

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xenleta 600 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder lefamulinacetat tilsvarende 600 mg lefamulin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Blå, oval, filmdrasjert tablett med "LEF 600" påtrykt i sort på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Xenleta er indisert for behandling av samfunnservvert lungebetennelse (CAP) hos voksne når det vurderes uegnet å bruke antibakterielle midler som vanligvis anbefales for initiell behandling av CAP eller når slike er mislykket (se pkt. 5.1).

Det bør tas hensyn til offisiell veiledning om riktig bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dosering av Xenleta-tabletter er beskrevet i Tabell 1.

Pasienter kan gjennomgående behandles med oralt lefamulin avhengig av deres kliniske tilstand.

Pasienter som starter opp med intravenøs behandling (se preparatomtalen for Xenleta-konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning), kan bytte til orale tabletter når dette er klinisk indisert.

Tabell 1: Dosering av Xenleta

Dosering	Varighet av behandlingen
Kun oralt lefamulin: 600 mg Xenleta-tablett oralt hver 12. time	5 dager
Intravenøst lefamulin med mulighet for bytte til oralt lefamulin: 150 mg Xenleta hver 12. time som intravenøs infusjon med mulighet for bytte til 600 mg Xenleta-tablett oralt hver 12. time	7 dagers behandling totalt via intravenøs eller kombinert intravenøs eller oral administrasjonsvei

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, inkludert pasienter som får hemodialyse (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av lefamulin hos barn og ungdom under 18 års alder er ennå ikke fastslått. Ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Tablettene skal svelges hele med vann. Xenleta bør tas på tom mage.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet i pkt. 6.1.

Overfølsomhet overfor andre preparater i pleuromotulin-klassen.

Samtidig administrasjon med moderate eller sterke induserere av CYP3A (f.eks. efavirenz, fenytoin, rifampicin) eller med sterke hemmere av CYP3A (f.eks. klaritromycin, itraconazol, ritonavir) (se pkt. 4.5).

Samtidig administrasjon med CYP3A-substrater (f.eks. antipsykotika, erytromycin, trisykliske antidepressiva) som forlenger QT-intervallet (se pkt. 4.5).

Samtidig administrasjon med legemidler som forlenger QT-intervallet, som antiarytmiske legemidler i klasse IA (f.eks. kinidin, prokainamid) eller Klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol) (se pkt. 4.5).

Kjent QT-forlengelse.

Elektrolyttforstyrrelser, spesielt ukorrigert hypokalemi.

Klinisk relevant bradykardi, ustabil hjertesvikt eller historikk med symptomatisk ventrikulær arytmi.

Samtidig administrasjon med sensitive CYP2C8-substrater (f.eks. repaglinid) (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forlengelse av QTc-intervallet og potensielle tilstander relatert til QTc-intervallforlengelse

Endringer i hjertets elektrofysiologi er observert i prekliniske og kliniske studier med lefamulin. I kliniske utprøvinger hos pasienter med samfunnservvert lungebetennelse var den gjennomsnittlige endringen i QTcF fra baseline til Dag 3 til 4 på 11,4 msek. Økninger i QTcF etter baseline på > 30 msek og > 60 msek ble sett hos henholdsvis 17,9 % og 1,7 % av pasientene, og var hyppigere etter intravenøs lefamulinadministrasjon sammenlignet med oral administrasjon.

Lefamulin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nyresvikt som har behov for dialyse, fordi metabolske forstyrrelser som assosieres med nyresvikt kan føre til QT-forlengelse.

Lefamulin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med mild, moderat eller alvorlig cirrhose, fordi metabolske forstyrrelser assosiert med nedsatt leverfunksjon kan føre til QT-forlengelse.

Clostridioides (tidligere kjent som *Clostridium*) *difficile*-assosiert diaré

C. difficile-assosiert diaré (CDAD) har vært rapportert med lefamulin og kan variere i alvorlighetsgrad fra mild diaré til fatal kolitt. CDAD må vurderes hos alle pasienter som får diaré i løpet av behandling med eller etter avslutning av administrasjon med lefamulin (se pkt. 4.8). Nøye medisinsk historikk er nødvendig siden CDAD er rapportert og forekomme over to måneder etter administrasjon av antibakterielle legemidler.

Hvis CDAD mistenkes eller er bekreftet, vil pågående antibakteriell behandling som ikke er rettet mot *C. difficile* eventuelt måtte seponeres. Passende støttebehandlingstiltak sammen med administrasjon av den spesifikke behandlingen mot *Clostridioides difficile* bør vurderes.

Ikke-følsomme mikroorganismer

Forlenget bruk kan føre til overvekst av ikke-følsomme organismer som kan kreve avbrytelse av behandlingen eller andre egnede tiltak.

Effekter på levertransaminaser

Monitorering av levertransaminaser (ALAT, ASAT) anbefales under behandlingen, særlig hos pasienter med forhøyede transaminaser ved baseline (se pkt.4.8).

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med moderat (Child-Pugh-klasse B) eller alvorlig (Child-Pugh-klasse C) nedsatt leverfunksjon har redusert lefamulin proteinbinding sammenlignet med friske personer eller personer med mild (Child-Pugh Klasse A) nedsatt leverfunksjon. Behandling bør bare initieres hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon etter en nøye nytte/risiko-vurdering, på grunn av mulige bivirkningsreaksjoner forbundet med høyere konsentrasjon av fritt lefamulin, inkludert forlengelse av QTcF-intervallet. Pasientene bør monitoreres nøye under behandlingen.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Samtidig administrasjon av lefamulin og andre legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Farmakokinetiske interaksjoner

Effekter av andre legemidler på lefamulin

Bruk med moderate og sterke CYP3A/P-gp-induserere

Legemidler som er moderate eller sterke induserere av CYP3A (f.eks. rifampicin, Johannesurt [*Hypericum perforatum*], karbamazepin, fenytoin, bosentan, efavirenz, primidon) vil kunne senke plasmakonsentrasjonen av lefamulin betydelig og kan føre til redusert behandlingseffekt av lefamulin. Samtidig administrasjon av slike legemidler og lefamulin er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Bruk sammen med sterke hemmere av CYP3A/P-gp

Legemidler som er sterke hemmere av CYP3A og P-gp (f.eks. klaritromycin, diltiazem, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, posakonazol, ritonavir-inneholdende regimer, vorikonazol) kan endre absorpsjonen av lefamulin og derfor øke plasmakonsentrasjonen av lefamulin. Samtidig administrasjon av slike legemidler eller grapefruit-juice og lefamulin er kontraindisert (se pkt.4.3).

Potensiale for lefamulin for påvirkning av andre legemidler.

Lefamulin er en moderat CYP3A-hemmer men har intet induksjonspotensiale.

Samtidig administrasjon av oralt lefamulin og midler som metaboliseres ved hjelp av CYP3A, som f.eks. alprazolam, alfentanil, ibrutinib, lovastatin, simvastatin, triazolam, vardenafil og verapamil kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene. Se Tabell 2.

Samtidig administrasjon av lefamulin og midler som metaboliseres ved hjelp av CYP2C8 (f.eks. repaglinid), kan føre til økt plasmakonsentrasjon av disse legemidlene. Samtidig administrasjon med sensitive substrater av CYP2C8 er kontraindisert (se pkt. 4.3 og Tabell 2).

I en klinisk studie av legemiddel-legemiddel-interaksjoner ble det ikke observert noen klinisk relevante interaksjoner da lefamulin ble administrert samtidig med P-gp-substratet digoksin. Det har ikke blitt gjennomført kliniske studier av legemiddelinteraksjon med lefamulin og substrater av andre transportører. In vitro-studier har antydnet at lefamulin virker som hemmer av OATP1B1-, OATP1B3-, BCRP-, OCT1 og MATE1-transportører. Derfor anbefales varsomhet ved samtidig administrasjon av lefamulin og sensitive substrater av disse transportørene, særlig for substratene med et smalt terapeutisk vindu.

Tabell 2 gir et sammendrag av virkningene på plasmakonsentrasjonen av lefamulin og på samtidig administrasjon av legemidler uttrykt som “least-square mean”-ratioer (90 % konfidensintervall). Pilens retning angir retningen for endring i eksponering (C_{max} og AUC), hvor ↑ angir en økning på mer enn 25 %, ↓ angir en reduksjon på mer enn 25 %, og ↔ angir at det ikke er noen endring (lik eller mindre enn 25 % økning eller reduksjon). Tabellen nedenfor omfatter ikke alt.

Tabell 2: Interaksjoner og doseanbefalinger for oral Xenleta sammen med andre legemidler

Legemiddel etter terapeutisk område/mulig interaksjonsmekanisme	Virkning på nivåer av legemidler	C_{max}	AUC	Kliniske kommentarer
ANTIARRYTHMIKA				
Digoxin 0,5 mg enkeltdose (Hemming av P-gp)	— Digoxin	1,05 (0,88-1,26)	1,11 (0,98-1,27)	Ikke nødvendig med dosejustering.
ANTIDEPRESSIVA				
Fluvoksamin* 100 mg to ganger om dagen (Mild hemming av CYP3A)	Ikke undersøkt Forventet ↔ Lefamulin			Ikke nødvendig med dosejustering.
ANTIDIABETIKA				
Metformin 1000 mg enkeltdose (Hemming av MATE, OCT1, OCT2)	Ikke undersøkt			Varsomhet anbefales. Samtidig administrasjon med lefamulin kan føre til høyere eksponering av metformin. Pasientene bør overvåkes.
Repaglinid* 0,25 mg enkeltdose (Hemming av	Ikke undersøkt Forventet ↑ Repaglinid			Samtidig administrasjon med lefamulin kan føre til høyere eksponering med repaglinid og er

