

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Xenleta 600 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur lefamulin asetat sem jafngildir 600 mg af lefamulini.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Blá sporöskjulaga filmuhúðuð tafla með „LEF 600“ prentað með svörtu bleki á aðra hliðina.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Xenleta er ætlað til meðferðar við lungnabólgu sem smitast hefur utan sjúkrahúss (community-acquired pneumonia) hjá fullorðnum þegar notkun bakteríulyfja sem yfirleitt eru ráðlögð sem upphafsmeðferð við lungnabólgu sem smitast utan sjúkrahúss er ekki talin eiga við eða þegar slík meðferð hefur brugðist (sjá kafla 5.1).

Íhuga skal opinberar leiðbeiningar fyrir viðeigandi notkun bakteríulyfja.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

Ráðlögð skömmtun Xenleta kemur fram í töflu 1.

Hægt er að meðhöndla sjúklinga með lefamulini til inntöku allan tímann í samræmi við klínískt ástand. Þegar meðferð er hafin með gjöf í bláæð (sjá samantekt á eiginleikum Xenleta innrennslislyfi, lausn) má skipta yfir í töflur eftir því sem við á klínískt.

**Tafla 1: Skömmtun Xenleta**

Skömmtun	Meðferðarlengd
Eingöngu lefamulin til inntöku: Xenleta 600 mg töflur til inntöku á 12 klst. fresti	5 dagar
Lefamulin í bláæð með möguleika á að skipta yfir í lefamulin til inntöku: Xenleta 150 mg á 12 klst. fresti með innrennsli í bláæð á 60 mínútum með möguleika á að skipta yfir í Xenleta 600 mg töflur til inntöku á 12 klst. fresti	7 daga heildarmeðferð í bláæð eða hvort tveggja í bláæð og með inntöku

#### Sérstakir hópar

#### *Aldraðir*

Ekki þarf að að aðlaga skammta hjá öldruðum (sjá kafla 5.2).

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki þarf að að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi þ.m.t. þeim sem eru í blóðskilun (sjá kafla 4.4 og 5.2).

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki þarf að að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

#### *Börn*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun lefamulins hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### Lyfjagjöf

Til inntöku.

Töflurnar á að gleypa heilar með vatni. Xenleta á að taka á fastandi maga.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ofnæmi fyrir einhverju öðru lyfi í flokki pleuromutilina.

Samhliðagjöf með meðalöflugum eða öflugum CYP3A virkjum (t.d. efavirenz, phenytoin, rifampicin) eða með öflugum CYP3A hemlum (t.d. clarithromycin, itraconazol, ritonavir) (sjá kafla 4.5).

Samhliðagjöf með CYP3A hvarfefnum (t.d. geðrofslyf, erythromycin, þríhringlaga þunglyndislyf) sem lengja QT bil (sjá kafla 4.5).

Samhliðagjöf með lyfjum sem lengja QT bil eins og lyf við hjartsláttartruflunum í flokki IA (t.d. quinidin, procainamid) eða flokk III (t.d. amiodaron, sotalol) (sjá kafla 4.5).

Þekkt lenging á QT bili.

Truflun á blóðsaltajafnvægi, einkum ómeðhöndluð blóðkalíumlækkun.

Hægsláttur sem skiptir máli klínískt, hvíkul hjartabilun eða saga um hjartsláttartruflunum frá sleglum með einkennum.

Samhliðagjöf með næmum CYP2C8 hvarfefnum (t.d. repaglinid) (sjá kafla 4.5).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Lenging á QTc bili og sjúkdómar sem hugsanlega tengjast lengingu QTc-bils

Breytingar á raflífeðlisfræði hjartans hafa sést í rannsóknum sem ekki eru klínískar og klínískum rannsóknum með lefamulini. Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með lungnabólgu sem smitast hefur utan sjúkrahúss var meðalbreyting á QTcF 11,4 msek. frá upphafsgildi að degi 3 til 4. Aukning QTcF frá upphafsgildi >30 msek. sást hjá 17,9% og >60 msek. hjá 1,7% sjúklinga og voru algengari eftir gjöf lefamulins í bláæð en við inntöku.

Gæta á varúðar við notkun lefamulins hjá sjúklingum með nýrnabilun sem þurfa á skilun að halda vegna þess að efnaskiptaraskanir í tengslum við nýrnabilun geta valdið QT lengingu.

Gæta á varúðar við notkun lefamulins hjá sjúklingum með væga, meðalmikla eða svæsna skorpulifur vegna þess að efnaskiptaraskanir í tengslum við skerta lifrarstarfsemi geta valdið QT lengingu.

#### Niðurgangur í tengslum við *Clostridioides* (áður þekkt sem *Clostridium*) *difficile*

Greint hefur verið frá niðurgangi í tengslum við *C. difficile* við notkun lefamulins sem getur verið breytilegur m.t.t. alvarleika allt frá vægum niðurgangi til banvænnar ristilbólgu. Íhuga á líkur á niðurgangi í tengslum við *C. difficile* hjá öllum sjúklingum með niðurgang meðan á gjöf lefamulins stendur eða þegar henni er lokið (sjá kafla 4.8). Nákvæm sjúkrasaga er nauðsynleg þar sem greint hefur verið frá niðurgangi í tengslum við *C. difficile* meira en tveimur mánuðum eftir gjöf bakteríulyfja.

Ef grunur leikur á niðurgangi í tengslum við *C. difficile* eða staðfesting liggur fyrir getur þurft að hætta yfirstandandi notkun bakteríulyfja sem ekki er beint gegn *C. difficile*. Íhuga á viðeigandi stuðningsaðgerðir ásamt sérstakri meðferð við *Clostridioides difficile*.

#### Ónæmar örverur

Langvarandi notkun getur valdið ofvexti ónæmra lífvera og þá getur þurft að gera hlé á meðferð eða grípa til annarra viðeigandi aðgerða.

#### Áhrif á lifrartransamínasa

Ráðlagt er að fylgjast með lifrartransamínösum (ALAT, ASAT) meðan á meðferð stendur, einkum hjá sjúklingum með hækkaða transamínasa við upphaf meðferðar (sjá kafla 4.8).

#### Skert lifrarstarfsemi

Minnkuð próteinbinding lefamulins er hjá sjúklingum með meðalskerta (Child-Pugh B) eða verulega skerta (Child-Pugh C) lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða eða einstaklinga með vægt skerta (Child-Pugh A) lifrarstarfsemi. Meðferð hjá sjúklingum með meðalskerta eða verulega skerta lifrarstarfsemi á eingöngu að hefja eftir vandlegt mat á ávinningi og áhættu, vegna hugsanlegrar hættu á aukaverkunum í tengslum við aukna þéttni óbundins lefamulins þ.m.t. lengingu QTcF bils. Fylgjast á náið með sjúklingum meðan á meðferð stendur.

#### Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

#### *Lyfhrifamilliverkanir*

Samhliðagjöf lefamulins með lyfjum sem þekkt er að lengja QT bil er frábending (sjá kafla 4.3).

#### *Lyfjahvarfamilliverkanir*

#### Áhrif annarra lyfja á lefamulin

##### *Notkun ásamt meðalöflugum og öflugum CYP3A/P-gp virkjum*

Lyf sem eru meðalöflugir eða öflugir CYP3A virkjar (t.d. rifampicin, jóhannesarjurt [*Hypericum perforatum*], carbamazepin, phenytoin, bosentan, efavirenz, primidon) geta dregið marktækt úr plasmabéttni lefamulins og geta dregið úr verkun lefamulins. Ekki má gefa þessi lyf samhliða lefamulini (sjá kafla 4.3).

