittävästi (ks. kohta 5.3).

Xenletan käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö lefamuliini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Saatavissa olevat farmakokineettiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet lefamuliinin / sen metaboliittien erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3).

Vastasyntyneisiin/vauvoihin kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois.

Imetys on lopetettava Xenleta-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Lefamuliinin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Lefamuliini ei heikentänyt rottien hedelmällisyyttä tai lisääntymiskykyä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Xenletalla ei ole vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät ilmoitetut haittavaikutukset ovat antopaikan reaktiot (7 %), ripuli (7 %), pahoinvointi (4 %), oksentelu (2 %), maksaentsyymien kohonneet pitoisuudet (2 %), päänsärky (1 %), hypokalemia (1 %) ja unettomuus (1 %).

Antopaikan reaktiot liittyvät laskimoon annettavaan valmisteeseen, ja hoito oli keskeytettävä niiden vuoksi <1 prosentilla potilaista. Maha-suolikanavaan kohdistuvat haittavaikutukset liittyivät suun kautta otettavaan lefamuliinivalmisteeseen, ja hoito oli keskeytettävä niiden vuoksi <1 prosentilla potilaista.

Yleisin ilmoitettu vakava haittavaikutus on eteisvärinä (<1 %).

Taulukko haittavaikutuksista

Vaiheen 3 tutkimuksista (sekä laskimoon annettava että suun kautta otettava lääkekuoto) saatujen yhdistettyjen tietojen perusteella lefamuliinista on tunnistettu seuraavat haittavaikutukset. Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinluokkajärjestelmän ja yleisyyoluokituksen mukaisesti. Haittavaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 3: Haittavaikutusten yleisyys elinluokkajärjestelmän mukaan kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella

Elinluokka	Yleinen	Melko harvinainen
Infektiot		<i>Clostridium difficile</i> -bakteerin aiheuttama koliitti Sammas Emättimen kandidiaasi
Veri ja imukudos		Anemia Trombosytopenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalemia	
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Ahdistuneisuus
Hermosto	Päänsärky	Huimaus Uneliaisuus
Sydän	Pidentynyt QT-aika EKG:ssä	Eteisvärinä Sydämentykytys
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Suun ja nielun kipu

Ruoansulatuselimistö	Ripuli Pahoinvointi Oksentelu	Vatsakipu Ylävatsakipu Ummetus Dyspepsia Ylävatsavaivat Gastriitti Erosiivinen gastriitti
Maksa ja sappi	Alaniiniaminotransferaasiarvon suureneminen* Aspartaattiaminotransferaasiarvon suureneminen*	Suurentunut alkaalisen fosfataasin pitoisuus Suurentunut gammaglutamyyliitransferaasipitoisuus
Munuaiset ja virtsatie		Virtsauampi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Infuusiokohdan kipu Infuusiokohdan laskimotulehdus Infuusiokohdan punoitus	Infuusiokohdan mustelmat Kylmyyden tunne infuusiokohdassa
Tutkimukset		Kreatiinifosfokinaasiarvon suureneminen

*Vaiheen 3 tutkimuksissa (yhdistetyt tiedot laskimoon annettavista ja suun kautta otettavista lääkemuo-doista) havaittiin lähtötilanteeseen nähden >3x ja >5x normaalin ylärajaa suurempia alaniiniaminotransferaasiarvoja 5 ja 2 prosentilla Xenletaa saaneista potilaista sekä 5 ja 1 prosentilla moksifloksasiinia saaneista potilaista. Lisäksi havaittiin lähtötilanteeseen nähden >3x ja >5x normaalin ylärajaa suurempia aspartaattiaminotransferaasiarvoja 4 ja 1 prosentilla Xenletaa saaneista potilaista sekä 2 ja 1 prosentilla moksifloksasiinia saaneista potilaista. Ne potilaat, joilla nämä arvot suurentivat, ei ollut oireita, ja heillä oli korjaantuvia kliinisiä laboratoriolöydöksiä, jotka saavuttivat huippunsa yleensä Xenleta-hoidon ensimmäisellä viikolla. Yksikään Xenletaa saaneista potilaista ei täyttänyt Hyn lain kriteerejä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) esitetyn kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suurimmat kliinisissä tutkimuksissa laskimoon annetut lefamuliinin kerta-annokset olivat 400 mg. Niitä annettiin terveille koehenkilöille, eikä annoksiin liittynyt minkäänlaisia vakavia haittavaikutuksia. QT-aika voi pidentyä, jos lefamuliinille altistuminen suurenee. Lefamuliinin yliannostuksen hoito koostuu potilaan tarkkailusta ja yleisistä tukihoidotoimista. Hemodialyysi ei poista lefamuliinia systeemisestä verenkierrosta merkittävästi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiseen käyttöön tarkoitetut bakteerilääkkeet, pleuromutiliinit, ATC-koodi: J01XX12

Vaikutusmekanismi

Lefamuliini on pleuromutiliineihin kuuluva bakteerilääke. Se estää bakteerien proteiinisynteesiä vaikuttamalla peptidyyliitransferaasin keskuksen A- ja P-alueilla ribosomaalisten 50S-alayksiköiden 23S rRNA:n V-domeenin keskellä. Tämä estää tRNA:n oikean sijoittautumisen.

Lujuus

Normaalisti herkkien lajien resistenssi lefamuliinille voi johtua esimerkiksi sellaisista mekanismeista, joihin liittyy se, että ABC-F-proteiinit, kuten *vga* (A, B, E) ja Cfr-metyylitransferaasi, suojaavat tai modifioivat ribosomaalista kohdetta. Se voi johtua myös ribosomaalisten proteiinien L3 ja L4 tai 23S rRNAN:n V-domeenin mutaatioista.

Cfr aiheuttaa yleensä ristiresistenssiä oksatsolidinonien, linkosamidien, fenikolien ja A-ryhmän streptogramiinien kanssa. ABC-F-proteiinit voivat aiheuttaa ristiresistenssiä linkosamidien ja A-ryhmän streptogramiinien kanssa.

Muilla pleuromutiliiniiniluokan bakteerilääkkeille resistentit organismit ovat yleensä ristiresistenttejä lefamuliinille.