Legemiddel etter terapeutisk område/mulig interaksjonsmekanisme	Virkning på nivåer av legemidler	C _{max}	AUC	Kliniske kommentarer
CYP3A4, CYP2C8)				kontraindisert (se pkt. 4.3).
ANTIMYKOTISKE MIDLER				
Ketokonazol 200 mg to ganger om dagen (Sterk hemming av CYP3A4)	↑ Lefamulin	1,58 (1,38-1,81)	2,65 (2,43-2,90)	Samtidig administrasjon med sterke hemmere av CYP3A som ketokonazol kan føre til økt eksponering for lefamulin og er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Flukonazol* 400 mg dag 1 + 200 mg en gang om dagen (Moderat hemming av CYP3A)	Ikke undersøkt Forventet ↑ Lefamulin			Samtidig administrasjon av legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet er kontraindisert (se pkt. 4.3).
ANTIMYKOBACTERIELLE MIDLER				
Rifampicin 600 mg en gang om dagen (Sterk induksjon av CYP3A)	↓ Lefamulin	0,43 (0,37-0,50)	0,28 (0,25-0,31)	Samtidig administrasjon av sterke induserere av CYP3A kan føre til redusert terapeutisk effekt av lefamulin og er kontraindisert (se pkt. 4.3)
ETINYL-ØSTRADIOL-INNEHOLDENDE LEGEMIDLER				
Etinyl østradiol*(EE) 35 µg en gang om dagen (Hemming av CYP3A4)	Ikke undersøkt			Brukes med varsomhet (se pkt. 4.6).
ANTIVIRALE HIV-MIDLER				
Efavirenz * 600 mg en gang om dagen (Moderat induksjon av CYP3A4)	Ikke undersøkt Forventet ↓ Lefamulin			Samtidig administrasjon med moderate CYP3A-induserere kan føre til redusert terapeutisk effekt for lefamulin og er kontraindisert (se pkt. 4.3).
BENZODIAZEPIN BZ1-RESEPTORANTAGONIST				
Zolpidem* 10 mg enkeltdose (Hemming av CYP3A4)	Ikke undersøkt Forventet ↑ Zolpidem			Overvåkes med hensyn på bivirkninger under samtidig administrasjon med lefamulin. Dosejustering bør vurderes for zolpidem [#] .
MAGESYRESUPPRESSORER/NØYTRALISATORER				
Omeprazol	Ikke undersøkt Forventet ↔ Lefamulin			Ikke nødvendig med dosejustering.
URTEPREPARATER				
Johannesurt (Sterk induksjon av CYP3A4)	Ikke undersøkt Forventet ↓ Lefamulin			Samtidig administrasjon av sterke induserere av CYP3A kan føre til redusert terapeutisk effekt av lefamulin og er kontraindisert (se pkt. 4.3)
HMG-COA-REDUKTASEHEMMERE				
Rosuvastatin* 20 mg enkeltdose	Ikke undersøkt			Brukes med varsomhet

Legemiddel etter terapeutisk område/mulig interaksjonsmekanisme	Virkning på nivåer av legemidler	C _{max}	AUC	Kliniske kommentarer
Atorvastatin, Lovastatin, Pravastatin (Hemming av CYP3A, BCRP, OATP1)				
BEDØVENDE MIDLER				
Midazolam 2 mg oral enkeltdose (Hemming av CYP3A4)	— Midazolam	2,03 (1,84-2,23)	3,07 (2,75-3,43)	Varsomhet anbefales ved samtidig administrasjon med oralt lefamulin. Dosejustering av midazolam* bør vurderes.

*På grunnlag av *in vitro* interaksjonsstudier ble det utviklet en fysiologisk basert farmakokinetikkmodell til bruk ved prediksjon.

#Se den aktuelle preparatomtalen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner bør benytte effektiv prevensjon under behandling med Xenleta. Kvinner som tar orale prevensjonsmidler bør benytte et barriereprevensjonsmiddel i tillegg.

Graviditet

Det foreligger ikke data fra bruk av lefamulin hos gravide kvinner.

Dyrestudier har vist økt forekomst av dødfødsler (se pkt. 5.3).

Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn til utvikling av embryo/foster (se pkt.5.3).

Xenleta er ikke anbefalt under graviditet.

Amming

Det er ikke kjent om lefamulin/metabolitter utskilles i morsmelk.

Tilgjengelig farmakokinetiske data fra dyr har vist utskillelse av lefamulin/metabolitter i melk (se pkt. 5.3).

Risiko for nyfødte/spebarn kan ikke utelukkes.

Amming bør avsluttes under behandling med Xenleta.

Fertilitet

Effektene av lefamulin på fertilitet i mennesker er ikke undersøkt.

Lefamulin forårsaket ikke hemming av fertiliteten eller reproduksjonsevnen hos rotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Xenleta har ingen påvirkning på evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene er diaré (7 %), kvalme (4 %), oppkast (2 %), forhøyede leverenzymmer (2 %), hodepine (1 %), hypokalemi (1 %) og søvnløshet (1 %).

Gastrointestinale lidelser ble hovedsakelig forbundet med den orale formuleringen av lefamulin og førte til seponering av behandlingen i <1 %.

Den hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningen er atrieflimmer (< 1 %).

Bivirkningstabell

På grunnlag av data fra Fase 3-studier av både intravenøse og orale formuleringer, er følgende bivirkninger identifisert for lefamulin. Bivirkninger er klassifisert ifølge Systemorganklasse og frekvens. Frekvenskategorier er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) samt ukjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Tabell 3: Frekvens av bivirkninger etter systemorganklasse fra kliniske utprøvinger

Systemorganklasse	Vanlige	Mindre vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer		<i>Clostridioides difficile</i> -kolitt Orofaryngeal kandidiasis Vulvovaginal mykotisk infeksjon
Lidelser i blod og lymfatiske organer		Anemi Trombocytopeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypokalemi	
Psykiatriske lidelser	Søvnløshet	Angst
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet Somnolens
Hjertesykdommer	Forlengelse av QT i elektrokardiogram	Atrieflimmer Hjertebank
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Orofaryngeal smerte
Gastrointestinale sykdommer	Diaré Kvalme Oppkast	Magesmerter Smerte i øvre abdomen Forstoppelse Dyspepsi Epigastrisk ubehag Gastritt Erosiv gastritt
Sykdommer i lever og galleveier	Forhøyet alaninaminotransferase* Forhøyet aspartataminotransferase*	Forhøyet alkalisk fosfatase Forhøyet gamma-glutamyltransferase
Sykdommer i nyre og urinveier		Urinretensjon
Undersøkelser		Forhøyet kreatininfosfokinase

*I Fase 3-studier (samlede data for intravenøse og orale formuleringer), forekom verdier av alaninaminotransferase etter baseline $>3x$ og $>5x$ ULN i 5 % og 2 % av Xenleta-pasientene sammenlignet med 5 % og 1 % av moksifloksacin-pasientene. Verdier for aspartataminotransferase etter baseline $>3x$ og $>5x$ ULN forekom hos 4 % og 1 % av Xenleta-pasientene sammenlignet med 2 % og 1 % av moksifloksacin-pasientene. De som var påvirket var asymptotiske og hadde reversible kliniske laboratoriefunn som typisk nådde en topp i løpet av den første uken med Xenleta-behandling. Ingen Xenleta-pasient tilfredsstilte kriteriene i Hys lov.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

De høyeste enkeltdosene med lefamulin som er administrert i kliniske studier var 750 mg oralt til friske personer som ikke var forbundet med noen alvorlige bivirkninger. QT-intervallet kan øke med økende eksponering for lefamulin. Behandling av en overdose med lefamulin bør omfatte observasjon og generelle støttetiltak. Hemodialyse vil ikke i betydelig grad kunne fjerne lefamulin fra systemisk sirkulasjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antibakterielle midler til systemisk bruk, pleuromutiliner, ATC-kode: **J01XX12**.

Virkemekanisme

Lefamulin er et antibakterielt middel av typen pleuromutilin. Det hemmer bakteriell proteinsyntese ved å samhandle med A- og P-setene i peptidyltransferasesenteret (PTC) i den sentrale delen av V-domenet i 23S rRNA til 50S ribosomale subenhet, og forhindrer dermed korrekt posisjonering av tRNA.

Resistens

Resistens mot lefamulin hos normalt følsomme arter kan skyldes mekanismer som omfatter spesifikk beskyttelse eller modifisering av det ribosomale målet ved ABC-F-proteiner som for eksempel *vga* (A, B, E), Cfr metyltransferase, eller ved mutasjoner av de ribosomale proteinene L3 og L4 eller i domenet V i 23S rRNA.

Cfr vil generelt overføre kryss-resistens med oksazolidinoner, linkosamider, fenikoler og gruppe A-streptograminer. ABC-F proteiner kan overføre kryss-resistens med linkosamider og gruppe A-streptograminer.

Organismer som er resistente mot andre antibakterielle midler i pleuromutilinklassen, er vanligvis kryss-resistente mot lefamulin.

Aktiviteten til lefamulin påvirkes ikke av mekanismer som overfører resistens mot beta-laktamer, makrolider, kinoloner, tetrasykliner, folat-bane hemmere, mupirocin og glykopeptider.

Iboende resistens mot lefamulin forekommer i *Enterobacterales* (f.eks. *Klebsiella pneumoniae*) og ikke fermenterende Gram-negative aerobere (f.eks. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*).

Antibakteriell aktivitet i kombinasjon med andre antibakterielle midler

In vitro-studier har ikke vist antagonisme mellom lefamulin og amikacin, azitromycin, azitreonam, ceftriaxon, levofloksacin, linezolid, meropenem, penicillin, tigecyklin, trimetoprim/sulfametoksazol og vankomycin.

Tolkningskriterier for mottagelighetstesting

Anbefalte tolkningskriterier for brytningspunkter for minste hemmende konsentrasjon (Minimum Inhibitory Concentration - MIC) etablert av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) er:

Organisme	Minimum hemmende konsentrasjoner (mg/l)	
	Følsom ($\leq S$)	Resistent ($> R$)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25

PK/PD-forhold

Den antimikrobielle aktiviteten til lefamulin mot *S. pneumoniae* og *S. aureus* korrelerte best med forholdet mellom arealet under konsentrasjon-tid kurven for fritt legemiddel over 24 timer og minste hemmende konsentrasjon (24-t AUC/MIC-ratio).