##### *Notkun ásamt öflugum CYP3A/P-gp hemlum*

Lyf sem eru öflugir CYP3A og P-gp hemlar (t.d. clarithromycin, diltiazem, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, posaconazol, meðferðir sem innihalda ritonavir, voriconazol) geta breytt frásogi lefamulins og þess vegna aukið plasmabættni lefamulins. Ekki má gefa þessi lyf eða greipaldinsafa samhliða lefamulini (sjá kafla 4.3).

#### Lefamulin getur hugsanlega haft áhrif á önnur lyf

Lefamulin er meðalöflugur CYP3A hemill en er án örvunareiginleika.

Samhliðagjöf lefamulins til inntöku með lyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A t.d. alprazolam, alfentanil, ibrutinib, lovastatin, simvastatin, triazolam, vardenafil og verapamil getur aukið plasmabættni þessara lyfja. Sjá töflu 2.

Samhliðagjöf lefamulins með lyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C8 (t.d. repaglinid) getur aukið plasmabættni þessara lyfja. Samhliðagjöf með næmum CYP2C8 hvarfefnum er frábending (sjá kafla 4.3 og töflu 2).

Í klínískri rannsókn á lyfjamilliverkunum varð engin klínískt mikilvæg milliverkun við samhliðagjöf lefamulins með P-gp hvarfefninu digoxini. Klínískar rannsóknir á lyfjamilliverkunum með lefamulini og hvarfefnum annarra flutningspróteina hafa ekki verið gerðar. *In vitro* rannsóknir benda til að lefamulin verki eins og hemill á flutningspróteinin OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OCT1 og MATE1. Því er ráðlagt að gæta varúðar við samhliðagjöf lefamulins með næmum hvarfefnum þessara flutningspróteina, sérstaklega hvarfefnum með þröngt meðferðarbil.

Í töflu 2 er yfirlit yfir áhrif á plasmabættni lefamulins og lyfja sem gefin eru samhliða sem hlutfall meðaltals minnstu fervika (90% öryggisbil). Stefna örvanna tákna breytingu á útsetningu ( $C_{max}$  og AUC) þar sem ↑ tákna meira en 25% aukningu, ↓ tákna meira en 25% minnkun og ↔ tákna enga breytingu (jafnt og eða minna en 25% minnkun eða aukning). Taflan hér á eftir er ekki tæmandi.

**Tafla 2: Milliverkanir og ráðleggingar um skammta fyrir Xenleta til inntöku með öðrum lyfjum**

Lyf eftir verkunarsviði/hugsanlegur verkunarháttur milliverkunar	Áhrif á lyfjabættni	$C_{max}$	AUC	Klínískar athugasemdir
<b>LYF VIÐ HJARTSLÁTTARTRUFLUNUM</b>				
Digoxin 0,5 mg stakur skammtur  (P-gp hömlun)	— Digoxin	1,05 (0,88-1,26)	1,11 (0,98-1,27)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
<b>ÞUNGLYNDISLYF</b>				
Fluvoxamin* 100 mg tvisvar á dag  (Væg CYP3A hömlun)	Ekki rannsakað Gert ráð fyrir — fyrir lefamulin			Ekki þarf að aðlaga skammta.
<b>SYKURSÝKILYF</b>				
Metformin 1.000 mg stakur skammtur  (MATE, OCT1, OCT2 hömlun)	Ekki rannsakað			Ráðlagt er að gæta varúðar. Samhliðagjöf með lefamulini getur aukið útsetningu fyrir metformini. Fylgjast á með sjúklingum.
Repaglinid* 0,25 mg stakur skammtur  (CYP3A4, CYP2C8 hömlun)	Ekki rannsakað Gert ráð fyrir ↑ fyrir repaglinid			Samhliðagjöf með lefamulini getur aukið útsetningu fyrir repaglinidi og er frábending (sjá kafla 4.3).
<b>SVEPPALYF</b>				

<b>Lyf eftir verkunarsviði/hugsanlegur verkunarháttur milliverkunar</b>	<b>Áhrif á lyfjapéttni</b>	<b>C<sub>max</sub></b>	<b>AUC</b>	<b>Klínískar athugasemdir</b>
Ketoconazol 200 mg tvisvar á dag  (Öflug CYP3A4 hömlun)	↑ Lefamulin	1,58 (1,38-1,81)	2,65 (2,43-2,90)	Samhliðagjöf með öflugum CYP3A hemli eins og ketoconazoli getur aukið útsetningu fyrir lefamulini og er frábending (sjá kafla 4.3).
Fluconazol* 400 mg dag 1 + 200 mg einu sinni á dag  (Miðlungs CYP3A hömlun)	Ekki rannsakað Gert ráð fyrir ↑ fyrir lefamulin			Samhliðagjöf með lyfjum sem vitað er að lengja QT bil er frábending (sjá kafla 4.3).
<b>LYF VIÐ MYCOBAKTERIUM</b>				
Rifampicin 600 mg einu sinni á dag  (Öflug CYP3A virkjun)	↓ Lefamulin	0,43 (0,37-0,50)	0,28 (0,25-0,31)	Samhliðagjöf með öflugum CYP3A virkjum getur dregið úr meðferðaráhrifum lefamulins og er frábending (sjá kafla 4.3).
<b>LYF SEM INNIHALDA ETHINYL ESTRADIOL</b>				
Ethinyl estradiol* 35 míkróg einu sinni á dag  (CYP3A4 hömlun)	Ekki rannsakað			Gæta skal varúðar við notkun. (sjá kafla 4.6).
<b>HIV-VEIRULYF</b>				
Efavirenz * 600 mg einu sinni á dag  (Miðlungs CYP3A4 virkjun)	Ekki rannsakað Gert ráð fyrir ↓ fyrir lefamulin			Samhliðagjöf með meðalöflugum CYP3A virkjum getur dregið úr meðferðaráhrifum lefamulins og er frábending (sjá kafla 4.3).
<b>BENZODIAZEPIN BZ1 VIÐTAKABLOKKAR</b>				
Zolpidem* 10 mg stakur skammtur  (CYP3A4 hömlun)	Ekki rannsakað Gert ráð fyrir ↑ fyrir zolpidem			Fylgjast á með aukaverkunum meðan á samhliðagjöf með lefamulini stendur. Íhuga skal skammtaaðlögun zolpidems <sup>#</sup> .
<b>MAGASYRUHEMLAR/SYRUHEMJANDI LYF</b>				
Omeprazol	Ekki rannsakað Gert ráð fyrir: ↔ fyrir lefamulin			Ekki þarf að aðlaga skammta.
<b>JURTALYF</b>				
Jóhannesarjurt  (Öflug CYP3A4 virkjun)	Ekki rannsakað Gert ráð fyrir: ↓ fyrir lefamulin			Samhliðagjöf með öflugum CYP3A virkjum getur dregið úr meðferðaráhrifum lefamulins og er frábending (sjá kafla 4.3).
<b>HMG-COA REDÚKTASAHEMLAR</b>				
Rosuvastatin 20 mg stakur skammtur Atorvastatin, lovastatin, pravastatin	Ekki rannsakað			Gæta skal varúðar við notkun.

Lyf eftir verkunarsviði/hugsanlegur verkunarháttur milliverkunar	Áhrif á lyfjapéttni	C <sub>max</sub>	AUC	Klínískar athugasemdir
(CYP3A, BCRP, OATP1 hömlun)				
<b>RÓANDI LYF</b>				
Midazolam 2 mg stakur skammtur til inntöku  (CYP3A4 hömlun)	— Midazolam	2,03 (1,84-2,23)	3,07 (2,75-3,43)	Ráðlagt er að gæta varúðar við samhliðagjöf með lefamulini til inntöku. Íhuga skal skammtaaðlögun midazolam <sup>#</sup> .