Lefamuliinin aktiivisuuteen eivät vaikuta mekanismit, jotka aiheuttavat resistenssiä beetalaktaameille, makrolideille, kinoloneille, tetrasykliineille, folaattikierron estäjille, mupirosiinille ja glykopeptideille.

Luonnollista resistenssiä lefamuliineille esiintyy *Enterobacterales* (esim. *Klebsiella pneumoniae*) -bakteereilla ja ei-fermentoivilla gramnegatiivisilla aerobisilla bakteereilla (esim. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*).

Antibakteerinen aktiivisuus yhdessä muiden bakteerilääkkeiden kanssa

In vitro -tutkimuksissa ei todettu antagonistisia vaikutuksia lefamuliinin ja seuraavien lääkeaineiden välillä: amikasiini, atsitromysiini, atstreonaami, keftiaksoni, levofloksasiini, linetsolidi, meropeneemi, penisilliini, tigesykliini, trimetopriimi/sulfametoksatsoli ja vankokysiini.

Herkkyydestauksen tulkintakriteerit

Suosittelut tulkintakriteerit Euroopan mikrobilääkkeiden herkkyydestaustoimikunnan (EUCAST) määrittämille pienimmille bakteerinkasvua estäville pitoisuuksille (MIC) ovat:

Organismi	Pienin bakteerin kasvun estävä pitoisuus (mg/l)	
	Herkkä (S ≤)	Resistentti (R >)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25

FK/FD-suhde

Lefamuliinin antimikrobinen aktiivisuus *S. pneumoniae*- ja *S. aureus* -bakteereita vastaan korreloi parhaiten vapaan lääkeaineen pitoisuus-aikakäyrän (24 h) alla olevan pinta-alan ja pienimmän bakteerin kasvua estävän pitoisuuden välillä (24 h:n AUC-/MIC-suhdeluku).

Kliininen teho spesifisiä patogeeneja vastaan

Kliinisissä tutkimuksissa teho on osoitettu lefamuliinille herkkien, kunkin käyttöaiheen kohdalla lueteltujen patogeeneiden osalta *in vitro*:

Sairaalan ulkopuolella hankittu keuhkokuume

- Grampositiiviset bakteerit:
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Staphylococcus aureus*
- Gramnegatiiviset bakteerit:
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Legionella pneumophila*

- Muut bakteerit:
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Chlamyphila pneumoniae*

Kliinistä tehoa ei ole vahvistettu seuraavia, hyväksytyjen käyttöaiheiden kannalta merkityksellisiä patogeeneja vastaan, joskin *in vitro* -tutkimuksissa saatiin näyttöä siitä, että ne voivat olla herkkiä lefamuliinille, jos hankittuun resistenssiin liittyviä mekanismeja ei ole:

- Gramnegatiiviset bakteerit:
 - *Haemophilus parainfluenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto (EMA) on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Xenletan käytöstä yhdellä tai useammalla pediatrisella potilasryhmällä sairaalan ulkopuolella hankitun keuhkokuumeen hoidossa (ks. kohta 4.2, ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Tietoa kliinisistä tutkimuksista

Kahdessa vaiheen 3 tutkimuksen post hoc -alaryhmäanalyysissa potilailla, joilla oli sairaalan ulkopuolella hankittu keuhkokuume, hoidon jälkeen tehdyssä kontrollissa kliininen paraneminen oli vähäisempää lefamuliinilla hoidetuilla potilailla verrattuna moksifloksasiinilla hoidettuihin potilaisiin, kun paranemista tarkasteltiin *S. pneumoniae* -bakteerista saatujen positiivisten yskös- tai veriviljelmien tai virtsan antigeenitestien perusteella. Kun hoito aloitettiin laskimonsisäistä reittiä, lefamuliinia saaneista potilaista parani 28/36 [77,8 %; (95 % luottamusvälillä (CI) 60,8–89,9 %)] vs. moksifloksasiinia saaneet potilaat 26/31 [83,9 %; (95 % CI 66,3–94,6 %)]. Kun hoito aloitettiin suun kautta, potilaista parani 19/25 (76 %; 95 % CI 55,9–90,6 %) vs. 30/32 (93,8 %; 95 % CI 79,2–99,2 %).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ei oleellinen.

Jakautuminen

Lefamuliini sitoutuu kohtalaisesti tai tehokkaasti plasman proteiineihin (hapan alfa-1-glykoproteiini > ihmisen seerumialbumiini); vaihteluväli on 88–97 prosenttia, kun pitoisuus on 1 µg/ml; 83–94 prosenttia, kun pitoisuus on 3 µg/ml ja 73–86 prosenttia, kun pitoisuus on 10 µg/ml (sen mukaan, millaisesta määräyksestä on kyse). Tämä osoittaa, että sitoutuminen on saturoituvaa ja ei-lineaarista. Jakautumistilavuus vakaassa tilassa (*V_{ss}*) on noin 2,5 l/kg. Nopea kudosjakautuminen osoitettiin iho- ja pehmytkudosten osalta käyttämällä mikrodialyysiä ja epiteeliä peittävän nesteen osalta ottamalla keuhkohuuhtelunäyte.

Biotransformaatio

Plasmassa 24–42 prosenttia lefamuliinista metaboloituu pääasiassa CYP3A:n kautta vaiheen 1 reaktioissa. Tästä syntyy enimmäkseen hydroksyloituja metaboliitteja, joissa ei ole antibakteerisia ominaisuuksia etenkin päämetaboliitissa, joka on BC-8041 (2R-hydroksi-lefamuliini). BC-8041 on plasmassa ainoa metaboliitti, jonka osuus kaikesta lääkeaineeseen liittyvästä materiaalista suun kautta annon jälkeen oli >10 prosenttia (13,6–17,3 %). Laskimoon antamisen jälkeen minkään metaboliitin osuus ei ollut enempää kuin 10 prosenttia (≤6,7 %).

Eliminaatio

Eliminaatio oli monivaiheinen, ja terminaalinen eliminaation puoliintumisaika $t_{1/2}$ oli 9–10 tuntia suun kautta otetun tai laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen. Lefamuliini eliminoitui pääasiassa muuten kuin munuaisten kautta. Laskimoon annetusta lefamuliiniannoksesta 9,6–14,1 prosenttia eliminoitui muuttumattomana lääkeaineena virtsaan. Laskimoinfuusion (150 mg) jälkeen kokonaispuhdistuma oli noin 20 l/h ja munuaispuhdistuma 1,6 l/h.