Klinisk effekt mot spesifikke patogener

Effekt har blitt vist i kliniske studier mot patogener som er følsomme for lefamulin *in vitro*, oppført under hver indikasjon:

Samfunnservervet lungebetennelse

- Gram-positive bakterier:
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Staphylococcus aureus*
- Gram-negative bakterier:
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Legionella pneumophila*
- Andre bakterier:
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Chlamydia pneumoniae*

Klinisk effekt er ikke fastslått mot følgende patogener som er relevante for godkjente indikasjoner, selv om *in vitro*-studier antyder at de hadde vært følsomme i fravær av ervervede resistensmekanismer:

- Gram-negative bakterier:
 - *Haemophilus parainfluenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Xenleta i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved samfunnservervet lungebetennelse (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).
Informasjon fra kliniske studier

I en post-hoc-subgruppe analyse fra to Fase 3-studier på pasienter med samfunnservervet lungebetennelse, var helbredelsesraten ved en visitt etter avsluttet behandling hos pasienter med ett av alternativene positiv sputumkultur, positiv blodkultur eller positiv urinagentest for *S. pneumoniae*, lavere for pasienter som var behandlet med lefamulin, sammenlignet med pasienter behandlet med moksifloksacin. Da behandlingen begynte som intravenøs behandling var helbredelsesratene 28/36 [77,8 %; (95 % konfidensintervaller (CIs) 60,8 % til 89,9 %)] for lefamulin vs. 26/31 [83,9 %; (95% CI 66,3 % til 94,6 %)] for moksifloksacin. Når behandlingen ble påbegynt som oral behandling, var

helbredelsesratene henholdsvis 19/25 (76 %; 95 % CI 55,9 % til 90,6 %) vs. 30/32 (93,8 %; 95 % CI 79,2 % til 99,2 %).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrasjon av en tablett med formulering for umiddelbar frigjøring på 600 mg var den orale biotilgjengeligheten til lefamulin under fastende forhold 25,8 %. Eksponering på Dag 1 (AUC_{0-12h}) var ekvivalent med eksponeringen som ble oppnådd med lefamulin 150 mg administrert intravenøst.

Samtidig administrasjon av en fettrik, kaloririk frokost og én enkeltdose med oralt lefamulin på 600 mg (tablett for umiddelbar frigjøring) resulterte i en lett redusert absolutt biotilgjengelighet (21,0 %).

Distribusjon

Lefamulin er moderat til høyt bundet til plasmaproteiner (alfa-1 syre glykoprotein > humant serumalbumin) innenfor et område på 88-97 % ved en konsentrasjon på 1 µg/ml, 83-94 % ved 3 µg/ml, og 73-86 % ved 10 µg/ml (avhengig av assayet), som viser en mettbart, ikke-lineær binding mellom 1-10 µg/ml. Steady-state distribusjonsvolum (V_{ss}) er omkring 2,5 l/kg. Rask vevsdistribusjon av lefamulin til hud og bløtvev ble demonstrert ved bruk av mikrodialyse, og inn i epitelhinnevæske (epithelial lining fluid - ELF) ved bruk av bronkoalveolær utskylling (lavage).

Biotransformasjon

I plasma blir mellom 24 og 42 % oav lefamulin metabolisert i første rekke av CYP3A fase I-reaksjoner, som først og fremst fører til hydroksylerte metabolitter uten antibakterielle egenskaper, først og fremst hovedmetabolitten BC-8041 (2R-hydroksylefamulin). BC-8041 er den eneste metabolitten i plasma som står for > 10 % (13,6 % til 17,3 %) av det legemiddelrelaterte materialet etter oral dosering mens ingen metabolitter oversteg 10 % ($\leq 6,7$ %) etter intravenøs administrasjon.

Eliminasjon

Eliminasjonen var multifasisk og den terminale $t_{1/2}$ var i området mellom 9-10 timer etter en enkel oral eller intravenøs administrasjon. Alt i alt ble lefamulin primært eliminert via en ikke-renal vei. Mellom 9,6 %-14,1 % av en intravenøs dose lefamulin ble utskilt som uendret legemiddel i urinen. Total kropps-clearance og clearance via nyrene etter 150 mg intravenøs infusjon var henholdsvis omtrent 20 l/t og 1,6 l/t.

Spesielle populasjoner

Det ble ikke observert klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikk for lefamulin på grunnlag av kjønn, rase eller vekt.

Eldre

Hos CAP-pasienter sås det en trend med økende lefamulineksponering med økende alder, med en ~50 % økning i AUC_{0-24} ved steady-state hos pasienter i alderen ≥ 85 år sammenlignet med pasienter i alderen < 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon

En studie ble gjennomført for å sammenligne farmakokinetikk for lefamulin etter intravenøs administrasjon på 150 mg til 8 personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og 7 samsvarende friske frivillige kontrollpersoner. Ytterligere 8 personer som krevde hemodialyse, fikk 150 mg lefamulin intravenøst umiddelbart før dialyse (on-dialysis) og på dager uten dialyse (off-dialysis). AUC , C_{max} , og CL for lefamulin og dets hovedmetabolitt var sammenlignbare mellom personer med alvorlig nedsatt

nyrefunksjon og samsvarende friske frivillige personer, og hos personer som krevde hemodialyse enten on- eller off-dialysis. Lefamulin og dets hovedmetabolitt vare ikke dialyserbare. Nedsatt nyrefunksjon påvirket ikke eliminasjonen av lefamulin.

Nedsatt leverfunksjon

Det ble gjennomført en studie for å sammenligne farmakokinetikken til lefamulin etter intravenøs administrasjon av 150 mg til 8 personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B), 8 personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C), og 11 tilpassede friske frivillige kontrollpersoner. Det ble ikke observert betydelige endringer i total AUC, C_{max} , og CL for lefamulin og dets hovedmetabolitt mellom personer med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon og tilpassede friske frivillige kontrollpersoner. Nedsatt leverfunksjon påvirket ikke eliminasjon av lefamulin i betydelig grad. Plasmaproteinbinding sank med økende funksjonsnedsettelse.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data har ikke vist noen spesiell risiko for mennesker på grunnlag av konvensjonelle studier av gjentatt toksisitet, og gentoksisitet.

Hos rotter var det ingen effekter på fertilitet hos hannen eller hunnen som ble antatt å være relatert til lefamulin. Lefamulin/metabolitter utskilles i melken fra diegivende rotter.

Maksimumskonsentrasjonen av radioaktivitet i plasma og melk var henholdsvis 3,29 og 10,7 μg ekvivalenter/g, etter en enkelt dose på 30 mg/kg radioaktivt merket lefamulin. Lefamulin/metabolitter gikk over i placenta hos drektige rotter. I plasma hos ammende rotteunger ble eksponering for lefamulin bare vist i 1 av 3 kull av behandlede mødre i hver av mellom- og høydosegruppene på dag 4 etter fødsel. Ingen testparametre ble kvantifisert hos avkommets plasma på dag 20 etter fødsel.

Bivirkningene som ble sett hos dyr ved eksponeringsnivåer tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer og med mulig relevans for klinisk bruk, var som følger:

I utviklingsstudien av rotters embryo-fostre av lefamulin i løpet av organogenesen (GD 6-17), var det 1, 0, 2 og 1 misdannede fostre i henholdsvis kontrollgruppen, og gruppene med lav, midlere og høy dose.. Funn omfattet misdannelser (ganespalte, forkortet kjeve, misdannelser i ryggrad og ribbein samt en cyste i halsområdet) ved midlere og høye doser, men forholdet til behandling anses som tvetydig. Nedsatt eller manglende beindannelse i et antall skjelettelementer hos alle behandlede grupper kan tyde på behandlingsrelatert utviklingsforsinkelse ved alle evaluerte doser.

I utviklingsstudien av kaniners embryo-fostre av lefamulin i løpet av organogenesen (GD 6-18), ble tolkningen av studien begrenset av lavt antall levende fostre *in utero* i de behandlede gruppene. Tilleggsfunn i høydosegruppen omfattet nedsatt fostervekt og redusert eller manglende beindannelse av skjelettelementer, som kan tyde på utviklingsforsinkelse.

I en prenatal og postnatal utviklingsstudie hos rotter var indeks for levende fødte avkom redusert (87,4 %) i høydosegruppen. I fravær av relaterte funn ved samme dosenivå i embryo-foster utviklingsstudien hos rotter, ble dødfødsel ansett å være en effekt av sent stadium drektighet eller nedkomst.

Evidens for doseavhengig regenerativ anemi i begge arter tydet på at lefamulin potensielt var hemolytisk ved konsentrasjoner som er høyere enn konsentrasjonene for infusjonsløsningen som vil brukes klinisk. Denne effekten var ikke tydelig fra en *in vitro*-evaluering av blodforlikelighet som brukte menneskeblod ved en konsentrasjon på 0,6 mg/ml.

6. FARMASØYTISKE EGENSKAPER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Mannitol (E 421)
Povidon (K 30)
Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)
Krysskarmellose-natrium (E 468)
Talkum
Kolloidal silikondioksid
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering

Poly(vinylalkohol) (delvis hydrolysert) (E 1203)
Titandioksid
Makrogol/PEG
Talkum
Indigokarmin-aluminiumlakk (E 132)

Tablettrykk

Skjellakk
Sort jernoksid (E 172)
Propylenglykol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Én pakning inneholder: PVC/PE/PCTFE / Aluminiumblister med 10 filmdrasjerte tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1457/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. juli 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xenleta 150 mg konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Alle hetteglass med konsentrat inneholder lefamulinacetat tilsvarende 150 mg lefamulin i 15 ml fysiologisk saltvannsoppløsning (0,9 % natriumklorid), som skal fortynnes til en endelig konsentrasjon av 0,6 mg/ml.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 1055 mg natrium pr. dose, tilsvarende 52,75 % av maksimalt daglig inntak på 2 g natrium til voksne, som anbefalt av WHO.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning.
Konsentratet er en fargeløs løsning.
Oppløsningsvæsken er en fargeløs løsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Xenleta er indisert for behandling av samfunnservrevet lungebetennelse (CAP) hos voksne når det vurderes uegnet å bruke antibakterielle midler som vanligvis anbefales for initiell behandling av CAP eller når slike er mislykket (se pkt. 5.1).

Det bør tas hensyn til offisiell veiledning om riktig bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dosering av Xenleta-tabletter er beskrevet i Tabell 1.
Pasientene kan behandles gjennomgående med intravenøst lefamulin avhengig av deres kliniske tilstand. Pasienter som begynner behandlingen som intravenøs behandling vil kunne byttes til tablettbehandling (se Preparatomtale for Xenleta 600 mg tabletter) når dette er klinisk indisert.

Tabell 1: Dosering av Xenleta

Dosering	Varighet av behandlingen
Kun intravenøst lefamulin: 150 mg Xenleta hver 12. time som intravenøs infusjon over 60 minutter	7 dager

Dosering	Varighet av behandlingen
Intravenøst lefamulin med mulighet for bytte til oralt lefamulin: 150 mg Xenleta hver 12. time som intravenøs infusjon med mulighet for bytte til 600 mg Xenleta-tablett oralt hver 12. time	7 dagers behandling totalt via intravenøs eller kombinert intravenøs eller oral administrasjonsvei

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, også pasienter som får hemodialyse (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av lefamulin hos barn og ungdom under 18 års alder er ennå ikke fastslått. Ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk.