\*Byggt á *in vitro* rannsóknunum á milliverkunum, lífeðlisfræðilegt lyfjahvarfalíkan var þróað og notað sem spágildi.

<sup>#</sup>Sjá viðeigandi samantekt á eiginleikum lyfs.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

##### Konur sem geta orðið þungaðar

Konur sem geta orðið þungaðar eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Xenleta stendur. Konur sem nota getnaðarvarnarlyf til inntöku eiga að nota sæðishindrandi getnaðarvörn til viðbótar.

##### Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun lefamulins á meðgöngu.

Dýrarrannsóknir hafa sýnt fram á aukna tíðni andvana fæðinga (sjá kafla 5.3).

Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýrarrannsóknum nægja ekki til að segja fyrir um áhrif á þroska fósturvísis-fósturs (sjá kafla 5.3).

Xenleta er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu.

##### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort lefamulin/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk.

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfjahvörf hjá dýrum sýna að lefamulin/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólk (sjá kafla 5.3).

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Hætta á brjóstgjöf meðan á meðferð með Xenleta stendur.

##### Frjósemi

Áhrif lefamulins á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið rannsökuð.

Lefamulin skerðir ekki frjósemi eða æxlun hjá rottum (sjá kafla 5.3).

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Xenleta hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

#### 4.8 Aukaverkanir

##### Samantekt á öryggi lyfsins

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá voru niðurgangur (7%), ógleði (4%), uppköst (2%), hækkuð lifrarensím (2%), höfuðverkur (1%), kalíumlækkun (1%), og svefnleysi (1%).

Aukaverkanir frá meltingarfærum tengdust aðallega lefamulini til inntöku og varð til þess að meðferð var hætt hjá <1%.

Algengasta alvarlega aukaverkunin var gáttatif (<1%).

### Tafla með aukaverkunum

Byggt á sameinuðum niðurstöðum úr 3. stigs rannsóknum fyrir stungulyf og töflur hafa eftirfarandi aukaverkanir komið fram með lefamulini. Aukaverkanirnar eru flokkaðar samkvæmt líffærum og tíðni. Tíðnin er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

**Tafla 3: Tíðni aukaverkana eftir líffærum í klínískum rannsóknum**

Líffærakerfi	Algengar	Sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Ristilbólga af völdum <i>Clostridioides difficile</i> Hvítsveppasýking í munnkoki Sveppasýking í leggöngum og sköpum
Blóð og eitlar		Blóðleysi Blóðflagnafæð
Efnaskipti og næring	Kalíumlækkun	
Geðræn vandamál	Svefnleysi	Kvíði
Taugakerfi	Höfuðverkur	Sundl Syfja
Hjarta	Lenging QT bils samkvæmt hjartalínuriti	Gáttatif Hjartsláttarónot
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Verkur í munnkoki
Meltingarfæri	Niðurgangur Ógleði Uppköst	Kviðverkur Verkur ofarlega í kvið Hægðatregða Meltingartruflun Óþægindi á uppmagálssvæði Magabólga Magabólga með fleiðrum
Lifur og gall	Aukinn alanín aminotransferasi* Aspartat aminotransferasi*	Aukinn alkalískur fosfatasi Aukinn gamma-glutamyltransferasi
Nýru og þvaggfæri		Þvagteppa
Rannsóknaniðurstöður		Aukinn kreatínkínasi

\*Í 3. stigs rannsóknum (sameinaðar niðurstöður fyrir lyf til gjafar í bláæð og til inntöku) voru gildi alanín aminotransferasa eftir upphafsgildi >3 föld og >5 föld efri mörk eðlilegra gilda hjá 5% og 2% sjúklinga sem fengu Xenleta samanborið við 5% og 1% sjúklinga sem fengu moxifloxacin. Gildi aspartat aminotransferasa eftir upphafsgildi voru >3 föld og >5 föld efri mörk eðlilegra gilda hjá 4% og 1% sjúklinga sem fengu Xenleta samanborið 2% og 1% sjúklinga sem fengu moxifloxacin. Þetta var án einkenna og rannsóknagildin gengu til baka og voru að jafnaði í hámarki fyrstu viku Xenleta meðferðar. Enginn sjúklingur sem fékk Xenleta náði Hy's Law viðmiðunum.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun



lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Stærsti staki skammtur af lefamulini, 750 mg til inntöku, var gefinn heilbrigðum þátttakendum í klínískum rannsóknum og tengdist engum alvarlegum aukaverkunum. QT bil getur aukist samhliða aukinni útsetningu fyrir lefamulini. Meðferð við ofskömmun lefamulins á að vera eftirlit og almennar stuðningsaðgerðir. Blóðskilun fjarlægir ekki lefamulin marktækt úr blóðrás.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bakteríulyf til altækrar notkunar, pleuromutilin, ATC-flokkur: J01XX12.

#### Verkunarháttur

Lefamulin er pleuromutilin bakteríulyf. Það hamlar próteinmyndun í bakteríum með víxlverkun við A- og P- set á PTC (peptidyl transferase centre) í miðhluta V hneppi á 23S rRNA á 50S ribosomal undireiningu, kemur í veg fyrir rétta staðsetningu tRNA.

#### Ónæmi

Ónæmi gegn lefamulini í tegundum sem venjulega eru nærmar getur verið vegna verkunarháttar sem felur í sér sérstaka vörn eða breytingar á ribósóm markseti vegna ABC-F próteina eins og *vga* (A, B, E), Cfr methyl transferasa eða vegna stökkbreytinga ribósóm próteina L3 og L4 eða í V hneppi 23S rRNA.

Cfr leiðir yfirleitt til krossónæmis með oxazolidinonum, lincosamídi, phenicol og streptograminum í flokki A. ABC-F prótein geta leitt til krossónæmis með lincosamíðum og streptograminum í flokki A.

Lífverur sem eru ónæmar fyrir öðrum bakteríulyfjum í flokki pleuromutilina eru yfirleitt með krossónæmi gegn lefamulini.

Verkunarháttar sem leiðir til ónæmis fyrir beta-lactam lyfjum, macrolíðum, quinolonum, tetracyclinum, hemlum á fólátferli, mupirocinum og glycopeptíðum hefur ekki áhrif á virkni lefamulins.

Meðfætt ónæmi gegn lefamulini verður hjá *Enterobacteriales* (t.d. *Klebsiella pneumoniae*) og loftháðum Gram-neikvæðum bakteríum sem valda ekki gerjun (t.d. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*).

#### Virgni gegn bakteríum ásamt öðrum bakteríulyfjum

*In vitro* rannsóknir sýna engin andverkandi áhrif milli lefamulins og amikacins, azithromycins, aztreonams, ceftriaxons, levofloxacins, linezolidis, meropenems, penicillins, tigecyclins, trimethoprimis/sulfamethoxazols og vancomycins.

#### Næmispróf túlkanlegra viðmiðana

Ráðlagðar túlkanlegar viðmiðanir fyrir mörk staðfests lágmarksheftistyrks samkvæmt EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing):

Lífverur	Lágmarksheftistyrkur (mg/l)	
	Næmi ( $\leq S$ )	Ónæmi ( $> R$ )

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25

### Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Örverueyðandi virkni lefamulins gegn *S. pneumoniae* og *S. aureus* samsvaraði best með hlutfallinu milli flatarmáls undir þéttni-tímaferli fyrir óbundið lyf á 24 klst. og hlutfalli lágmarksheftistyrks (24 klst. AUC/MIC).