Erytispotilasryhmät

Lefamuliinin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja sukupuolen, etnisen taustan tai painon perusteella.

Iäkkäät potilaat

Potilailla, joilla oli sairaalan ulkopuolella hankittu keuhkokuume, todettiin trendi, jonka mukaan lefamuliinille altistuminen suureni iän myötä: vakaan tilan AUC_{0-24} -arvo oli noin 50 prosenttia suurempi potilailla, joiden ikä oli ≥ 85 vuotta, verrattuna potilaisiin, joiden ikä oli < 65 vuotta.

Munuaisten vajaatoiminta

Tehtiin tutkimus, jossa verrattiin lefamuliinin farmakokinetiikkaa, kun sitä annettiin 150 mg laskimoon kahdeksalle potilaalle, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta, ja seitsemälle sopivalle verrokkipotilaalle, jotka olivat terveitä. Lisäksi kahdeksalle potilaalle, jotka saivat dialyysihoitoa, annettiin 150 mg lefamuliinia laskimoon juuri ennen dialyysyä (on-dialysis) ja päivänä, jona dialyysyä ei tehty (off-dialysis). Lefamuliinin ja sen päämetaboliitin AUC- ja C_{max} -arvot sekä kokonaispuhdistuma olivat vertailukelpoiset vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla ja sopivilla terveillä tutkimuspotilailla sekä hemodialyysyä tarvitsevilla potilailla riippumatta siitä, annettiinko lefamuliinia dialyysin yhteydessä vai muulloin. Lefamuliini ja sen päämetaboliitti eivät dialysoituneet. Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut lefamuliinin eliminaatioon.

Maksan vajaatoiminta

Tehtiin tutkimus, jossa verrattiin lefamuliinin farmakokinetiikkaa, kun sitä annettiin 150 mg laskimoon kahdeksalle potilaalle, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokka B), kahdeksalle potilaalle, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokka C), ja 11 sopivalle verrokkipotilaalle, jotka olivat terveitä. Lefamuliinin ja sen päämetaboliitin kokonais-AUC-arvossa, C_{max} -arvossa ja kokonaispuhdistumassa ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä muutoksia niiden potilaiden, joilla oli keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, ja sopivien terveiden verrokkipotilaiden välillä. Maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut lefamuliinin eliminaatioon merkittävästi. Plasman proteiineihin sitoutuminen väheni sen mukaan, mitä vaikeampi vajaatoiminta oli.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan annoksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten ei-kliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisillä.

Rotilla ei ollut sellaisia uroksen tai naaraan hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia, joiden olisi katsottu liittyvän lefamuliiniin. Lefamuliini/metaboliitit erittyvät imettävien rottien maitoon. Radioaktiivisuuden enimmäispitoisuudet plasmassa ja maidossa olivat 3,29 ja 10,7 μg ekvivalenttia/g, kun koe-eläimille oli annettu kerta-annos (30 mg/kg) radioleimattua lefamuliinia. Lefamuliini/metaboliitit kulkeutui tiineenä olevien rottien istukan läpi. Imevien rotanpoikasten plasmassa lefamuliinille altistuminen voitiin osoittaa vain yhdessä kolmesta lefamuliinia saaneiden emojen poikueesta kussakin keskisuuren ja suuren annoksen saaneessa ryhmässä syntymänjälkeisenä päivänä 4. Testattavaa ainetta ei ollut määritettävissä poikasten plasmassa syntymänjälkeisenä päivänä 20.

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu koe-eläimillä, jotka ovat saaneet hoitoannoksia vastaavia määriä lääkeainetta. Siksi haitoilla voi olla kliinistä merkitystä.

Tutkimuksessa, jossa tarkasteltiin rottien alkioiden ja sikiöiden kehitystä, kun lefamuliinia annettiin organogeneesin aikana (tiineysviikot 6–17), epämuodostuneita sikiöitä oli seuraavasti: kontrolliryhmässä 1, pienen annoksen ryhmässä 0, keskisuuren annoksen ryhmässä 2 ja suuren annoksen ryhmässä 1. Löydöksissä todettiin epämuodostumia (suulakihalkio, normaalia lyhyempi alaleuka, selkärangan ja kylkiluiden epämuodostumat ja niskan alueella oleva kysta) keskisuuren ja suuren annoksen ryhmissä, mutta on kyseenalaista, liittyvätkö ne annettuun lääkeaineeseen. Kaikissa tutkittavaa ainetta saaneissa ryhmissä havaittiin, että luunmuodostus monissa luuston osissa oli normaalia vähäisempää tai että sitä ei ollut tapahtunut lainkaan. Tämä voi viitata tutkittavan aineen aiheuttamaan kehitysviiveeseen, jota tapahtuu kaikilla arvioituilla annoksilla.

Tutkimuksessa, jossa tarkasteltiin kaniinien alkioiden ja sikiöiden kehitystä, kun lefamuliinia annettiin organogeneesin aikana (tiineysviikot 6–18), tulosten tulkintaa rajoitti se, että tutkittavaa ainetta saaneiden kaniinien kohduissa oli vain vähän eläviä sikiöitä. Muita suuren annoksen ryhmässä havaittuja löydöksiä olivat normaalia pienempi sikiöpaino ja se, että luunmuodostus luuston osissa oli normaalia vähäisempää tai sitä ei ollut tapahtunut lainkaan, mikä voi viitata kehitysviiveeseen.

Rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa tarkasteltiin pre- ja postnataalista kehitystä, elävinä syntyneiden poikasten määrää osoittava luku oli tavallista pienempi (87,4 %) suuren annoksen ryhmässä. Koska rottien alkioiden ja sikiöiden kehitystä tarkastelleesta tutkimuksesta ei saatu vastaavia löydöksiä samalla annostasolla, kuolleena syntyneiden poikasten katsottiin olevan tiineyden myöhäisvaiheeseen tai poikimiseen liittyvä vaikutus.