Xenleta administreres som intravenøs infusjon over 60 minutter i et infusjonsvolum på 250 ml. Anbefalt infusjonshastighet bør ikke overskrides.

For anvisninger om fortykning av legemidlet før administrasjon, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene som er oppført i pkt. 6.1.

Overfølsomhet overfor andre preparater i pleuromotulin-klassen.

Samtidig administrasjon med moderate eller sterke induserere av CYP3A (f.eks. efavirenz, fenytoin, rifampicin) (se pkt. 4.5).

Samtidig administrasjon med CYP3A-substrater (f.eks. antipsykotika, erytromycin, trisykliske antidepressiva) som forlenger QT-intervallet (se pkt. 4.5).

Samtidig administrasjon med legemidler som forlenger QT-intervallet, som f.eks. antiarytmiske legemidler i klasse IA (f.eks. kinidin, prokainamid) eller Klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol) (se pkt. 4.5).

Kjent QT-forlengelse.

Elektrolyttforstyrrelser, spesielt ukorrigert hypokalemi.

Klinisk relevant bradykardi, ustabil hjertesvikt eller historikk med symptomatisk ventrikulær arytmi.

Samtidig administrasjon med sensitive CYP2C8-substrater (f.eks. repaglinid) (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forlengelse av QTc-intervallet og potensielle tilstander relatert til QTc-intervallforlengelse.

Endringer i hjertets elektrofysiologi har vært observert i prekliniske og kliniske studier med lefamulin. I kliniske utprøvinger hos pasienter med samfunnservrevet lungebetennelse var den gjennomsnittlige endringen i QTcF fra baseline til Dag 3 til 4 på 11,4 msek. Økninger i QTcF etter baseline på 30 msek og > 60 msek ble sett hos henholdsvis 17,9 % og 1,7 % av pasientene og var hyppigere etter intravenøs lefamulinadministrasjon sammenlignet med oral administrasjon.

Størrelsen av QT-forlengelse kan øke med økende konsentrasjon av lefamulin eller med økning av infusjonshastigheten for den intravenøse infusjonen. Derfor bør ikke anbefalt dose og infusjonshastighet overskrides.

Lefamulin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nyresvikt som har behov for dialyse, fordi metabolske forstyrrelser som assosieres med nyresvikt kan føre til QT-forlengelse.

Lefamulin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med mild, moderat eller alvorlig cirrhose, fordi metabolske forstyrrelser assosiert med nedsatt leverfunksjon kan føre til QT-forlengelse.

Clostridioides (tidligere kjent som *Clostridium*) *difficile*-assosiert diaré

C. difficile-assosiert diaré (CDAD) har vært rapportert med lefamulin og kan variere i alvorlighetsgrad fra mild diaré til fatal kolitt. CDAD må vurderes hos alle pasienter som får diaré i løpet av behandling med eller etter avslutning av administrasjon med lefamulin (se pkt. 4.8). Nøye medisinsk historikk er nødvendig siden CDAD er rapportert og forekomme over to måneder etter administrasjon av antibakterielle legemidler.

Hvis CDAD mistenkes eller er bekreftet, vil pågående antibakteriell behandling som ikke er rettet mot *C. difficile* eventuelt måtte seponeres. Passende støttebehandlingstiltak sammen med administrasjon av den spesifikke behandlingen mot *Clostridioides difficile* bør vurderes.

Ikke-følsomme mikroorganismer

Forlenget bruk kan føre til overvekst av ikke-følsomme organismer som kan kreve avbrytelse av behandlingen eller andre egnede tiltak.

Effekter på levertransaminaser

Monitorering av levertransaminaser (ALAT, ASAT) anbefales under behandlingen, særlig hos pasienter med forhøyede transaminaser ved baseline (se pkt.4.8).

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med moderat (Child-Pugh-klasse B) eller alvorlig (Child-Pugh-klasse C) nedsatt leverfunksjon har redusert lefamulin proteinbinding sammenlignet med friske personer eller personer med mild (Child-Pugh klasse A) nedsatt leverfunksjon. Behandling bør bare initieres hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon etter en nøye nytte/risiko-vurdering, på grunn av mulige bivirkningsreaksjoner forbundet med høyere konsentrasjon av fritt lefamulin, inkludert forlengelse av QTcF-intervallet. Pasientene bør monitoreres nøye under behandlingen.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 1055 mg natrium pr. dose, tilsvarende 52,75 % av maksimalt daglig inntak på 2 g natrium til voksne, som anbefalt av WHO.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Samtidig administrasjon med andre legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet er kontraindisert (se pkt.4.3).

Farmakokinetiske interaksjoner

Effekter av andre legemidler på lefamulin

Bruk med moderate og sterke CYP3A/P-gp-induserere

Legemidler som er moderate eller sterke CYP3A-induserere (f.eks. rifampicin, Johannesurt [*Hypericum perforatum*], karbamazepin, fenytoin, bosentan, efavirenz, primidon) vil kunne senke plasmakonsentrasjonen av lefamulin betydelig og kan føre til redusert behandlingseffekt av lefamulin. Samtidig administrasjon av slike legemidler og lefamulin er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Potensiale for lefamulin for påvirkning av andre legemidler.

Samtidig administrasjon av lefamulin og sensitive CYP2C8-substrater som f.eks. repaglinid kan gi økt plasmakonsentrasjon av disse legemidlene. Samtidig administrasjon med sensitive substrater av CYP2C8 er kontraindisert (se pkt. 4.3 og Tabell 2).

I en klinisk studie av legemiddel-legemiddel-interaksjoner ble det ikke observert noen klinisk relevante interaksjoner når lefamulin ble administrert samtidig med P-gp-substratet digoksin. Det har ikke blitt gjennomført kliniske studier av legemiddelinteraksjon med lefamulin og substrater av andre transportører. *In vitro*-studier tyder på at lefamulin virker som en hemmer av OATP1B1-, OATP1B3-, BCRP-, OCT2- og MATE1-transportører. Derfor anbefales varsomhet ved samtidig administrasjon av lefamulin og sensitive substrater av disse transportørene, særlig for substratene med et smalt terapeutisk vindu.

Tabell 2 gir et sammendrag av virkningene på plasmakonsentrasjonen av lefamulin og på samtidig administrasjon av legemidler uttrykt som "least-square mean"-ratioer (90 % konfidensintervall). Pilens retning angir retningen av endringen i eksponering (C_{max} og AUC), hvor ↑ angir en økning på mer enn 25 %, ↓ angir en reduksjon på mer enn 25 %, og ↔ angir at det ikke er noen endring (lik eller mindre enn 25 % økning eller reduksjon). Tabellen nedenfor omfatter ikke alt.

Tabell 2: Interaksjoner og doseanbefalinger for intravenøs Xenleta med andre legemidler

Legemiddel etter terapeutisk område/mulig interaksjonsmekanisme	Virkning på nivåer av legemidler	C_{max}	AUC	Kliniske kommentarer
ANTIDEPRESSIVA				
Fluvoksamin* 100 mg to ganger om dagen (Mild hemming av CYP3A)	Ikke undersøkt Forventet ↔ Lefamulin			Ingen dosejustering for intravenøst lefamulin er nødvendig.
ANTIDIABETIKA				
Metformin 1000 mg enkeltdose (Hemming av MATE, OCT1, OCT2)	Ikke undersøkt			Varsomhet anbefales. Samtidig administrasjon med lefamulin kan føre til høyere eksponering av metformin. Pasientene bør overvåkes.
Repaglinid* 0,25 mg enkeltdose (Hemming av CYP3A4, CYP2C8)	Ikke undersøkt Forventet ↑Repaglinid			Samtidig administrasjon med lefamulin kan føre til høyere eksponering med repaglinid og er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Legemiddel etter terapeutisk område/mulig interaksjonsmekanisme	Virkning på nivåer av legemidler	C _{max}	AUC	Kliniske kommentarer
ANTIMYKOTISKE MIDLER				
Ketokonazol 200 mg to ganger om dagen (Sterk hemming av CYP3A4)	↑ Lefamulin	1,06 (0,96-1,16)	1,26 (1,14-1,41)	Ingen dosejustering for intravenøst lefamulin.
Flukonazol* 400 mg dag 1 + 200 mg en gang om dagen (Moderat hemming av CYP3A)	Ikke undersøkt Forventet ↔ Lefamulin			Samtidig administrasjon av legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet er kontraindisert (se pkt. 4.3).
ANTIMYKOBACTERIELLE MIDLER				
Rifampicin 600 mg en gang om dagen (Sterk induksjon av CYP3A)	↓ Lefamulin	0,92 (0,87-0,97)	0,73 (0,70-0,76)	Samtidig administrasjon av sterke induserere av CYP3A kan føre til redusert terapeutisk effekt av lefamulin og er kontraindisert (se pkt. 4.3)
ETINYL-ØSTRADIOL-INNEHOLDENDE LEGEMIDLER				
Etinyl østradiol*(EE) 35 µg en gang om dagen (Hemming av CYP3A4)	Ikke undersøkt Forventet ↔ EE			Brukes med varsomhet (Se pkt. 4.6).
ANTIVIRALE HIV-MIDLER				
Efavirenz * 600 mg en gang om dagen (Moderat induksjon av CYP3A4)	Ikke undersøkt Forventet ↓ Lefamulin			Samtidig administrasjon med moderate CYP3A-induserere kan føre til redusert terapeutisk effekt for lefamulin og er kontraindisert (se pkt. 4.3).
BENZODIAZEPIN BZ1-RESEPTORANTAGONIST				
Zolpidem* 10 mg enkeltdose (Hemming av CYP3A4)	Ikke undersøkt Forventet ↔ Zolpidem			Ikke nødvendig med dosejustering.
URTEPREPARATER				
Johannesurt (Sterk induksjon av CYP3A4)	Ikke undersøkt Forventet ↓ Lefamulin			Samtidig administrasjon av sterke induserere av CYP3A kan føre til redusert terapeutisk effekt av lefamulin og er kontraindisert (se pkt. 4.3)
HMG-COA-REDUKTASEHEMMERE				
Rosuvastatin 20 mg enkeltdose Atorvastatin, Lovastatin, Provastatin (Hemming av BCRP, OATP1)	Ikke undersøkt			Brukes med varsomhet.
BEDØVENDE MIDLER				
Midazolam 2 mg oral enkeltdose	— Midazolam	1,03 (0,82-1,3)	1,17 (0,82-1,67)	Ingen dosejustering er nødvendig ved samtidig

Legemiddel etter terapeutisk område/mulig interaksjonsmekanisme	Virkning på nivåer av legemidler	C _{max}	AUC	Kliniske kommentarer
(Hemming av CYP3A4)				administrasjon med intravenøst lefamulin.