### Verkun á sérstaka sjúkdómsvalda

Í klínískum rannsóknum var sýnt fram á verkun á sjúkdómsvalda sem eru næmir fyrir lefamulini *in vitro* talið upp við hverja ábendingu:

### **Lungnabólga sem smitast hefur utan sjúkrahúss**

- Gram-jákvæðar bakteríur:
  - *Streptococcus pneumoniae*
  - *Staphylococcus aureus*
- Gram-neikvæðar bakteríur:
  - *Haemophilus influenzae*
  - *Legionella pneumophila*
- Aðrar bakteríur:
  - *Mycoplasma pneumoniae*
  - *Chlamydophila pneumoniae*

Verkun á eftirfarandi sjúkdómsvalda hefur ekki verið staðfest m.t.t. samþykktra ábendinga enda þótt *in vitro* rannsóknir bendi til þeir myndu vera næmir fyrir lefamulini ef áunnið ónæmi væri ekki til staðar:

- Gram-neikvæðar bakteríur:
  - *Haemophilus parainfluenzae*
  - *Moraxella catarrhalis*

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Xenleta hjá einum eða fleiri undirhópum barna við lungnabólgu sem smitast hefur utan sjúkrahúss (sjá kafla 4.2 um notkun handa börnum).

### Upplýsingar úr klínískum rannsóknum

Í eftirá greiningu hjá undirhóp úr tveimur 3. stigs rannsóknum hjá sjúklingum með lungnabólgu sem smitast hefur utan sjúkrahúss er klínísk lækningatíðni, í heimsókn eftir meðferð hjá sjúklingum með jákvæða svörun fyrir *S. pneumoniae* í ræktun hrákasýnis, blóðræktun eða mótetni í þvagi var jákvætt, lægri hjá sjúklingum sem fengu lefamulin en sjúklingum sem fengu moxifloxacin. Þegar meðferð var hafin með gjöf í bláæð var lækningatíðnin 28/36 [77,8%; (95% öryggisbil (CI) 60,8% til 89,9%)] með lefamulini og 26/31 [83,9%; (95% CI 66,3% til 94,6%)] með moxifloxacini. Þegar meðferð var hafin með gjöf með inntöku var lækningatíðnin 19/25 (76%; 95% CI 55,9% til 90,6%) með lefamulini og 30/32 (93,8%; 95% CI 79,2% til 99,2%) með moxifloxacini.

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásög

Eftir inntöku 600 mg í töfluformi með tafarlausa losun er aðgengi lefamulins við fastandi ástand 25,8%. Útsetning á degi 1 (AUC<sub>0-12h</sub>) jafngildir útsetningu sem næst með 150 mg af lefamulini í bláæð.

Þegar stakur 600 mg skammtur af lefamulini (tafla með tafarlausa losun) er gefinn samhliða fitu- og orkuríkum morgunverði dró lítillga úr nýtingu (21,0%).

### Dreifing

Lefamulin er miðlungs mikið eða afar mikið bundið próteinum í plasma (alpha-1 acid glycoprótein > albúmín í sermi hjá mönnum) á bilinu 88-97% við þéttina 1 míkrog/ml, 83-94% við 3 míkrog/ml og 73-86% við 10 míkrog/ml (háð greiningu), sem sýnir mettanlega ólínulega bindingu á bilinu 1-10 míkrog/ml. Dreifingarrúmmál við jafnvægi ( $V_{ss}$ ) er u.þ.b. 2,5 l/kg. Sýnt var fram á hraða dreifingu lefamulins í vefi, í húð og mjúkvefi með örhimnuskilun, og í þekjuvökva (epithelial lining fluid) með berkju- og lungnablöðruskolun.

### Umbrot

Í plasma umbrotnar á milli 24 og 42% af lefamulini aðallega með CYP3A fasa I hvörfum sem leiða aðallega til hydroxyl umbrotsefna sem eru án bakteríudrepandi eiginleika. Greinilegast er aðalumbrotsefnið BC-8041 (2R-hydroxy lefamulin). BC-8041 er eina umbrotsefnið í plasma sem stendur fyrir >10% (13,6% til 17,3%) af öllu lyfjatengdu efni eftir inntöku en engin umbrotsefni standa fyrir meira en 10% ( $\leq 6,7\%$ ) eftir gjöf í bláæð.

### Brotthvarf

Brotthvarf var fjölfasa og lokahelmingunartími  $t_{1/2}$  var á bilinu 9-10 klst. eftir staka gjöf með inntöku eða í bláæð. Lefamulin skilst aðallega út með öðrum leiðum en um nýru. Milli 9,6%-14,1% af skammti lefamulins í bláæð skilst út sem óbreytt lyf með þvagi. Heildarúthreinsun eftir innrennsli í bláæð með 150 mg var u.þ.b. 20 l/klst. og úthreinsun um nýru 1,6 l/klst.

### Sérstakir hópar

Enginn klínískt marktækur munur var á lyfjahvörfum lefamulins m.t.t. kyns, kynþáttar og þyngdar.

#### *Aldraðir*

Hjá sjúklingum með lungnabólgu sem smitast hefur utan sjúkrahúss var tilhneiging til aukinnar útsetningar fyrir lefamulini með auknum aldri, með ~50% aukningu á  $AUC_{0-24}$  við jafnvægi hjá sjúklingum  $\geq 85$  ára samanborið við sjúklinga <65 ára.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Í rannsókn var gerður samanburður á lyfjahvörfum lefamulins eftir gjöf 150 mg í bláæð hjá 8 þátttakendum með verulega skerta nýrnastarfsemi og 7 þöruðum heilbrigðum þátttakendum sem viðmið. Aðrir 8 þátttakendur sem þurftu á blóðskilun að halda fengu 150 mg lefamulin í bláæð rétt fyrir himnuskilun og á degi sem þeir voru ekki í himnuskilun. AUC,  $C_{max}$  og úthreinsun fyrir lefamulin og aðalumbrotsefni þess var sambærilegt hjá þátttakendum með verulega skerta nýrnastarfsemi og paraða heilbrigða þátttakendur og þátttakendur sem þurftu á blóðskilun að halda óháð hvort þeir voru í himnuskilun eða ekki í himnuskilun. Ekki er hægt að fjarlægja lefamulin og aðalumbrotsefnið með himnuskilun. Skert nýrnastarfsemi hafði ekki áhrif á brotthvarf lefamulins.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Í rannsókn var gerður samanburður á lyfjahvörfum lefamulins eftir gjöf 150 mg í bláæð hjá 8 þátttakendum með meðalskerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh B), 8 þátttakendum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C) og 11 þöruðum heilbrigðum þátttakendum sem viðmið. Engar klínískt þýðingamiklar breytingar sáust á heildar AUC,  $C_{max}$ , og úthreinsun fyrir lefamulin og aðalumbrotsefni þess hjá þátttakendum með meðalskerta eða verulega skerta lifrarstarfsemi og þöruðum heilbrigðum þátttakendum sem viðmið. Skert lifrarstarfsemi hafði engin þýðingarmikil áhrif á brotthvarf lefamulins. Próteinbinding í plasma minnkaði með aukinni skerðingu.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðæfni.

Hjá rottum voru engin áhrif á frjósemi hjá karl- og kvenrottum sem taldar voru tengjast lefamulini. Lefamulin/umbrotsefni skiljast út í mjólk hjá rottum. Hámarksþéttni geislavirkni í plasma var 3,29 míkróg jafngildi/g í plasma og 10,7 míkróg jafngildi/g í mjólk eftir stakan geislamerktan 30 mg/kg skammt af lefamulini. Lefamulin/umbrotsefni fara yfir fylgju hjá ungafullum rottum. Í plasma hjá rottuungum á spena sást útsetning fyrir lefamulini aðeins í 1 af 3 gotum móðurdyra sem allar voru í hópum sem fengu meðalstóran og stóran skammt á degi 4 eftir got. Ekkert prófefni mældist í plasma hjá afkvæmum 20 dögum eftir fæðingu.