Näyttö, joka liittyy annosriippuaiseen regeneratiiviseen anemiaan kummallakin lajilla, viittaa siihen, että lefamuliini saattaa olla hemolyyttinen, kun sitä annetaan kliinisesti käytettävää infuusioliuoksen pitoisuutta 10 kertaa suurempana pitoisuutena. Tämä vaikutus ei tullut ilmi veren yhteensopivuutta koskevassa *in vitro* -arvioinnissa, jossa käytettiin ihmisen verta ja jossa lääkeaineen pitoisuus oli 0,6 mg/ml.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Konsentraatti

Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Liuotin

Sitruunahappo
Natriumsitraatti
Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa toisten lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

Laimentamisen jälkeen

Laimennetun liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen käyttöaikainen stabiliteetti on osoitettu 24 tunnin ajalta huoneenlämmössä ja 48 tunnin ajalta 2–8 °C:n lämpötilassa. Mikrobiologiselta kannalta

valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eikä valmiste yleensä saa olla enempää kuin 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei laimennusta ole tehty valvotuissa ja hyväksytysti aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Konsentraatti

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä.

Liuotin

Säilytä alle 25 °C:ssa. Ei saa jäätyä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Yksi pakkaus sisältää:

Tyyppin I lasi, suljettu tulpalla (klooributylikumi) ja repäisysinillä; 2 ampullia, joissa kummassakin on 15 ml konsentraattia.

Polypropeenista (PP) valmistetut infuusiopussit; 2 pussia, joissa 250 ml liuotinta.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yleiset varotoimet

Jokainen ampulli ja infuusiopussi on kertakäyttöinen.

Liuoksen valmistamisessa ja antamisessa on noudatettava tavanomaisia aseptisiä tekniikoita.

Laimennus- ja infuusio-ohjeet

Xenleta-konsentraatti on laitettava liuotinpussiin, joka sisältää 250 ml liuosta (sitraatilla (10 mmol) puskuroitu suolaliuos) ja sekoitettava liuokseksi, joka annetaan infuusiona.

1. Vedä 15 ml Xenletaa aseptisesti konsentraattiampullista.
2. Siirrä konsentraatti liuotinpussiin, joka sisältää 250 ml injektiota varten tarkoitettua liuosta (sitraatilla (10 mmol) puskuroitu 0,9-prosenttinen natriumkloridi-injektioneste).
3. Hävitä konsentraattiampullista mahdollisesti käyttämättä jäävä määrä. Konsentraattiampulli ja liuotinliuoksen sisältävä pussi ovat kertakäyttöisiä.
4. Laimennetun liuoksen tulee olla kirkasta ja väritöntä. Parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa, jos se on liuoksen ja säiliön kannalta mahdollista.
5. Anna laskimoinfuusiona, joka kestää 60 minuuttia, joko suorana infuusiona tai Y-liittimellisen laskimoinfuusiolinjan kautta, joka potilaalla voi jo olla käytössä. Vältä antamasta laskimoinfuusiota nopeasti tai boluksena.
6. Anna vain laskimoinfuusiona.

Käyttökuntoon saatetun Xenletan yhteensopivuutta laskimoon annettavien lääkevalmisteiden, lisäaineiden tai muiden aineiden kuin 0,9-prosenttista natriumkloridia sisältävän, sitraatilla (10 mmol) puskuroidun laskimoinfuusioliuoksen ja 0,9-prosenttista natriumkloridia sisältävän laskimoinfuusioliuoksen kanssa ei ole varmistettu. Jos saman infuusiolinjan kautta annetaan myös muita lääkevalmisteita kuin Xenletaa, linja on huuhdeltava joka kerta ennen Xenletan antamista ja sen jälkeen 0,9-prosenttista natriumkloridia sisältävällä infuusioliuoksella.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1457/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Lääke on reseptivalmiste (ks. liite I: valmisteyhteenveto, kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tämän valmisteen ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa muuttaa hyöty-riskiprofiilia merkittävästi, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xenleta 600 mg, kalvopäällysteiset tabletit
lefamuliini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää lefamuliiniasetaattia määrän, joka vastaa 600 mg:aa lefamuliinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

10 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1457/002

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Xenleta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xenleta 600 mg, kalvopäällysteiset tabletit
lefamuliini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Nabriva Therapeutics

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAKETIN ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xenleta 150 mg infuusiokonsentraatti ja liuotin, liuosta varten
lefamuliini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi konsentraattiampulli sisältää lefamuliiniasetaattia määrän, joka vastaa 150 mg:aa lefamuliinia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Konsentraatti:
Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Liuotinpussi:
Natriumkloridi
Natriumsitraatti
Sitruunahappo
Injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti ja liuotin, liuosta varten
2 ampullia lefamuliinikonsentraattia
2 liuotinpussia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon laimennuksen jälkeen.
Kertakäyttöinen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1457/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**AMPULLIN PAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xenleta 150 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
lefamuliini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ampulli sisältää lefamuliiniasetaattia määrän, joka vastaa 150 mg:aa lefamuliinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2 ampullia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon laimennuksen jälkeen.
Kertakäyttöinen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1457/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

IV-laimennusliuoksen pakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Liutin Xenleta-valmistetta varten
Liutin infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, natriumsitraatti ja sitruunahappo injektioneesteisiin käytettävässä vedessä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Liutin infuusionestettä varten, liuos
2 kpl 250 ml:n pussia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.
Vain kertakäyttöön.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C:ssa.
Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Nabriva Therapeutics Ireland DAC
Alexandra House, Office 225/227

The Sweepstakes, Ballsbridge
Dublin 4, D04 C7H2
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1457/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KONSENTRAATTIAMPULLI (15 ml)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xenleta 150 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
lefamuliini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ampulli sisältää lefamuliiniasetaattia määrän, joka vastaa 150 mg:aa lefamuliinia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumkloridia ja injektionesteisiin käytettävää vettä

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Steriili konsentraatti
15 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon laimennuksen jälkeen.
Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1457/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Liutinta sisältävän infuusiopussin etiketti****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Liutin Xenleta-valmistetta varten
i.v.

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Yksi pussi sisältää natriumkloridia, natriumsitraattia ja sitruunahappoa injektioneiteisiin käytettävässä vedessä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Liutin infuusionestettä varten, liuos
250 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.
Vain kertakäyttöön.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C:ssa.
Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Nabriva Therapeutics Ireland DAC

Alexandra House, Ballsbridge
D04 C7H2, Dublin, Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1457/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE:

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Xenleta 600 mg, kalvopäällysteiset tabletit lefamuliini

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle, eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Xenleta on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Xenletaa
3. Miten Xenletaa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Xenletan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Xenleta on ja mihin sitä käytetään

Xenleta on antibioottilääke, jonka vaikuttava aine on lefamuliini. Se kuuluu ns. pleuromutiliinien lääkeryhmään.