*På grunnlag av *in vitro* interaksjonsstudier ble det utviklet en fysiologisk basert farmakokinetikkmodell til bruk ved prediksjon.

#Se den aktuelle preparatomtalen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner bør benytte effektiv prevensjon under behandling med Xenleta. Kvinner som tar orale prevensjonsmidler bør benytte et barriereprevensjonsmiddel i tillegg.

Graviditet

Det foreligger ikke data fra bruk av lefamulin hos gravide kvinner.

Dyrestudier har vist økt forekomst av dødfødsler (se pkt. 5.3).

Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn til utvikling av embryo/foster (se pkt.5.3).

Xenleta er ikke anbefalt under graviditet.

Amming

Det er ikke kjent om lefamulin/metabolitter utskilles i morsmelk.

Tilgjengelig farmakokinetiske data fra dyr har vist utskillelse av lefamulin/metabolitter i melk (se pkt. 5.3).

Risiko for nyfødte/spebarn kan ikke utelukkes.

Amming bør avsluttes under behandling med Xenleta.

Fertilitet

Effektene av lefamulin på fertilitet i mennesker er ikke undersøkt.

Lefamulin forårsaket ingen nedsettelse av fruktbarhet eller reproduksjonsevne hos rotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Xenleta har ingen påvirkning på evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene er reaksjoner på administrasjonsstedet (7 %), diaré (7 %), kvalme (4 %), oppkast (2 %), forhøyede leverenzymmer (2 %), hodepine (1 %), hypokalemi (1 %) og søvnløshet (1 %).

Reaksjoner på administrasjonsstedet gjelder intravenøs administrasjon og førte til avbrudd av behandlingen i <1 %. Gastrointestinale lidelser ble hovedsakelig forbundet med den orale formuleringen av lefamulin og førte til seponering av behandlingen i <1 %.

Den hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningen er atrieflimmer (< 1 %)

Bivirkningstabell

På grunnlag av data fra Fase 3-studier av både intravenøse og orale formuleringer, er følgende bivirkninger identifisert for lefamulin. Bivirkninger er klassifisert ifølge Systemorganklasse og frekvens. Frekvenskategorier er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) samt ukjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Tabell 3: Frekvens av bivirkninger etter systemorganklasse fra kliniske utprøvinger

Systemorganklasse	Vanlige	Mindre vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer		<i>Clostridioides difficile</i> kolitt Orofaryngeal kandidiasis Vulvovaginal mykotisk infeksjon
Lidelser i blod og lymfatiske organer		Anemi Trombocytopeni
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypokalemi	
Psykiatriske lidelser	Søvnløshet	Angst
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet Somnolens
Hjertesykdommer	Forlengelse av QT i elektrokardiogram	Atrieflimmer Hjertebank
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Orofaryngeal smerte
Gastrointestinale sykdommer	Diaré Kvalme Oppkast	Magesmerter Smerte i øvre abdomen Forstoppelse Dyspepsi Epigastrisk ubehag Gastritt Erosiv gastritt
Sykdommer i lever og galleveier	Forhøyet alaninaminotransferase* Forhøyet aspartataminotransferase*	Forhøyet alkalisk fosfatase Forhøyet gamma-glutamyltransferase
Sykdommer i nyre og urinveier		Urinretensjon
Generelle lidelser og tilstander ved administrasjonsstedet	Smerte ved infusjonsstedet Flebitt ved infusjonsstedet Erytem ved infusjonsstedet	Blåmerke ved infusjonsstedet Kuldefølelse ved infusjonsstedet
Undersøkelser		Forhøyet kreatininfosfokinase

*I Fase 3-studier (samlede data for intravenøse og orale formuleringer), verdier av alaninaminotransferase etter baseline $>3x$ og $>5x$ ULN forekom i 5 % og 2 % av Xenleta-pasientene sammenlignet med 5 % og 1 % av moksifloksacin-pasientene. Verdier for aspartataminotransferase etter baseline $>3x$ og $>5x$ ULN forekom hos 4 % og 1 % av Xenleta-pasientene sammenlignet med 2 % og 1 % av moksifloksacin-pasientene. De som var påvirket var asymptomatiske og hadde reversible kliniske laboratoriefunn som typisk nådde en topp i løpet av den første uken med Xenleta-behandling. Ingen Xenleta-pasient tilfredsstilte kriteriene i Hys lov.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter markedsføringstillatelsen av legemiddelet er viktig. Det tillater fortsatt monitorering av nytte/risiko-forholdet for legemiddelet. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Høyeste enkeltdose av lefamulin som er administrert i kliniske studier var 400 mg intravenøst til friske frivillige personer som ikke ble assosiert med alvorlige bivirkninger. QT-intervallet kan forlenges med økende eksponering for lefamulin. Behandling av en overdose med lefamulin bør omfatte observasjon og generelle støttetiltak. Hemodialyse vil ikke i betydelig grad kunne fjerne lefamulin fra systemisk sirkulasjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antibakterielle midler til systemisk bruk, pleuromutiliner, ATC-kode: J01XX12.

Virkemekanisme

Lefamulin er et antibakterielt middel av typen pleuromutilin. Det hemmer bakteriell proteinsyntese ved å samhandle med A- og P-setene i peptidyltransferasesenteret (PTC) i den sentrale delen av V-domenet i 23S rRNA til 50S ribosomale subenhet, og forhindrer dermed korrekt posisjonering av tRNA.

Resistens

Resistens mot lefamulin hos normalt følsomme arter kan skyldes mekanismer som omfatter spesifikk beskyttelse eller modifisering av det ribosomale målet ved ABC-F-proteiner som for eksempel vga (A, B, E), Cfr metyltransferase, eller ved mutasjoner av de ribosomale proteinene L3 og L4 eller i domenet V i 23S rRNA.

Cfr vil generelt overføre kryss-resistens med oksazolidinoner, linkosamider, fenikoler og gruppe A-streptograminer. ABC-F proteiner kan overføre kryss-resistens med linkosamider og gruppe A-streptograminer.

Organismer som er resistente mot andre antibakterielle midler i pleuromutilinklassen, er vanligvis kryss-resistente mot lefamulin.

Aktiviteten til lefamulin påvirkes ikke av mekanismer som overfører resistens mot beta-laktamer, makrolider, kinoloner, tetrasykliner, folat-bane hemmere, mupirocin og glykopeptider.

Iboende resistens mot lefamulin forekommer i *Enterobacterales* (f.eks. *Klebsiella pneumoniae*) og ikke-fermenterende Gram-negative aerobere (f.eks. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*).

Antibakteriell aktivitet i kombinasjon med andre antibakterielle midler

In vitro-studier viste ingen antagonisme mellom lefamulin og amikacin, azitromycin, aztreonam, ceftriaxon, levofloksacin, linezolid, meropenem, penicillin, tigecyclin, trimetoprim/sulfametoksazol og vankomycin).

Tolkningskriterier for mottagelighetstesting

Anbefalte tolkningskriterier for brytningspunkter for Minste Inhibitoriske Konsentrasjon (MIC) etablert av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) er:

Organisme	Minimum Hemmende Konsentrasjoner (mg/l)	
	Mottagelig ($\leq S$)	Resistent ($> R$)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25

PK/PD-forhold

Den antimikrobielle aktiviteten til lefamulin mot *S. pneumoniae* og *S. aureus* korrelerte best med forholdet mellom arealet under konsentrasjon-tid kurven for fritt legemiddel over 24 timer og minste hemmende konsentrasjon (24-t AUC/MIC-ratio).

Klinisk effekt mot spesifikke patogener

Effekt har blitt vist i kliniske studier mot patogener som er følsomme for lefamulin *in vitro*, oppført under hver indikasjon:

Samfunnservivet lungebetennelse

- Gram-positive bakterier:
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Staphylococcus aureus*
- Gram-negative bakterier:
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Legionella pneumophila*
- Andre bakterier:
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Chlamydophila pneumoniae*

Klinisk effekt er ikke fastslått mot følgende patogener som er relevante for godkjente indikasjoner, selv om *in vitro*-studier antyder at de hadde vært følsomme i fravær av ervervede resistensmekanismer:

- Gram-negative bakterier:
 - *Haemophilus parainfluenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Xenleta i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved samfunnservivet lungebetennelse (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk). Informasjon fra kliniske utprøvnings

I en post-hoc-subgruppeanalyse fra to Fase 3-studier på pasienter med samfunnservivet lungebetennelse, var helbredelsesraten ved en visitt etter avsluttet behandling hos pasienter med ett av alternativene positiv sputumkultur, positiv blodkultur eller positiv urinantigentest for *S. pneumoniae* lavere for pasienter behandlet med lefamulin, sammenlignet med pasienter behandlet med moksifloksacin. Da behandlingen begynte som intravenøs behandling var helbredelsesraten 28/36 [77,8 %; (95 % konfidensintervaller (CIs) 60,8 % til 89,9 %)] for lefamulin vs. 26/31 [83,9 %; (95 % CI 66,3 % til 94,6 %)] for moksifloksacin. Når behandlingen ble påbegynt som oral behandling, var helbredelsesratene henholdsvis 19/25 (76 %; 95 % CI 55,9 % til 90,6 %) vs. 30/32 (93,8 %; 95 % CI 79,2 % til 99,2 %).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Ikke relevant

Distribusjon

Lefamulin er moderat til høyt bundet til plasmaproteiner (alfa-1 syre glykoprotein > humant serumalbumin) innenfor et område på 88-97 % ved en konsentrasjon på 1 µg/ml, 83-94 % ved 3 µg/ml, og 73-86 % ved 10 µg/ml (avhengig av assaytype), og viser mettbart, ikke-lineær binding. Steady-state distribusjonsvolum (V_{ss}) er omkring 2,5 l/kg. Rask vevsdistribusjon av lefamulin til hud og bløtvev ble demonstrert ved bruk av mikrodialyse, og inn i epitelhinnevæske (epithelial lining fluid - ELF) ved bruk av bronkoalveolær utskylling (lavage).

Biotransformasjon

I plasma blir mellom 24 og 42 % av lefamulin metabolisert i første rekke av CYP3A fase I-reaksjoner, som først og fremst fører til hydroksylerte metabolitter uten antibakterielle egenskaper, først og fremst hovedmetabolitten BC-8041 (2R-hydroksylefamulin). BC-8041 er den eneste metabolitten i plasma som står for > 10 % (13,6 % til 17,3 %) av det legemiddelrelaterte materialet etter oral dosering mens ingen metabolitter oversteg 10 % ($\leq 6,7$ %) etter intravenøs administrasjon.