Aukaverkanir sem sást hjá dýrum við skömmtun sem er svipuð meðferðarskömmtun og skipta hugsanlega máli við klíniska notkun, voru sem hér segir:

Í rannsókn á þroska fósturvísis/fósturs hjá rottum með lefamulini meðan á líffæramyndun stóð (GD 6-17) var 1 vanskapað fóstur í viðmiðunarhópnum, ekkert vanskapað fóstur í hópnum sem fékk lága skammta, 2 vansköpuð fóstur í hópnum sem fékk meðalstóra skammta og 1 vanskapað fóstur í hópnum sem fékk stóra skammta. Niðurstöðurnar náðu til vanskapana (klofinn gómur, stuttur neðri kjálki, vansköpun hryggjar og rifja og blöðrur á hálfsvæði) við meðalstóra og stóra skammta en tengsl við meðferð eru talin óljós. Minnkuð eða engin beinmyndun í nokkrum þáttum í beinakerfi hjá öllum meðhöndluðu hópnum getur bent til meðferðartengdar seinkunar á þroska við alla skammta sem voru prófaðir.

Í rannsókn á þroska fósturvísis/fósturs hjá kaninum með lefamulini meðan á líffæramyndun stóð (GD 6-18) var fjöldi lifandi fóstura í móðurkviði lítil hjá meðhöndluðum hópum takmarkandi við túlkun rannsóknarinnar. Viðbótarniðurstöður hjá hópnum sem fékk stóra skammta voru m.a. minnkuð fósturþyngd og minnkuð eða engin beinmyndun í þáttum í beinakerfi sem getur bent til seinkunar á þroska.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum var stuðull lifandi fæddra afkvæma minnkaður (87,4%) hjá hópnum sem fékk stóra skammta. Þar sem tengdar niðurstöður voru ekki fyrir hendi við sömu skammta í rannsókninni á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum var andvana fæðing talin vera áhrif á seint á meðgöngu eða áhrif í fæðingu.

Vísbendingar um skammtaháð endurmyndunar blóðleysi hjá báðum tegundum bendir til að lefamulin hafi hugsanlega haft blóðlýsuáhrif við þéttni sem er meiri en þéttni innrennslislausnarinnar sem verður notuð klínískt. Þessi áhrif voru ekki greinileg út frá mati *in vitro* á samrýmanleika blóðs þegar blóð úr mönnum var notað með þéttni sem var 0,6 mg/ml.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Töflukjarni

Mannitól (E421)  
Povidon (K30)  
Örkristallaður sellulósi (E460)  
Croscarmellosi natríum (E468)  
Talkúm  
Kísilkvoða  
Magnesíumsterat

#### Töfluhúð

Pólývínýlalkóhól (vatnsrofið að hluta) (E1203)  
Títandíoxíð  
Macrogol/PEG  
Talkúm  
Indigótín (E132)

#### Töflublek

Shellac  
Svart járnoxíð (E172)  
Propylenglycol

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

4 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Hver pakkning inniheldur: PVC/PE/PCTFE / álþynnur með 10 filmuhúðuðum töflum.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1457/002

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. júlí 2020

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Xenleta 150 mg innrennslisþykkni og leysir, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas með innrennslisþykkni inniheldur lefamulin asetat sem jafngildir 150 mg af lefamulini í 15 ml of venjulegri saltvatnslausn (0,9% natríumklóríð) sem á að þynna í endanlegan styrk sem er 0,6 mg/ml.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 1.055 mg af natríum í hverjum skammti sem jafngildir 52,75% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni og leysir, lausn.

Innrennslisþykknið er litlaus lausn.

Leysirinn er litlaus lausn.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Xenleta er ætlað til meðferðar við lungnabólgu sem smitast hefur utan sjúkrahúss (community-acquired pneumonia) hjá fullorðnum þegar notkun bakteríulyfja sem yfirleitt eru ráðlögð sem upphafsmeðferð við lungnabólgu sem smitast utan sjúkrahúss er ekki talin eiga við eða þegar slík meðferð hefur brugðist (sjá kafla 5.1).

Íhuga skal opinberar leiðbeiningar fyrir viðeigandi notkun bakteríulyfja.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

Ráðlögð skömmtun Xenleta kemur fram í töflu 1.

Hægt er að meðhöndla sjúklinga allan tímann með lefamulini í bláæð í samræmi við klínískt ástand. Þegar meðferð er hafin með gjöf í bláæð má skipta yfir í töflur (sjá samantekt á eiginleikum Xenleta 600 mg taflna) eftir því sem við á klínískt.

**Tafla 1: Skömmtun Xenleta**

Skömmtun	Meðferðarlengd
Eingöngu lefamulin í bláæð:	7 dagar
Xenleta 150 mg á 12 klst. fresti með innrennsli í bláæð á 60 mínútum	
Lefamulin í bláæð með möguleika á að skipta yfir í lefamulin til inntöku:	7 daga heildarmeðferð í bláæð eða hvort

Skömmtun	Meðferðarlengd
Xenleta 150 mg á 12 klst. fresti með innrennsli í bláæð á 60 mínútum með möguleika á að skipta í Xenleta töflur 600 mg til inntöku á 12 klst. fresti	tveggja í bláæð og með inntöku

#### Sérstakir hópar

##### *Aldraðir*

Ekki þarf að að aðlaga skammta hjá öldruðum (sjá kafla 5.2).

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki þarf að að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi þ.m.t. þeim sem eru í blóðskilun (sjá kafla 4.4 og 5.2).

##### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki þarf að að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

##### *Börn*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun lefamulins hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Xenleta er gefið með innrennsli í bláæð á 60 mínútum með 250 ml innrennslislausn. Innrennslisraði á ekki að vera meiri en ráðlagður hraði.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ofnæmi fyrir einhverju öðru lyfi í flokki pleuromutilina.

Samhliðagjöf með meðalöflugum eða öflugum CYP3A vikjum (t.d. efavirenz, phenytoin, rifampicin) (sjá kafla 4.5).

Samhliðagjöf með CYP3A hvarfefnum (t.d. geðrofslyf, erythromycin, þríhringlaga þunglyndislyf) sem lengja QT bil (sjá kafla 4.5).

Samhliðagjöf með lyfjum sem lengja QT bil eins og lyf við hjartsláttartruflunum í flokki IA (t.d. quinidin, procainamid) eða flokk III (t.d. amiodaron, sotalol) (sjá kafla 4.5).

Þekkt lenging á QT bili.

Truflun á blóðsaltajafnvægi, einkum ómeðhöndluð blóðkalíumlækkun.

Hægsláttur sem skiptir máli klínískt, hvikul hjartabilun eða saga um hjartsláttartruflunum frá sleglum með einkennum.

Samhliðagjöf með næmum CYP2C8 hvarfefnum (t.d. repaglinid) (sjá kafla 4.5).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

## Lenging á QTc bili og sjúkdómar sem hugsanlega tengjast lengingu QTc-bils

Breytingar á raflífeðlisfræði hjartans hafa sést í rannsóknum sem ekki eru klínískar og klínískum rannsóknum með lefamulini. Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með lungnabólgu sem smitast hefur utan sjúkrahúss var meðalbreyting á QTcF 11,4 msek. frá upphafsgildi að degi 3 til 4. Aukning QTcF frá upphafsgildi >30 msek. sást hjá 17,9% og >60 msek. hjá 1,7% sjúklinga og voru algengari eftir gjöf lefamulins í bláæð en við inntöku.

Umfang QT lengingar getur aukist með aukinni þéttni lefamulins eða auknum innrennslis hraða innrennslislyfsins. Þess vegna á ekki að nota stærri skammt og meiri innrennslis hraða en ráðlagt er.