Lefamuliini vaikuttaa tappamalla tiettyjä bakteereja, jotka aiheuttavat infektioita.

Xenletaa annetaan aikuisille, joilla on keuhkojen bakteeri-infektio eli keuhkokuume, kun muita siihen käytettäviä lääkkeitä ei pidetä sopivina.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Xenletaa

Älä käytä Xenletaa,

- jos olet **allerginen lefamuliinille** tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet **allerginen muille pleuromutiliinien ryhmän lääkkeille**
- jos **käytät tiettyjä lääkkeitä**, joilla voi olla yhteisvaikutuksia Xenletan kanssa. Tämä johtuu siitä, että jotkin lääkkeet saattavat estää Xenletaa vaikuttamasta tai aiheuttaa haittavaikutuksia samanaikaisessa käytössä. Katso esimerkkejä jäljempänä kohdasta **Muut lääkevalmisteet ja Xenleta**.
- Jos **käytät lääkkeitä**, jotka voivat aiheuttaa EKG:ssä nähtäviä muutoksia sydämen sähköisessä toiminnassa (ks. jäljempänä kohta **Muut lääkevalmisteet ja Xenleta**). Tämä johtuu siitä, että lefamuliini voi aiheuttaa QT-ajan piteneminen -nimisen tilan (epänormaali sähköinen toiminta, joka vaikuttaa sydämen rytmiin).
- jos sinulla on veren **suolatasapainon häiriö** (etenkin veren alhainen kaliumpitoisuus)
- jos sinulla on tai on ollut **epäsäännöllinen sydämen rytmi** tai **poikkeava tulos EKG:ssä (QT-ajan piteneminen)**
- jos sinulla on **erittäin hidas syke** (bradykardia)

- jos sydämesi ei toimi tarpeeksi hyvin (sydämen vajaatoiminta)

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkikihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Xenletaa,

- jos sinulla on dialyysihoitoa vaativa **munuaisten vajaatoiminta**
- jos sinulla on kirroosi (**vakava maksasairaus**).

Jos jokin edellä mainituista seikoista koskee sinua, tai jos olet epävarma, keskustele lääkärin kanssa, ennen kuin otat Xenletaa.

Jos sinulle kehittyy vaikea ripuli Xenleta-tablettien ottamisen aikana tai sen jälkeen, kerro siitä lääkärille, koska voit joutua keskeyttämään lääkkeen ottamisen, tai voit joutua ottamaan toista lääkettä ripulin hoitamiseksi. Antibiootit voivat aiheuttaa tiettyjen bakteerien liikakasvua suolistossa, mikä voi vaurioittaa suolta ja aiheuttaa vaikeaa ripulia.

Jos ihosi muuttuu kellertäväksi (keltatauti) tai jos silmiesi valkuaiset muuttuvat keltaiseksi (kovakalvon keltaisuus), kerro siitä lääkärille, koska voit joutua keskeyttämään Xenletan tai muiden lääkkeiden käyttämisen.

Muut infektiot

On pieni mahdollisuus siitä, että voit saada Xenleta-hoidon aikana tai sen jälkeen toisen infektion, jonka aiheuttavat eri bakteerit. Lääkäri tarkkailee sinua huolellisesti mahdollisten uusien infektioiden varalta ja määrää sinulle tarvittaessa toisenlaisen hoidon.

Lapset ja nuoret

Xenletaa **ei suositella** käytettäväksi lapsilla eikä alle 18-vuotiailla nuorilla.

Muut lääkevalmisteet ja Xenleta

Kerro lääkärille tai apteekkikihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, sillä jotkin niistä voivat vaikuttaa Xenletaan tai Xenleta voi vaikuttaa niihin. Alla olevissa luetteloissa on vain joitakin esimerkkejä lääkkeistä, joita on lefamuliinin käytön yhteydessä vältettävä tai käytettävä varovaisuutta noudattaen. Jos lefamuliini ei sovi sinulle, saat lääkäriltä ohjeita.

Lefamuliinin kanssa ei saa käyttää mitään seuraavista lääkkeistä:

- karbamatsepiini, fenytoiini, primidoni (epilepsia)
- efavirentsi, ritonaviiri (HIV)
- mäkikuisma; kasvirohdosvalmiste (masennus tai alakulo)
- bosentaani diltiatseemi, amiodaroni, sotaloli, kinidiini, prokaiiniamidi (angiina, korkea verenpaine tai rytmihäiriöt)
- rifampisiini, klaritromysiini, erytromysiini (bakteeri-infektiot)
- flukonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli (sieni-infektiot)
- ketokonatsoli (Cushingin tauti)
- repaglinidi (diabetes)
- nefatsodoni, amitriptyliini tai pimotsidi (masennus tai muut mielisairaudet)

Lääkäri saattaa joutua muuttamaan joidenkin lääkkeiden annostusta lefamuliinihoidon aikana.

Tällaisia lääkevalmisteita ovat

- alpratsolaami, midatsolaami, triatsolaami tai muut ns. bentsodiatsepiinit (ahdistuneisuus)
- alfentaniili (opioideihin kuuluva kipulääke)
- vardenafiili (erektiohäiriöt)
- ibrutinibi (tietyt syövät)
- lovastatiini, rosuvastatiini tai simvastatiini (kolesterolipitoisuuden alentamiseen)
- * metformiini (diabetes)
- * tsolpideemi (unettomuus)
- * etinyyliestradioli (käytetään ehkäisytabletteissa)

* verapamiili (korkea verenpaine)

Xenleta ruuan ja juoman kanssa

Xenleta on otettava tyhjään mahaan vähintään tunti ennen ateriala tai kaksi tuntia aterian jälkeen. Tämä johtuu siitä, että ruoka ja jotkin juomat voivat muuttaa lääkkeiden vaikutustapaa.

Xenleta-hoidon aikana ei saa syödä greippiä eikä juoda greippimehua, koska niillä voi olla yhteisvaikutuksia Xenletan kanssa ja ne voivat lisätä haittavaikutuksia.