Eliminasjon

Eliminasjonen var multifasisk og den terminale $t_{1/2}$ var i området mellom 9-10 timer etter en enkel oral eller intravenøs administrasjon. Alt i alt ble lefamulin primært eliminert via en ikke-renal bane. Mellom 9,6 %-14,1 % av en intravenøs dose lefamulin ble utskilt som uendret legemiddel i urinen. Total kropps-clearance og clearance via nyrene etter 150 mg intravenøs infusjon var henholdsvis omtrent 20 l/t og 1,6 l/t.

Spesielle populasjoner

Det ble ikke observert klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken for lefamulin på basis av kjønn, rase eller vekt.

Eldre

Hos CAP-pasienter sås det en trend med økende lefamulineksponering med økende alder, med en ~50 % økning i AUC_{0-24} ved steady-state hos pasienter i alderen ≥ 85 år sammenlignet med pasienter i alderen < 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon

En studie ble gjennomført for å sammenligne farmakokinetikk for lefamulin etter intravenøs administrasjon på 150 mg til 8 personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og 7 samsvarende friske frivillige kontrollpersoner. Ytterligere 8 personer som krevde hemodialyse fikk 150 mg lefamulin intravenøst umiddelbart før dialyse (on-dialysis) og på dager uten dialyse (off-dialysis). AUC , C_{max} , og CL for lefamulin og dets hovedmetabolitt var sammenlignbare mellom personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og samsvarende friske frivillige personer, og hos personer som krevde hemodialyse enten on- eller off-dialysis. Lefamulin og dets hovedmetabolitt var ikke dialyserbare. Nedsatt nyrefunksjon påvirket ikke eliminasjonen av lefamulin.

Nedsatt leverfunksjon

Det ble gjennomført en studie for å sammenligne farmakokinetikken for lefamulin etter intravenøs administrasjon av 150 mg til 8 personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Klasse B), 8 personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Klasse C), og 11 tilpassede friske frivillige kontrollpersoner. Det ble ikke observert klinisk signifikante endringer i total AUC , C_{max} , og CL for lefamulin og dets hovedmetabolitt mellom personer med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon og tilpassede friske kontrollpersoner. Nedsatt leverfunksjon påvirket ikke eliminasjonen av lefamulin i betydelig grad. Plasmaproteinbindingen sank med økt grad av nedsatt funksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data avslørte ingen spesiell risiko for mennesker på grunnlag av konvensjonelle studier med gjentatt dosetoksisitet og genotoksisitet.

Hos rotter var det ingen effekter på fertilitet hos hanner eller hunner som ble ansett å være relatert til lefamulin. Lefamulin/metabolitter utskilles i melken fra diegivende rotter. Maksimumskonsentrasjonene av radioaktivitet i plasma og melk var henholdsvis 3,29 og 10,7 µg ekvivalenter/g, etter en enkelt dose på 30 mg/kg radioaktivt merket lefamulin. Lefamulin/metabolitter gikk over placenta hos drektige rotter. I plasma hos diende rotteunger ble eksponering for lefamulin vist hos bare 1 av 3 kull fra behandlede mødre i hver av mellom- og høydosegruppene på dag 4 etter nedkomst. Det ble ikke kvantifisert noen testparametre i avkommets plasma på dag 20 etter nedkomst.

Bivirkninger som ble sett hos dyr ved eksponeringsnivåer tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer og med mulig relevans til klinisk bruk, var som følger:

I utviklingsstudien av rotters embryo-fostre av lefamulin i løpet av organogesen (GD 6-17), var det 1, 0, 2 og 1 misdannede fostre i kontrollgruppene, og gruppene med lav, midlere og høy dose. Funn omfattet misdannelser (ganespalte, forkortet underkjeve, misdannelser i ryggrad og ribbein, samt en cyste i nakkeområdet) ved mellom- og høye doser, men forholdet til behandling vurderes som tvetydig. Nedsatt eller manglende beindannelse hos et antall av skjelettelementer i alle behandlede grupper kan tyde på behandlingsrelatert utviklingsforsinkelse ved alle evaluerte doser.

I utviklingsstudien av kaniners embryo-fostre av lefamulin i løpet av organogesen (GD 6-18), ble tolkningen av studien begrenset av lavt antall levende fostre *in utero* i de behandlede gruppene. Ytterligere funn i høydosegruppen omfattet nedsatt fostervekt og nedsatt eller manglende beindannelse av skjelettelementer, som kan tyde på utviklingsforsinkelse.

I en prenatal og postnatal utviklingsstudie av rotter var indeks for levende fødte avkom redusert (87,4 %) i høydosegruppen. I fravær av relaterte funn på samme dosenivå i embryo-fosterutviklingsstudien av rotter, ble dødfødsel vurdert til å være en effekt av sent stadium graviditet eller nedkomst.

Evidens for doseavhengig regenerativ anemi hos begge arter tydet på at lefamulin var potensielt hemolytisk ved konsentrasjoner som er ti ganger høyere enn konsentrasjonen av infusjonsoppløsningen som vil brukes klinisk. Denne effekten fremkom ikke i en *in vitro*-evaluering av blodkompatibilitet når det ble brukt humant blod ved en konsentrasjon på 0,6 mg/ml.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Konsentrat

Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

Oppløsningsvæske

Sitronsyre
Natriumsitrat
Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Legemiddelet skal ikke blandes med andre legemidler unntatt de som er nevnt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

4 år.

Etter fortynning

Kjemisk og fysikalsk bruksstabilitet av den fortynnede oppløsningen er demonstrert for 24 timer ved romtemperatur og 48 timer ved 2° C til 8°C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet benyttes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart vil brukslagringstider og -forhold før bruk være brukerens ansvar og vil vanligvis ikke være lenger enn 24 timer ved 2° C til 8° C, med mindre fortynningen har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Konsentrat

Oppbevares i kjøleskap (2° C til 8° C). Skal ikke fryses.

Oppløsningsvæske

Oppbevares under 25° C. Skal ikke fryses.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemiddelet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Enkeltpakning inneholder:

Type I glass, lukket med propp (klorobutylgummi) og forseglet med lokk som kan vippes av, 2 hetteglass med 15 ml konsentrat.

Infusjonsposer i polypropylen (PP), 2 poser med 250 ml oppløsningsmiddel.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Generelle advarsler

Alle hetteglass og infusjonsposer er kun til engangsbruk.

Standard aseptisk teknikk bør benyttes for tilberedning av oppløsningen og administrasjon.

Instruksjoner for fortynning og infusjon

Xenleta konsentrat må blandes i posen med oppløsningsvæske som inneholder 250 ml løsning av 10mM sitratbufret saltvannsoppløsning og administreres ved infusjon.

1. Med bruk av aseptisk teknikk, trekk opp 15 ml Xenleta fra hetteglasset med konsentrat.
2. Overfør konsentratet til posen med oppløsningsvæske som inneholder 250 ml løsning av 10mM sitratbufret 0,9 % natriumkloridinjeksjon.
3. Eventuell ubrukt del av konsentrat i hetteglasset skal kastes. Konsentrathetteglasset og posen med oppløsningsvæskeløsning er kun til engangs bruk.
4. Den fortynnede løsningen skal være klar og fargeløs. Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt med henblikk på partikler og misfarging før administrasjon, så sant løsningen og beholderen gjør dette mulig.
5. Administreres ved intravenøs infusjon over et tidsrom på 60 minutter, ved direkte infusjon eller ved hjelp av et Y-type sett for intravenøs infusjon som allerede kan være innsatt. Rask intravenøs infusjon eller bolusinfusjon må unngås.
6. Administreres kun ved intravenøs infusjon.

Forlikelighet mellom rekonstituert Xenleta og intravenøse legemidler, tilsetninger eller andre substanser enn 10mM sitratbufret 0,9 % natriumklorid intravenøs infusjon og 0,9 % natriumklorid intravenøs infusjon er ikke etablert. Hvis det benyttes en felles intravenøs slange brukes til infusjon av andre legemidler i tillegg til Xenleta, bør slangen skylles før og etter hver administrasjon av Xenleta med 0,9 % natriumklorid intravenøs infusjon.

Avhending

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1457/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. juli 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xenleta 600 mg filmdrasjerte tabletter
lefamulin

(2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER))

Hver filmdrasjerte tablett inneholder lefamulinacetat tilsvarende 600 mg lefamulin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1457/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Xenleta

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTERFOLIE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xenleta 600 mg filmdrasjerte tabletter
lefamulin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Nabriva Therapeutics

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**SETT, YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xenleta 150 mg konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning
lefamulin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass med konsentrat inneholder lefamulinacetat tilsvarende 150 mg lefamulin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Konsentrat:
Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

Pose med oppløsningsvæske:
Natriumklorid
Natriumsitrat
Sitronsyre
Vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning
2 hetteglass lefamulinkonsentrat
2 poser med oppløsningsvæske

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk etter fortykning.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1457/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE MED HETTEGLASS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xenleta 150 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
lefamulin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder lefamulinacetat tilsvarende 150 mg lefamulin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk etter fortykning
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1457/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Eske med IV-løsningsmiddel for fortynning

1. LEGEMIDLETS NAVN

Oppløsningsvæske for Xenleta
Oppløsningsvæske til infusjonsvæske, oppløsning

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Natriumklorid, natriumsitrat og sitronsyre i vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oppløsningsvæske til infusjonsvæske, oppløsning
2 poser 250 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk.
Til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Skal ikke fryses.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Nabriva Therapeutics Ireland DAC
Alexandra House, Office 225/227

The Sweepstakes, Ballsbridge
Dublin 4, D04 C7H2
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1457/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskript.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**HETTEGLASS MED KONSENTRAT (15 ml)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xenleta 150 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
lefamulin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder lefamulinacetat tilsvarende 150 mg lefamulin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Sterilt konsentrat
15 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk etter fortykning
Til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Nabriva Therapeutics Ireland DAC

Alexandra House, Ballsbridge
D04 C7H2, Dublin, Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1457/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**Etikett for infusjonspose med oppløsningsvæske****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Oppløsningsvæske for Xenleta
i.v.