Gæta á varúðar við notkun lefamulins hjá sjúklingum með nýrnabilun sem þurfa á skilun að halda vegna þess að efnaskiptaraskanir í tengslum við nýrnabilun geta valdið QT lengingu.

Gæta á varúðar við notkun lefamulins hjá sjúklingum með væga, meðalmikla eða svæsna skorpulifur vegna þess að efnaskiptaraskanir í tengslum við skerta lifrarstarfsemi geta valdið QT lengingu.

## Niðurgangur í tengslum við *Clostridioides* (áður þekkt sem *Clostridium*) *difficile*

Greint hefur verið frá niðurgangi í tengslum við *C. difficile* við notkun lefamulins sem getur verið breytilegur m.t.t. alvarleika allt frá vægum niðurgangi til banvænnar ristilbólgu. Íhuga á líkur á niðurgangi í tengslum við *C. difficile* hjá öllum sjúklingum með niðurgang meðan á gjöf lefamulins stendur eða þegar henni er lokið (sjá kafla 4.8). Nákvæm sjúkrasaga er nauðsynleg þar sem greint hefur verið frá niðurgangi í tengslum við *C. difficile* meira en tveimur mánuðum eftir gjöf bakteríulyfja.

Ef grunur leikur á niðurgangi í tengslum við *C. difficile* eða staðfesting liggur fyrir getur þurft að hætta yfirstandandi notkun bakteríulyfja sem ekki er beint gegn *C. difficile*. Íhuga á viðeigandi stuðningsaðgerðir ásamt sérstakri meðferð við *Clostridioides difficile*.

## Ónæmar örverur

Langvarandi notkun getur valdið ofvexti ónæmra lífvera og þá getur þurft að gera hlé á meðferð eða grípa til annarra viðeigandi aðgerða.

## Áhrif á lifrartransamínasa

Ráðlagt er að fylgjast með lifrartransamínösum (ALAT, ASAT) meðan á meðferð stendur, einkum hjá sjúklingum með hækkaða transamínasa við upphaf meðferðar (sjá kafla 4.8).

## Skert lifrarstarfsemi

Minnkuð próteinbinding lefamulins er hjá sjúklingum með meðalskerta (Child-Pugh B) eða verulega skerta (Child-Pugh C) lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða eða einstaklinga með vægt skerta (Child-Pugh A) lifrarstarfsemi. Meðferð hjá sjúklingum með meðalskerta eða verulega skerta lifrarstarfsemi á eingöngu að hefja eftir vandlegt mat á ávinningi og áhættu, vegna hugsanlegrar hættu á aukaverkunum í tengslum við aukna þéttni óbundins lefamulins þ.m.t. lengingu QTcF bils. Fylgjast á náið með sjúklingum meðan á meðferð stendur.

## Hjálparefni

Lyfið inniheldur 1.055 mg af natríum í hverjum skammti sem jafngildir 52,75% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismála-stofnunarinnar (WHO).

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### *Lyfhrifamilliverkanir*



Samhliðgjöf með lyfjum sem þekkt er að lengja QT bil er frábending (sjá kafla 4.3).

### Lyfjahvarfamilliverkanir

#### Áhrif annarra lyfja á lefamulin

##### Notkun ásamt meðalöflugum og öflugum CYP3A/P-gp virkjum

Lyf sem eru meðalöflugir eða öflugir CYP3A virkjar (t.d. rifampicin, jóhannesarjurt [*Hypericum perforatum*], carbamazepin, phenytoin, bosentan, efavirenz, primidon) geta dregið marktækt úr plasmáþéttni lefamulins og geta dregið úr verkun lefamulins. Samhliðgjöf þessara lyfja með lefamulini er frábending (sjá kafla 4.3).

#### Lefamulin getur hugsanlega haft áhrif á önnur lyf

Samhliðgjöf lefamulins með lyfjum sem eru næm CYP2C8 hvarfefni eins og repaglinid getur aukið plasmáþéttni þessara lyfja. Samhliðgjöf með næmum CYP2C8 hvarfefnum er frábending (sjá kafla 4.3 og töflu 2).

Í klínískri rannsókn á lyfjamilliverkunum varð engin klínískt mikilvæg milliverkun við samhliðgjöf lefamulins með P-gp hvarfefninu digoxini. Klínískar rannsóknir á lyfjamilliverkunum með lefamulini og hvarfefnum annarra flutningspróteina hafa ekki verið gerðar. *In vitro* rannsóknir benda til að lefamulin verki eins og hemill á flutningspróteinin OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OCT2 og MATE1. Því er ráðlagt að gæta varúðar við samhliðgjöf lefamulins með næmum hvarfefnum þessara flutningspróteina, sérstaklega hvarfefnum með þröngt meðferðarbil.

Í töflu 2 er yfirlit yfir áhrif á plasmáþéttni lefamulins og lyfja sem gefin eru samhliða sem hlutfall meðaltals minnstu fervika (90% öryggisbil). Stefna örvanna tákna breytingu á útsetningu ( $C_{max}$  og AUC) þar sem ↑ tákna meira en 25% aukningu, ↓ tákna meira en 25% minnkun og ↔ tákna enga breytingu (jafnt og eða minna en 25% minnkun eða aukning). Taflan hér á eftir er ekki tæmandi.

**Tafla 2: Milliverkanir og ráðleggingar um skammta fyrir Xenleta til gjafar í bláæð með öðrum lyfjum**

Lyf eftir verkunarsviði/hugsanlegur verkunarháttur milliverkunar	Áhrif á lyfjapéttni	$C_{max}$	AUC	Klínískar athugasemdir
<b>ÞUNGLYNDISLYF</b>				
Fluvoxamin* 100 mg tvisvar á dag (Væg CYP3A hömlun)	Ekki rannsakað Gert ráð fyrir — fyrir lefamulin			Ekki þarf að aðlaga skammta fyrir lefamulin í bláæð.
<b>SYKURSÝKILYF</b>				
Metformin 1.000 mg stakur skammtur (MATE, OCT1, OCT2 hömlun)	Ekki rannsakað			Ráðlagt er að gæta varúðar. Samhliðgjöf með lefamulini getur aukið útsetningu fyrir metformini. Fylgjast á með sjúklingum.
Repaglinid* 0,25 mg stakur skammtur (CYP3A4, CYP2C8 hömlun)	Ekki rannsakað Gert ráð fyrir ↑ fyrir repaglinid			Samhliðgjöf með lefamulini getur aukið útsetningu fyrir repaglinidi og er frábending (sjá kafla 4.3).
<b>SVEPPALYF</b>				