Raskaus, imetys

Älä ota Xenletaa, jos olet raskaana tai jos imetät. Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Xenleta ei vaikuta ajokykyyn eikä kykyyn käyttää koneita.

Xenleta sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) tablettia kohden eli se on käytännössä natriumiton.

3. Miten Xenletaa otetaan

Ota lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on yksi 600 mg:n Xenleta-tabletti 12 tunnin välein viiden vuorokauden ajan. Tabletit on nieltävä kokonaisina veden kanssa.

Xenleta-tabletteja on mahdollista ottaa myös silloin, kun hoidon alussa on käytetty laskimoon annettavia Xenleta-infuusioita. Se, kuinka monta vuorokautta Xenleta-tabletteja on tuolloin otettava, riippuu siitä, kuinka monta vuorokautta lääkevalmistetta on annettu laskimoon.

Lääkäri kertoo, miten pitkään sinun pitää ottaa Xenletaa. On tärkeää, että käytät koko lääkekuurin.

Jos otat enemmän Xenletaa kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa liian monta tablettia, ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

Jos unohtat ottaa Xenletaa

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin. Jatka lääkekuuria ottamalla seuraava annos normaaliin aikaan.

Jos lopetat Xenletan käytön

Ota kaikki tabletit, jotka lääkärin määräämä lääkekuuri sisältää, vaikka alkaisit tuntea olosi paremmaksi ennen kuin olet ottanut kaikki tabletit. Jos lakkaat ottamasta tabletteja liian aikaisin, infektio voi uusiutua, tai tilasi voi muuttua pahemmaksi.

Jotkin bakteerit voivat nimittäin pysyä elossa ja tulla vastustuskykyisiksi antibiooteille, jos et ota kaikkia lääkekuuriin sisältyviä tabletteja tai jos et ota tabletteja oikeaan aikaan. Tämä voi johtaa siihen, että infektio uusiutuu, tai siihen, etteivät antibiootit enää tehoa, jos infektio uusiutuu.

Jos sinulle kehittyy jokin haittavaikutus, josta olet huolissasi, kerro siitä heti lääkärille, jotta saat toimintaohjeet ennen seuraavan annoksen ottamista.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Yleinen: saattaa aiheutua enintään 1 potilaalle 10:stä

- veren pieni kaliumpitoisuus (hypokalemia), joka voi aiheuttaa lihasten heikkoutta tai nykimistä tai rytmihäiriöitä
- nukkumisvaikeudet (unettomuus)
- päänsärky
- sydämen rytmin muutokset (näkyvät sydänfilmissä, jolla seurataan sydämen sähköistä toimintaa)
- ripuli
- pahoinvointi tai oksentelu
- veren tiettyjen maksaentsyymien (transaminaasien) pitoisuuden suureneminen

Melko harvinaiset (saattaa aiheutua enintään 1 potilaalle 100:sta)

- suolistotulehdus, joka aiheuttaa ripulia (koliittia) *Clostridioides difficile* (entinen nimi *Clostridium difficile*) -nimisestä bakteerista johtuvan infektion vuoksi
- kurkun ja suun (hiiva)sieni-infektio (sammias tai Candida-infektio)
- emättimen ja ulkosyntyneiden (hiiva)sieni-infektio (sammias tai Candida-infektio)
- veren punasolujen vähyys (anemia), joka voi aiheuttaa kalpeutta, heikkoutta tai hengenahdistusta
- verihiutaleiden vähyys (verihiutaleet ovat veren hyytymistä edistäviä verisoluja), jolloin verenvuodon tai mustelmien saamisen riski suurenee
- ahdistuneisuus
- huimaus
- väsymys tai uneliaisuus
- epäsäännöllinen syke tai rytmi tai sydämentykytys
- nenän takaosan ja kurkun kipu
- mahakipu sekä vatsan tai mahan alueen kipu
- ummetus
- ruoansulatushäiriöt, mahan liikahappoisuus (närvästys) tai mahan limakalvon tulehdus (gastriitti)
- veren maksaentsyymiarvojen (gammaglutamyyli transferaasi ja alkalinen fosfataasi) suureneminen
- veren lihasentsyymiarvon (kreatiinifosfokinaasi) suureneminen
- virtsaamisvaikeudet tai vaikeus tyhjentää rakko kunnolla (virtsaumpi)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) esitetyn kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Xenletan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Xenleta sisältää

- Vaikuttava aine on lefamuliini. Yksi tabletti sisältää lefamuliiniasetaattia määrän, joka vastaa 600 mg:aa lefamuliinia.
- Muut aineosat ovat kolloidinen piidioksidi (E551), kroskarmelloosinatrium (E468), magnesiumstearaatti (E572), mannitoli (E421), mikrokiteinen selluloosa (E460), povidoni K30, talkki (E553b).
- Kalvopäällyste: musta rautaoksidi (E172), indigokarmiinilakka (E132), makrogoli, polyvinyylialkoholi (E1203), propyleeniglykoli, sellakka (E904), talkki, titaanidioksidi (E171).

Xenletan kuvaus ja pakkauksen sisältö

Xenleta 600 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat sinisiä, soikeita kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toiselle puolelle on painettu musta teksti ”LEF 600”.

Kalvopäällysteisiä Xenleta-tabletteja on saatavana 10 tabletin läpipainopakkauksissa.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Xenleta 150 mg infuusiokonsentraatti ja liuotin, liuosta varten lefamuliini

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin saat tätä lääkettä, sillä se sisältää tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Xenleta on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Xenletaa
3. Miten Xenletaa annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Xenletan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Xenleta on ja mihin sitä käytetään

Xenleta on antibiootti, jonka vaikuttava aine on lefamuliini. Se kuuluu ns. pleuromutiliinien lääkeryhmään.

Lefamuliini vaikuttaa tappamalla tiettyjä bakteereja, jotka aiheuttavat infektioita.