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hver pose inneholder: natriumklorid, natriumsitrat og sitronsyre i vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oppløsningsvæske til infusjonsvæske, oppløsning
250 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk.
Til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Skal ikke fryses.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Nabriva Therapeutics Ireland DAC
Alexandra House, Ballsbridge

D04 C7H2, Dublin, Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1457/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Xenleta 600 mg filmdrasjerte tabletter lefamulin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking, for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Xenleta er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Xenleta
3. Hvordan du bruker Xenleta
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Xenleta
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Xenleta er og hva det brukes mot

Xenleta er et antibiotisk legemiddel som inneholder virkestoffet lefamulin. Det tilhører en legemiddelgruppe som kalles "pleuromutiliner".

Lefamulin virker ved å drepe visse bakterier som forårsaker infeksjoner.

Xenleta brukes til å behandle voksne som har bakterieinfeksjoner i lungene, også kjent som lungebetennelse, når andre behandlinger for lungebetennelse ikke anses å være passende.

2. Hva du må vite før du bruker Xenleta

Bruk ikke Xenleta

- dersom du er **allergisk overfor lefamulin** eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er **allergisk overfor andre legemidler** fra pleuromutilin-klassen
- dersom du **braker visse legemidler** som kan påvirke virkningen av Xenleta. Dette er fordi noen legemidler kan stanse virkningen av Xenleta eller føre til bivirkninger hvis de gis sammen med Xenleta. Se nedenfor under **Andre legemidler og Xenleta** for å se eksempler.
- dersom du **braker legemidler** som kan forårsake endringer i hjertets elektriske aktivitet sett med et EKG (se nedenfor under **Andre legemidler og Xenleta**). Dette fordi lefamulin kan forårsake en tilstand som kalles forlengelse av QT-intervall, dvs. unormal elektrisk aktivitet som påvirker hjertets rytme.
- dersom du har en **saltubalanse** i blodet (spesielt lave nivåer av kalium i blodet)
- dersom du har eller har hatt **uregelmessig hjerterytme eller et unormalt EKG-funn som kalles QT-forlengelse**.
- dersom du har veldig langsomme hjerteslag (bradykardi)
- dersom hjertet ditt ikke fungerer godt nok (hjertesvikt)

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Xenleta

- dersom du har nyresvikt og krever dialyse.
- dersom du har skrumplever (alvorlig leversykdom.)

Hvis noe av det ovennevnte gjelder deg, eller hvis du er usikker, fortell det til lege før du tar Xenleta.

Hvis du utvikler alvorlig diaré mens du tar eller etter at du har tatt Xenleta-tabletter, snakk med lege fordi det er mulig at du trenger å stoppe bruken av legemidlet, eller at du trenger å ta et annet legemiddel for å behandle diaréen. Antibiotika kan føre til overdreven vekst av visse bakterier i tarmen, som kan skade tarmen og forårsake alvorlig diaré.

Hvis du utvikler gul hud (gulsott) eller det hvite i øynene dine blir gult (skleral ikterus), snakk med lege fordi det er mulig at du må slutte å ta Xenleta eller andre legemidler.

Andre infeksjoner

Det er en liten mulighet for at du kan få en annen infeksjon forårsaket av en annen bakterie under eller etter behandling med Xenleta. Legen vil overvåke deg nøye for eventuelle nye infeksjoner og om nødvendig gi deg annen behandling.

Barn og ungdom

Xenleta er **ikke anbefalt** for bruk hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Xenleta

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, da noen av dem kan påvirke eller bli påvirket av Xenleta. Listen nedenfor gir bare noen eksempler på legemidler som bør unngås mens du tar lefamulin eller som det må utvises varsomhet med. Legen din vil gi deg råd hvis lefamulin passer for deg.

Du må ikke ta noen av følgende legemidler sammen med lefamulin:

- karbamazepin, fenytoin, primidon (mot epilepsi)
- efavirenz, ritonavir (mot hiv)
- Johannesurt, en urtemedisin (mot depresjon eller lavt humør)
- Bosentan, diltiazem, amiodaron, sotalol, kinidin, prokainamid (mot angina, høyt blodtrykk eller hjerterytmeforstyrrelser)
- rifampicin, klaritromycin, erytromycin (mot bakterieinfeksjoner)
- flukonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol (mot soppinfeksjoner)
- ketokonazol (mot Cushings sykdom)
- repaglinid (mot diabetes)
- nefazodon, amitriptylin eller pimozid (mot depresjon eller andre psykiske sykdommer)

Det er mulig at legen må justere dosen av noen legemidler mens du tar lefamulin. Disse legemidlene inkluderer:

- * alprazolam, midazolam, triazolam eller andre legemidler som kalles benzodiazepiner (mot angst)
- * alfentanil (et opioid mot smerter)
- * vardenafil (mot erektil dysfunksjon)
- * ibrutinib (mot visse typer kreft)
- * lovastatin, rosuvastatin eller simvastatin (for å redusere kolesterolnivået)
- * metformin (mot diabetes)
- * zolpidem (mot søvnløshet)
- * etinyløstradiol (brukes i p-piller)
- * verapamil (mot høyt blodtrykk)

Inntak av Xenleta sammen med mat og drikke

Xenleta skal tas på tom mage, minst 1 time før eller 2 timer etter et måltid. Dette fordi mat og noen typer drikke kan påvirke måten legemidler virker på.

Du må ikke spise grapefrukt eller drikke grapefruktjuice mens du er på behandling med Xenleta, da det kan virke med Xenleta og øke bivirkningene.

Graviditet, amming

Ikke ta Xenleta hvis du er gravid eller ammer. Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Bruk av Xenleta vil ikke påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Xenleta inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Xenleta

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er én Xenleta-tablett på 600 mg tatt hver 12. time i 5 dager. Tablettene skal svelges hele med vann.

Xenleta-tabletter kan også tas etter oppstart av behandling med Xenleta-infusjon via intravenøst drypp. Antallet dager som du da vil trenge å ta Xenleta, vil avhenge av hvor mange dager du har fått behandling via drypp.

Legen vil fortelle deg hvor lenge du skal ta Xenleta. Det er viktig at du fullfører kuren.

Dersom du tar for mye av Xenleta

Hvis du ved et uhell tar for mange tabletter, rådfør deg med lege eller apotek.

Dersom du har glemt å ta Xenleta

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Du må fortsette med kuren fra neste planlagte dose.

Dersom du avbryter behandling med Xenleta

Ta hele kuren med tabletter som ble skrevet ut av legen, selv om du begynner å føle deg bedre før du er ferdig med alle sammen. Hvis du slutter å ta tablettene for tidlig, kan infeksjonen komme tilbake, eller tilstanden din kan bli verre.

Noen bakterier kan bli igjen og bli resistente mot antibiotika hvis du ikke fullfører kuren eller hvis du ikke tar tablettene til rett tid. Dette kan føre til at infeksjonen kommer tilbake, eller til at antibiotikumet ikke virker hvis infeksjonen kommer tilbake.

Hvis du får en bivirkning som bekymrer deg, snakk med lege umiddelbart for å få råd før du tar neste dose.

Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon om bruk av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Vanlige: kan ramme opptil 1 av 10 personer

- * lave kaliumnivåer i blodet ditt (hypokalemi), som kan forårsake muskelsvakhet, rykninger eller unormal hjerterytme
- * søvnvansker (søvnløshet)
- * hodepine
- * endring i hjerterytmen (sett på et EKG, som overvåker den elektriske aktiviteten til hjertet)
- * diaré
- * følelse av å være uvel (kvalme) eller illebefinnende (oppkast)
- * økning av et spesielt leverenzym i blodet (transaminaser)

Mindre vanlige: kan ramme opptil 1 av 100 personer

- * betennelse i tarmen som forårsaker diaré (kolitt), på grunn av en infeksjon med en bakterietype som kalles *Clostridioides difficile* (tidligere kalt *Clostridium difficile*)
- * soppinfeksjon (gjær) i halsen og munnen (trøske eller candida-infeksjon)
- * soppinfeksjon (gjær) i skjeden og ytre kvinnelige kjønnsorganer (trøske eller candida-infeksjon)
- * reduksjon av røde blodlegemer (blodmangel), som kan gjøre huden blek og forårsake svakhet eller kortpustethet
- * reduksjon av blodplater (blodceller som hjelper blodet å koagulere), som øker risikoen for blødning eller blåmerker
- * å føle seg engstelig
- * svimmelhet
- * å føle seg trøtt eller døsig
- * uregelmessige hjerteslag eller uregelmessig hjerterytme eller hjertebank
- * smerter på baksiden av nesen og halsen
- * magesmerter, smerter i buken eller rundt magen
- * forstoppelse
- * fordøyelsesbesvær, magesyre (halsbrann) eller betennelse i mageslimhinnen (magekatarr)
- * økning av et leverenzym i blodet (gamma-glutamyltransferase og alkalisk fosfatase)
- * økning av et muskelenzym i blodet (kreatinfosfokinase)
- * vanskeligheter med å urinere eller å tømme blæren helt (urinretensjon)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Xenleta

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisteren. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Xenleta

- Virkestoffet er lefamulin. Hver tablett inneholder lefamulinacetat tilsvarende 600 mg lefamulin.
- Andre innholdsstoffer er kolloidalt silisiumdioksid (E551), krysskarmellose-natrium (E468), magnesiumstearat (E572), mannitol (E421), mikrokrystallinsk cellulose (E460), povidon K30, talkum (E553b).
- Filmbrasjering: svart jernoksid (E172), indigokarminlakk (E132), makrogol, poly-(vinyalkohol) (E1203), propylenglykol, skjellakk (E904), talkum, titandioksyd (E171).

Hvordan Xenleta ser ut og innholdet i pakningen

Xenleta 600 mg filmbrasjerte tabletter er blå, ovale, filmbrasjerte tabletter med "LEF 600" trykt i svart på én side.

Xenleta filmbrasjerte tabletter leveres i blisterpakninger på 10 tabletter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Xenleta 150 mg konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning lefamulin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking, for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du bruker dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Xenleta er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Xenleta
3. Hvordan du bruker Xenleta
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Xenleta
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Xenleta er og hva det brukes mot

Xenleta er et antibiotisk legemiddel som inneholder virkestoffet lefamulin. Det tilhører en legemiddelgruppe som kalles "pleuromutiliner".

Lefamulin virker ved å drepe visse bakterier som forårsaker infeksjoner.

Xenleta brukes til å behandle voksne som har bakterielle infeksjoner i lungene, kjent som lungebetennelse, når andre behandlinger for lungebetennelse ikke er ansett å være passende.