<b>Lyf eftir verkunarsviði/hugsanlegur verkunarháttur milliverkunar</b>	<b>Áhrif á lyfjapéttni</b>	<b>C<sub>max</sub></b>	<b>AUC</b>	<b>Klínískar athugasemdir</b>
Ketoconazol 200 mg tvisvar á dag  (Öflug CYP3A4 hömlun)	↑ Lefamulin	1,06 (0,96-1,16)	1,26 (1,14-1,41)	Ekki þarf að aðlaga skammta fyrir lefamulin í bláæð.
Fluconazol* 400 mg dag 1 + 200 mg einu sinni á dag  (Miðlungs CYP3A hömlun)	Ekki rannsakað Gert ráð fyrir — fyrir lefamulin			Samhliðagjöf með lyfjum sem vitað er að lengja QT bil er frábending (sjá kafla 4.3).
<b>LYF VIÐ MYCOBAKTERIUM</b>				
Rifampicin 600 mg einu sinni á dag  (Öflug CYP3A) virkjun)	↓ Lefamulin	0,92 (0,87-0,97)	0,73 (0,70-0,76)	Samhliðagjöf með öflugum CYP3A virkjum getur dregið úr meðferðaráhrifum lefamulins og er frábending (sjá kafla 4.3).
<b>LYF SEM INNIHALDA ETHINYL ESTRADIOL</b>				
Ethinyl estradiol* 35 míkrogr einu sinni á dag  (CYP3A4 hömlun)	Ekki rannsakað Gert ráð fyrir — fyrir ethinyl estradiol			Gæta skal varúðar við notkun. (sjá kafla 4.6).
<b>HIV-VEIRULYF</b>				
Efavirenz * 600 mg einu sinni á dag  (Miðlungs CYP3A4 virkjun)	Ekki rannsakað Gert ráð fyrir ↓ fyrir lefamulin			Samhliðagjöf með meðalöflugum CYP3A virkjum getur dregið úr meðferðaráhrifum lefamulins og er frábending (sjá kafla 4.3).
<b>BENZODIAZEPIN BZI VIÐTAKABLOKKAR</b>				
Zolpidem* 10 mg stakur skammtur  (CYP3A4 hömlun)	Ekki rannsakað Gert ráð fyrir — fyrir zolpidem			Ekki þarf að aðlaga skammta.
<b>JURTALYF</b>				
Jóhannesarjurt  (Öflug CYP3A4 virkjun)	Ekki rannsakað Gert ráð fyrir: ↓ fyrir lefamulin			Samhliðagjöf með öflugum CYP3A virkjum getur dregið úr meðferðaráhrifum lefamulins og er frábending (sjá kafla 4.3).
<b>HMG-COA REDÚKTASAHEMLAR</b>				
Rosuvastatin 20 mg stakur skammtur Atorvastatin, lovastatin, pravastatin	Ekki rannsakað			Gæta skal varúðar við notkun.

Lyf eftir verkunarsviði/hugsanlegur verkunarháttur milliverkunar	Áhrif á lyfjapéttni	C <sub>max</sub>	AUC	Klínískar athugasemdir
(BCRP, OATP1 hömlun)				
<b>RÓANDI LYF</b>				
Midazolam 2 mg stakur skammtur til inntöku (CYP3A4 hömlun)	— Midazolam	1,03 (0,82-1,3)	1,17 (0,82-1,67)	Ekki þarf að aðlaga skammta við samhliðagjöf með lefamulini í bláæð

\*Byggt á *in vitro* rannsóknunum á milliverkunum, lífeðlisfræðilegt lyfjahvarfalíkan var þróað og notað sem spágildi.

#Sjá viðeigandi samantekt á eiginleikum lyfs.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

##### Konur sem geta orðið þungaðar

Konur sem geta orðið þungaðar eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Xenleta stendur. Konur sem nota getnaðarvarnarlyf til inntöku eiga að nota sæðishindrandi getnaðarvörn til viðbótar.

##### Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun lefamulins á meðgöngu.

Dýrarrannsóknir hafa sýnt fram á aukna tíðni andvana fæðinga (sjá kafla 5.3).

Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýrarrannsóknum nægja ekki til að segja fyrir um áhrif á þroska fósturvísis-fósturs (sjá kafla 5.3).

Xenleta er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu.

##### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort lefamulin/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk.

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfjahvörf hjá dýrum sýna að lefamulin/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólk (sjá kafla 5.3).

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Hætta á brjóstgjöf meðan á meðferð með Xenleta stendur.

##### Frjósemi

Áhrif lefamulins á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið rannsökuð.

Lefamulin skerðir ekki frjósemi eða æxlun hjá rottum (sjá kafla 5.3).

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Xenleta hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

#### 4.8 Aukaverkanir

##### Samantekt á öryggi lyfsins

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá voru viðbrögð á stungustað (7%), niðurgangur (7%), ógleði (4%), uppköst (2%), hækkuð lifrarendím (2%), höfuðverkur (1%), kalíumlækkun (1%), og svefnleysi (1%).

Viðbrögð á stungustað eiga við þegar lyfið er gefið í bláæð og varð til þess að meðferð var hætt hjá <1%. Aukaverkanir frá meltingarfærum tengdust aðallega lefamulini til inntöku og varð til þess að meðferð var hætt hjá <1%.

Algengasta alvarlega aukaverkunin var gáttatif (<1%).

#### Tafla með aukaverkunum

Byggt á sameinuðum niðurstöðum úr 3. stigs rannsóknnum fyrir stungulyf og töflur hafa eftirfarandi aukaverkanir komið fram með lefamulini. Aukaverkanirnar eru flokkaðar samkvæmt líffærum og tíðni. Tíðnin er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

**Tafla 3: Tíðni aukaverkana eftir líffærum í klínískum rannsóknum**

Líffærakerfi	Algengar	Sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Ristilbólga af völdum <i>Clostridioides difficile</i> Hvítsveppasýking í munnkoki Sveppasýking í leggöngum og sköpum
Blóð og eitlar		Blóðleysi Blóðflagnafæð
Efnaskipti og næring	Kalíumlækkun	
Geðræn vandamál	Svefnleysi	Kvíði
Taugakerfi	Höfuðverkur	Sundl Syfja
Hjarta	Lenging QT bils samkvæmt hjartalínuriti	Gáttatif Hjartsláttarónot
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Verkur í munnkoki
Meltingarfæri	Niðurgangur Ógleði Uppköst	Kviðverkur Verkur ofarlega í kvið Hægðatregða Meltingartruflun Óþægindi á uppmagálssvæði Magabólga Magabólga með fleiðrum
Lifur og gall	Aukinn alanín aminotransferasi* Aspartat aminotransferasi*	Aukinn alkalískur fosfatasi Aukinn gamma-glutamyltransferasi
Nýru og þvagfæri		Þvagteppa
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á fkomustað	Verkur á stungustað Bláæðabólga á stungustað Roði á stungustað	Mar á stungustað Kuldi á stungustað
Rannsóknaniðurstöður		Aukinn kreatínkínasi

\*Í 3. stigs rannsóknum (sameinaðar niðurstöður fyrir lyf til gjafar í bláæð og til inntöku) voru gildi alanín aminotransferasa eftir upphafsgildi >3 föld og >5 föld efri mörk eðlilegra gilda hjá 5% og 2% sjúklinga sem fengu Xenleta samanborið við 5% og 1% sjúklinga sem fengu moxifloxacin. Gildi aspartat aminotransferasa eftir upphafsgildi voru >3 föld og 5 föld efri mörk eðlilegra gilda hjá 4% og 1% sjúklinga sem fengu Xenleta samanborið 2% og 1% sjúklinga sem fengu moxifloxacin. Þetta var án einkenna og rannsóknagildin gengu til baka og voru að jafnaði í hámarki fyrstu viku Xenleta meðferðar. Enginn sjúklingur sem fékk Xenleta náði Hy's Law viðmiðunum.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Stærsti staki skammtur af lefamulini, 400 mg í bláæð, var gefinn heilbrigðum þátttakendum í klínískum rannsóknum og tengdist engum alvarlegum aukaverkunum. QT bil getur aukist samhliða aukinni útsetningu fyrir lefamulini. Meðferð við ofskömmun lefamulins á að vera eftirlit og almennar stuðningsaðgerðir. Blóðskilun fjarlægir ekki lefamulin marktækt úr blóðrás.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bakteríulyf til altækrar notkunar, pleuromutilin, ATC-flokkur: J01XX12.

#### Verkunarháttur

Lefamulin er pleuromutilin bakteríulyf. Það hamlar próteinmyndun í bakteríum með víxlverkun við A- og P- set á PTC (peptidyl transferase centre) í miðhluta V hneppi á 23S rRNA á 50S ribosomal undireiningu, kemur í veg fyrir rétta staðsetningu tRNA.