Xenletaa annetaan aikuisille, joilla on keuhkojen bakteeri-infektio eli keuhkokuume, kun muita siihen käytettäviä lääkkeitä ei pidetä sopivina.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Xenletaa

Sinulle ei saa antaa Xenletaa,

- jos olet **allerginen lefamuliinille** tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet allerginen muille pleuromutiliinien ryhmän lääkkeille
- jos **käytät tiettyjä lääkkeitä**, joilla voi olla yhteisvaikutuksia Xenletan kanssa. Tämä johtuu siitä, että jotkin lääkkeet saattavat estää Xenletaa vaikuttamasta tai johtaa haittavaikutuksiin samanaikaisessa käytössä. Katso esimerkkejä jäljempänä kohdasta **Muut lääkevalmisteet ja Xenleta**.
- jos **käytät lääkkeitä**, jotka voivat aiheuttaa EKG:ssä nähtäviä muutoksia sydämen sähköisessä toiminnassa (ks. jäljempänä kohta **Muut lääkevalmisteet ja Xenleta**). Tämä johtuu siitä, että lefamuliini voi aiheuttaa QT-ajan piteneminen -nimisen tilan (epänormaali sähköinen toiminta, joka vaikuttaa sydämen rytmiin).
- jos sinulla on veren **suolatasapainon häiriö** (etenkin veren alhainen kaliumpitoisuus)
- jos sinulla on tai on ollut **epäsäännöllinen sydämen rytmi tai poikkeava tulos EKG:ssä, ns. QT-ajan piteneminen**
- jos sinulla on **erittäin hidas syke** (bradykardia)
- jos **sydämesi ei toimi tarpeeksi hyvin** (sydämen vajaatoiminta)

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Xenletaa,

- jos sinulla on dialyysihoitoa vaativa **munuaisten vajaatoiminta**
- jos sinulla on kirroosi (vakava **maksasairaus**).

Jos jokin edellä mainituista seikoista koskee sinua, tai jos olet epävarma, keskustele lääkärin kanssa, ennen Xenletan antamista.

Jos sinulle kehittyy vaikea ripuli Xenleta-hoidon aikana tai sen jälkeen, kerro siitä lääkärille välittömästi, sillä hoitosi voidaan joutua keskeyttämään. Antibiootit voivat aiheuttaa tiettyjen bakteerien liikakasvua suolistossa, mikä voi vaurioittaa suolta ja aiheuttaa vaikeaa ripulia.

Jos ihosi muuttuu kellertäväksi (keltatauti) tai jos silmiesi valkuaiset muuttuvat keltaiseksi (kovakalvon keltaisuus), kerro siitä lääkärille, koska voit joutua keskeyttämään Xenletan tai muiden lääkkeiden käyttämisen.

Muut infektiot

On pieni mahdollisuus, että voit saada Xenleta-hoidon aikana tai sen jälkeen toisen, eri bakteerien aiheuttaman infektion. Lääkäri tarkkailee sinua huolellisesti mahdollisten uusien infektioiden varalta ja määrää sinulle tarvittaessa toisenlaisen hoidon.

Lapset ja nuoret

Xenletaa **ei suositella** käytettäväksi lapsilla eikä alle 18-vuotiailla nuorilla.

Muut lääkevalmisteet ja Xenleta

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, sillä jotkin niistä voivat vaikuttaa Xenletaan tai Xenleta voi vaikuttaa niihin. Alla olevissa luetteloissa on vain joitakin esimerkkejä lääkkeistä, joita on lefamuliinin käytön yhteydessä vältettävä tai käytettävä varovaisuutta noudattaen. Jos lefamuliini ei sovi sinulle, saat lääkäriltä ohjeita.

Lefamuliinin kanssa ei saa käyttää mitään seuraavista lääkkeistä:

- karbamatsepiini, fenytoiini, primidoni (epilepsia)
- efavirensi (HIV)
- mäkikuisma; kasvirohdosvalmiste (masennus tai alakulo)
- bosentaani, diltiatseemi, amiodaroni, sotaloli, kinidiini, prokaiiniamidi (anginaan, korkeaan verenpaineeseen ja sydämen rytmihäiriöihin)
- rifampisiini, klaritromysiini, erytromysiini (bakteeri-infektiot)
- flukonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli (sieni-infektiot)
- ketokonatsoli (Cushingin tauti)
- repaglinidi (diabetes)
- nefatsodoni, amitriptyliini tai pimotsidi (masennus tai muut mielisairaudet)

Lääkäri saattaa joutua muuttamaan joidenkin lääkkeiden annostusta lefamuliinihoidon aikana.

Tällaisia lääkevalmisteita ovat

- * lovastatiini, rosuvastatiini tai simvastatiini (kolesterolipitoisuuden alentamiseen)
- * metformiini (diabetes)
- * etinyyliestradioli (käytetään ehkäisytableteissa)

Raskaus, imetys

Sinulle ei saa antaa Xenletaa, jos olet raskaana tai jos imetät. Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai hoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Xenleta ei vaikuta ajokykyyn eikä kykyyn käyttää koneita.

Xenleta sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 1,055 mg natriumia (ruokasuolan pääaineosa) kussakin annosyksikössä. Tämä vastaa 53:aa prosenttia aikuisen suositellusta natriumin päivittäisestä enimmäissaannista.

3. Miten Xenletaa annetaan

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle Xenletan.

Aikuisten suositusannos on 150 mg 12 tunnin välein. Se annetaan tunnin kestäväenä tiputuksena suoraan laskimoon (suonensisäisesti).

Hoitojakso kestää yleensä seitsemän vuorokautta tai kauemminkin, jos lääkäri katsoo sen tarpeelliseksi.

Lääkäri voi päättää, että tiputuksena laskimoon annettava Xenleta vaihdetaan tabletteihin 7 vuorokautta kestäväen hoidon (tiputuksena ja tabletteina) viemiseksi päätökseen.

Jos sinulle on annettu enemmän Xenletaa kuin pitäisi

Xenletaa antaa lääkäri tai sairaanhoitaja sairaalassa. Siksi on epätodennäköistä, että saisit sitä liikaa. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle välittömästi, jos epäilet, että sinulle on annettu liikaa Xenletaa.