2. Hva du må vite før du bruker Xenleta

Bruk ikke Xenleta

- dersom du er **allergisk overfor lefamulin** eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er **allergisk overfor andre legemidler** fra pleuromutilin-klassen
- dersom du **braker visse legemidler** som kan påvirke virkningen av Xenleta. Dette er fordi noen legemidler kan stanse virkningen av Xenleta eller føre til bivirkninger hvis de gis sammen med Xenleta. Se nedenfor under **Andre legemidler og Xenleta** for å finne eksempler.
- dersom du bruker andre legemidler som kan forårsake endringer i hjertets elektriske aktivitet sett med et EKG. Se nedenfor under **Andre legemidler og Xenleta**. Dette fordi lefamulin kan forårsake en tilstand som kalles forlengelse av QT-intervall, dvs. unormal elektrisk aktivitet som påvirker hjertets rytme.
- dersom du har en **saltubalanse** i blodet (spesielt lave nivåer av kalium i blodet)
- dersom du har eller har hatt **uregelmessig hjerterytme eller et unormal EKG-funn som kalles QT-forlengelse**.
- dersom du har **veldig langsomme hjerteslag** (bradykardi)
- dersom **hjertet ditt ikke fungerer godt** nok (hjertesvikt)

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du bruker Xenleta

- dersom du har nyresvikt og krever dialyse.
- dersom du har skrumplever (alvorlig leversykdom)

Hvis noe av det ovennevnte gjelder deg, eller hvis du er usikker, fortell det til lege før du tar Xenleta.

Hvis du utvikler alvorlig diaré mens du bruker eller etter å ha brukt Xenleta, fortell det til legen umiddelbart fordi det kan være nødvendig å avbryte behandlingen. Antibiotika kan føre til overdreven vekst av visse bakterier i tarmen, som kan skade tarmen og forårsake alvorlig diaré.

Hvis du utvikler gul hud (gulsott) eller det hvite i øynene dine blir gult (skleral ikterus), snakk med lege fordi det er mulig at du må slutte å ta Xenleta eller andre legemidler.

Andre infeksjoner

Det er en liten mulighet for at du kan få en annen infeksjon forårsaket av en annen bakterie under eller etter behandling med Xenleta. Legen vil overvåke deg nøye for eventuelle nye infeksjoner og om nødvendig gi deg annen behandling.

Barn og ungdom

Xenleta er ikke anbefalt for bruk hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Xenleta

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, da noen av dem kan påvirke eller bli påvirket av Xenleta. Listen nedenfor gir bare noen eksempler på legemidler som bør unngås mens du tar lefamulin eller som det bør utvises varsomhet mot. Legen din vil gi deg råd om lefamulin passer for deg.

Du må ikke ta noen av følgende legemidler sammen med lefamulin:

- karbamazepin, fenytoin, primidon (for epilepsi)
- efavirenz (for hiv)
- Johannesurt, en urtemedisin (for depresjon eller lavt humør)
- bosentan, diltiazem, amiodaron, sotalol, kinidin, prokainamid (mot angina, høyt blodtrykk eller hjerterytmeforstyrrelser)
- rifampicin, klaritromycin, erytromycin (mot bakterieinfeksjoner)
- flukonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol (mot soppinfeksjoner)
- ketokonazol (for Cushings sykdom)
- repaglinid (mot diabetes)
- nefazodon, amitryptilin eller pimozid (mot depresjon eller andre psykiske lidelser)

Det er mulig at legen må justere dosen av noen legemidler mens du tar lefamulin. Disse legemidlene inkluderer:

- * lovastatin, rosuvastatin eller simvastatin (for å senke kolesterolnivåene)
- * metformin (mot diabetes)
- * etinyløstradiol (brukes i p-piller)

Graviditet, amming

Ikke bruk Xenleta hvis du er gravid eller ammer. Snakk med lege eller sykepleier før du bruker dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Bruk av Xenleta vil ikke påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Xenleta inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 1055 mg natrium (hovedkomponent i kjøkken-/bordsalt) i hver doseringsenhet. Dette tilsvarer 53 % av det anbefalte maksimale daglige kostinntaket av natrium for en voksen.

3. Hvordan du bruker Xenleta

Xenleta vil bli gitt til deg av lege eller sykepleier.

Den anbefalte dosen for voksne er 150 mg hver 12. time. Det vil bli gitt til deg gjennom et drypp direkte i en vene (intravenøst) i 1 time.

Et behandlingsforløp varer vanligvis i 7 dager, eller lenger hvis legen anbefaler det.

Legen kan bestemme å bytte fra at du får Xenleta som drypp, til at du får Xenleta-tabletter for å fullføre behandlingen for totalt (drypp og tablett) 7 dagers behandling.

Dersom du gis mer Xenleta enn du bør få

Xenleta vil bli gitt til deg på sykehus av lege eller sykepleier. Det er derfor usannsynlig at du gis for mye. Fortell det til lege eller sykepleier hvis du er bekymret for at du kan ha fått for mye Xenleta.

Hvis du hopper over en dose Xenleta

Xenleta vil bli gitt til deg på sykehus av lege eller sykepleier. Det er derfor usannsynlig at du hopper over en dose. Fortell det til lege eller sykepleier hvis du er bekymret for at du kan ha hoppet over en dose.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Vanlige: kan ramme opptil 1 av 10 personer

- * lave kaliumnivåer i blodet ditt (hypokalemi), som kan forårsake muskelsvakhet, rykninger eller unormal hjerterytme
- * søvnvansker (søvnløshet)
- * hodepine
- * diaré
- * følelse av å være uvel (kvalme) eller illebefinnende (oppkast)
- * økning av et spesielt leverenzym i blodet (transaminaser)
- * rødhet eller hevelse eller smerter på injeksjonsstedet
- * endring i hjerterytmen (sett på et EKG, som overvåker den elektriske aktiviteten til hjertet)

Mindre vanlige: kan ramme opptil 1 av 100 personer

- * betennelse i tarmen som forårsaker diaré (kolitt), på grunn av en infeksjon med en bakterietype som kalles *Clostridioides difficile* (tidligere kalt *Clostridium difficile*)
- * soppinfeksjon (gjær) i halsen og munnen (trøske eller candida-infeksjon)
- * soppinfeksjon (gjær) i skjeden og ytre kvinnelige kjønnsorganer (trøske eller candida-infeksjon)
- * reduksjon av røde blodlegemer (blodmangel), som kan gjøre huden blek og forårsake svakhet eller kortpustethet
- * reduksjon av blodplater (blodceller som hjelper blodet å koagulere), som øker risikoen for blødning eller blåmerker
- * å føle seg engstelig
- * svimmelhet
- * å føle seg trøtt eller døsig
- * uregelmessige hjerteslag eller uregelmessig hjerterytme eller hjertebank
- * smerter på baksiden av nesen og halsen
- * magesmerter, smerter i buken eller rundt magen
- * forstoppelse
- * fordøyelsesbesvær, magesyre (halsbrann) eller betennelse i mageslimhinnen (magekatarr)
- * økning av et leverenzym i blodet (gamma-glutamyltransferase og alkalisk fosfatase)
- * økning av et muskelenzym i blodet (kreatinfosfokinase)
- * vanskeligheter med å urinere eller å tømme blæren helt (urinretensjon)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Xenleta

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglassetiketten og ytterkartongen. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Konsentrat: Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppløsningsvæske: Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.

Etter fortykning:

Stabiliteten til den fortynnede oppløsningen er påvist i 24 timer ved romtemperatur og 48 timer ved 2 °C - 8 °C. Administrer umiddelbart etter fortykning. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider under bruk og betingelser før bruk brukerens ansvar og skal normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C - 8 °C, med mindre fortykning fant sted i kontrollerte og validerte aseptisk betingelser.

Den fortynnede oppløsningen skal være klar og fargeløs og skal ikke brukes hvis den inneholder partikler eller hvis løsningen er uklar.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Xenleta

- Virkestoffet er lefamulin. Hvert hetteglass inneholder lefamulinacetat tilsvarende 150 mg lefamulin.
- De andre ingrediensene er: sitronsyre (E 330), natriumsitratdihydrat (E 331), natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Xenleta ser ut og innholdet i pakningen

Xenleta er et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Konsentratet er en klar, fargeløs oppløsning i et hetteglass av glass, lukket med en gummipropp og forseglet med en hette som løftes av.

Oppløsningsvæsken er en klar, fargeløs oppløsning i en polypropylen-infusjonspose.

Xenleta leveres i en pakning som inneholder 2 hetteglass med konsentrat og 2 infusjonsposer med oppløsningsvæske.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instruksjoner for fortynning før administrering

Parenterale (intravenøse) legemidler må inspiseres visuelt for partikler eller misfarging før administrering. Bare oppløsninger som er klare, fargeløse og frie for synlige partikler skal fortynnes.

Slik klargjør du Xenleta for administrering

Generelle forsiktighetsregler

Hvert hetteglass og hver infusjonspose er kun til engangsbruk. Standard aseptiske teknikker må brukes for klargjøring og administrering av oppløsning.

Instruksjoner for fortynning og infusjon

Xenleta-konsentrat må blandes inn i posen med oppløsningsvæske som inneholder 250 ml oppløsning av 10 mM sitratbufret saltvann, og administreres ved infusjon.

1. Trekke ut 15 ml av Xenleta fra konsentrathetteglasset med aseptisk teknikk.
2. Overfør konsentrat til posen med oppløsningsvæske som inneholder 250 ml oppløsning av 10 mM sitratbufret 0,9 % natriumklorid.
3. Kast ubrukte deler fra konsentrathetteglasset. Hetteglasset med konsentrat og posen med oppløsningsvæske er kun til engangsbruk.
4. Den fortynnede oppløsningen skal være klar og fargeløs. Parenterale legemidler må inspiseres visuelt for finstøv og misfarging før administrering, når oppløsning og beholder tillater det.
5. Administrer ved intravenøs infusjon over en tidsperiode på 60 minutter ved direkte infusjon eller gjennom et intravenøst infusjonssett av Y-typen som allerede kan være på plass. Unngå rask eller bolusbasert intravenøs infusjon.
6. Skal kun administreres ved intravenøs infusjon.

Kompatibiliteten til rekonstituert Xenleta med intravenøse legemidler, tilsetningsstoffer eller andre stoffer enn intravenøs infusjon av sitratbufret 0,9 % natriumklorid eller intravenøs infusjon av 0,9 % natriumklorid på 10 mM er ikke fastslått. Hvis en vanlig intravenøs slange brukes til å administrere andre legemidler i tillegg til Xenleta, må slangen skylles før og etter hver administrering av Xenleta med intravenøs infusjon av 0,9 % natriumklorid.

Destruering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.