Jos Xenleta-annos jää väliin

Xenletaa antaa lääkäri tai sairaanhoitaja sairaalassa. Siksi annoksen jääminen väliin on epätodennäköistä. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos epäilet annoksen jääneen väliin.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Yleinen: saattaa aiheutua enintään 1 potilaalle 10:stä

- veren alhainen kaliumpitoisuus (hypokalemia), joka voi aiheuttaa lihasten heikkoutta tai nykimistä tai rytmihäiriöitä
- nukkumisvaikeudet (unettomuus)
- päänsärky
- ripuli
- pahoinvointi tai oksentelu
- veren tiettyjen maksaentsyymien (transaminaasien) pitoisuuden suureneminen
- injektiokohdan punoitus, turvotus tai kipu
- muutos sydämen rytmissä (näkyä sydänfilmillä, jolla seurataan sydämen sähköistä toimintaa)

Melko harvinaiset (saattaa aiheutua enintään 1 potilaalle 100:sta)

- suolistotulehdus, joka aiheuttaa ripulia *Clostridioides difficile* (entinen nimi *Clostridium difficile*) -nimisestä bakteerista johtuvan infektion vuoksi
- kurkun ja suun (hiiva)sieni-infektio (sammias tai Candida-infektio)
- emättimen ja ulkosynnyttimien (hiiva)sieni-infektio (sammias tai Candida-infektio)
- veren punasolujen vähyys (anemia), joka voi aiheuttaa kalpeutta, heikkoutta tai hengenahdistusta
- verihiutaleiden vähyys (verihiutaleet ovat veren hyytymistä edistäviä verisoluja), jolloin verenvuodon tai mustelmien saamisen riski suurenee
- ahdistuneisuus
- huimaus
- väsymys tai uneliaisuus
- epäsäännöllinen sykintä tai rytmi tai sydämentykytys
- nenän takaosan ja kurkun kipu
- mahakipu sekä vatsan tai mahan alueen kipu
- ummetus
- ruoansulatushäiriöt, mahan liikkahapaisuus (näristys) tai mahan limakalvon tulehdus (gastriitti)
- veren maksaentsyymiarvojen (gammaglutamyyli-transferaasi ja alkalinen fosfataasi) suureneminen

- veren lihasentsyymiaron (kreatiinifosfokinaasi) suureneminen
- virtsaamisvaikeudet tai vaikeus tyhjentää rakko kunnolla (virtsaumpi)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) esitetyn kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Xenletan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ampullin etiketissä ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Konsentraatti: Säilytä jääkaapissa (2–8°C). Ei saa jäätyä.

Liuotin: Säilytä alle 25°C:ssa. Ei saa jäätyä.

Laimennuksen jälkeen:

Laimennetun liuoksen stabiliteetti on osoitettu 24 tunnin ajalta huoneenlämmössä ja 48 tunnin ajalta 2–8°C:n lämpötilassa. Käytetään välittömästi laimentamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eikä valmiste yleensä saa olla enempää kuin 24 tuntia 2–8°C:ssa, ellei laimennusta ole tehty valvotuissa ja hyväksytysti aseptisissä olosuhteissa.

Laimennetun liuoksen tulee olla kirkasta ja väritöntä, eikä sitä saa käyttää, jos se sisältää hiukkasia tai jos liuos on samea.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Xenleta sisältää

- Vaikuttava aine on lefamuliini. Yksi ampulli sisältää lefamuliiniasetaattia määrän, joka vastaa 150 mg:aa lefamuliinia.
- Muut valmistusaineet ovat sitruunahappo (E330), natriumsitraattidihydraatti (E331), natriumkloridi ja injektionesteissä käytettävä vesi.

Xenletan kuvaus ja pakkauksen sisältö

Xenleta on infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Konsentraatti on kirkas väritön liuos lasiampullissa, joka on suljettu kumitulpalla ja repäisysinetillä.

Liuotin on kirkas väritön liuos polypropeenista valmistetussa infuusiopussissa.

Xenletaa toimitetaan pakkauksessa, joka sisältää kaksi ampullia konsentraattia ja kaksi infuusiopussia, jotka sisältävät liuotinta.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

<Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:>

Ohjeet laimennukseen, joka on tehtävä ennen lääkkeen antamista

Parenteraaliset (laskimoon annettavat) lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Vain liuoksia, jotka ovat kirkkaita ja värittömiä ja joissa ei ole näkyviä hiukkasia, saa laimentaa.

Xenletan käyttökuntoon saattaminen

Yleiset varotoimet

Jokainen ampulli ja infuusiopussi on kertakäyttöinen.
Liuoksen valmistamisessa ja antamisessa on noudatettava tavanomaisia aseptisiä tekniikoita.

Laimennus- ja infuusio-ohjeet

Xenleta-konsentraatti on laitettava liuotinpussiin, joka sisältää 250 ml liuosta (sitraatilla (10 mmol) puskuroitu suolaliuos) ja sekoitettava liuokseksi, joka annetaan infuusiona.

1. Vedä 15 ml Xenletaa aseptisesti konsentraattiampullista.
2. Siirrä konsentraatti liuotinpussiin, joka sisältää 250 ml injektiota varten tarkoitettua liuosta (sitraatilla (10 mmol) puskuroitu 0,9-prosenttinen natriumkloridi).
3. Hävitä konsentraattiampullista mahdollisesti käyttämättä jäävä määrä. Konsentraattiampulli ja liuotinliuoksen sisältävä pussi ovat kertakäyttöisiä.
4. Laimennetun liuoksen tulee olla kirkasta ja värittöntä. Parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa, jos se on liuoksen ja säiliön kannalta mahdollista.
5. Anna laskimoinfuusiona, joka kestää 60 minuuttia, joko suorana infuusiona tai Y-liittimellisen laskimoinfuusiolinjan kautta, joka potilaalla voi jo olla käytössä. Vältä antamasta laskimoinfuusiota nopeasti tai boluksena.
6. Annetaan vain laskimoinfuusiona.

Käyttökuntoon saatetun Xenletan yhteensopivuutta laskimoon annettavien lääkevalmisteiden, lisäaineiden tai muiden aineiden kuin 0,9-prosenttista natriumkloridia sisältävän, sitraatilla (10 mmol) puskuroidun laskimoinfuusioliuoksen tai 0,9-prosenttista natriumkloridia sisältävän laskimoinfuusioliuoksen kanssa ei ole varmistettu. Jos saman infuusiolinjan kautta annetaan Xenletan lisäksi myös muita lääkevalmisteita, linja on huuhdeltava joka kerta ennen Xenletan antamista ja sen jälkeen 0,9-prosenttista natriumkloridia sisältävällä infuusioliuoksella.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.