#### Ónæmi

Ónæmi gegn lefamulini í tegundum sem venjulega eru nærmar getur verið vegna verkunarháttar sem felur í sér sérstaka vörn eða breytingar á ríbósóm markseti vegna ABC-F próteina eins og *vga* (A, B, E), Cfr methyl transferasa eða vegna stökkbreytinga ríbósóm próteina L3 og L4 eða í V hneppi 23S rRNA.

Cfr leiðir yfirleitt til krossónæmis með oxazolidinonum, lincosamidi, phenicol og streptograminum í flokki A. ABC-F prótein geta leitt til krossónæmis með lincosamidum og streptograminum í flokki A.

Lífverur sem eru ónæmar fyrir öðrum bakteríulyfjum í flokki pleuromutilina eru yfirleitt með krossónæmi gegn lefamulini.

Verkunarháttar sem leiðir til ónæmis fyrir beta-lactam lyfjum, macrolíðum, quinolonum, tetracyclinum, hemlum á fólátferli, mupirocinum og glycopeptíðum hefur ekki áhrif á virkni lefamulins.

Meðfætt ónæmi gegn lefamulini verður hjá *Enterobacteriales* (t.d. *Klebsiella pneumoniae*) og loftháðum Gram-neikvæðum bakteríum sem valda ekki gerjun (t.d. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*).

#### Virgna gegn bakteríum ásamt öðrum bakteríulyfjum

*In vitro* rannsóknir sýna engin andverkandi áhrif milli lefamulins og amikacins, azithromycins, aztreonams, ceftriaxons, levofloxacins, linezolid, meropenems, penicillins, tigecyclins, trimethoprim/sulfamethoxazols og vancomycins.

#### Næmispróf túlkanlegra viðmiðana

Ráðlagðar túlkanlegar viðmiðanir fyrir mörk staðfests lágmarksheftistyrks samkvæmt EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing):

Lífverur	Lágmarksheftistyrkur (mg/l)	
	Næmi ( $\leq S$ )	Ónæmi ( $> R$ )
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25

### Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Örverueyðandi virkni lefamulins gegn *S. pneumoniae* og *S. aureus* samsvaraði best með hlutfallinu milli flatarmáls undir þéttni-tímaferli fyrir óbundið lyf á 24 klst. og hlutfalli lágmarksheftistyrks (24-klst. AUC/MIC).

### Verkun á sérstaka sjúkdómsvalda

Í klínískum rannsóknum var sýnt fram á verkun á sjúkdómsvalda sem eru næmir fyrir lefamulini *in vitro* talið upp við hverja ábendingu:

### **Lungnabólga sem smitast hefur utan sjúkrahúss**

- Gram-jákvæðar bakteríur:
  - *Streptococcus pneumoniae*
  - *Staphylococcus aureus*
- Gram-neikvæðar bakteríur:
  - *Haemophilus influenzae*
  - *Legionella pneumophila*
- Aðrar bakteríur:
  - *Mycoplasma pneumoniae*
  - *Chlamydomphila pneumoniae*

Verkun á eftirfarandi sjúkdómsvalda hefur ekki verið staðfest m.t.t. samþykktara ábendinga enda þótt *in vitro* rannsóknir bendi til þeir myndu vera næmir fyrir lefamulini ef áunnið ónæmi væri ekki til staðar:

- Gram-neikvæðar bakteríur:
  - *Haemophilus parainfluenzae*
  - *Moraxella catarrhalis*

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Xenleta hjá einum eða fleiri undirhópum barna við lungnabólgu sem smitast hefur utan sjúkrahúss (sjá kafla 4.2 um notkun handa börnum).

### Upplýsingar úr klínískum rannsóknum

Í eftirá greiningu hjá undirhóp úr tveimur 3. stigs rannsóknum hjá sjúklingum með lungnabólgu sem smitast hefur utan sjúkrahúss er klínísk lækningatíðni, í heimsókn eftir meðferð hjá sjúklingum með jákvæða svörun fyrir *S. pneumoniae* í ræktun hrákasýnis, blóðræktun eða mótéfní í þvagi var jákvætt, lægri hjá sjúklingum sem fengu lefamulin en sjúklingum sem fengu moxifloxacin. Þegar meðferð var hafin með gjöf í bláæð var lækningatíðnin 28/36 [77,8%; (95% öryggisbil (CI) 60,8% til 89,9%)] með lefamulini og 26/31 [83,9%; (95% CI 66,3% til 94,6%)] með moxifloxacini. Þegar meðferð var hafin með gjöf með inntöku var lækningatíðnin 19/25 (76%; 95% CI 55,9% til 90,6%) með lefamulini og 30/32 (93,8%; 95% CI 79,2% til 99,2%) með moxifloxacini.

## **5.2 Lyfjahvörf**

## Frásog

Á ekki við.

## Dreifing

Lefamulin er miðlungs mikið eða afar mikið bundið próteinum í plasma (alpha-1 acid glycoprótein > albúmín í sermi hjá mönnum) á bilinu 88-97% við þéttina 1 míkróg/ml, 83-94% við 3 míkróg/ml og 73-86% við 10 míkróg/ml (háð greiningu), sem sýnir mettanlega ólínulega bindingu.

Dreifingarrúmmál við jafnvægi ( $V_{ss}$ ) er u.þ.b. 2,5 l/kg. Sýnt var fram á hraða dreifingu lefamulins í vefi, í húð og mjúkvefi með örhimnuskilun, og í þekjuvökva (epithelial lining fluid) með berkju- og lungnablöðruskolun.

## Umbrot

Í plasma umbrotnar á milli 24 og 42% af lefamulini aðallega með CYP3A fasa I hvörfum sem leiða aðallega til hydroxyl umbrotsefna sem eru án bakteríudrepandi eiginleika. Greinilegast er aðalumbrotsefnið BC-8041 (2R-hydroxy lefamulin). BC-8041 er eina umbrotsefnið í plasma sem stendur fyrir >10% (13,6% til 17,3%) af öllu lyfjatengdu efni eftir inntöku en engin umbrotsefni standa fyrir meira en 10% ( $\leq 6,7\%$ ) eftir gjöf í bláæð.

## Brotthvarf

Brotthvarf var fjölfasa og lokahelmingunartími  $t_{1/2}$  var á bilinu 9-10 klst. eftir staka gjöf með inntöku eða í bláæð. Lefamulin skilst aðallega út með öðrum leiðum en um nýru. Milli 9,6%-14,1% af skammti lefamulins í bláæð skilst út sem óbreytt lyf með þvagi. Heildarúthreinsun eftir innrennsli í bláæð með 150 mg var u.þ.b. 20 l/klst. og úthreinsun um nýru 1,6 l/klst.

## Sérstakir hópar

Enginn klínískt marktækur munur var á lyfjahvörfum lefamulins m.t.t. kyns, kynþáttar og þyngdar.

### *Aldraðir*

Hjá sjúklingum með lungnabólgu sem smitast hefur utan sjúkrahúss var tilhneiging til aukinnar útsetningar fyrir lefamulini með auknum aldri, með ~50% aukningu á  $AUC_{0-24}$  við jafnvægi hjá sjúklingum  $\geq 85$  ára samanborið við sjúklinga <65 ára.

### *Skert nýrnastarfsemi*

Í rannsókn var gerður samanburður á lyfjahvörfum lefamulins eftir gjöf 150 mg í bláæð hjá 8 þátttakendum með verulega skerta nýrnastarfsemi og 7 þöruðum heilbrigðum þátttakendum sem viðmið. Aðrir 8 þátttakendur sem þurftu á blóðskilun að halda fengu 150 mg lefamulin í bláæð rétt fyrir himnuskilun og á degi sem þeir voru ekki í himnuskilun. AUC,  $C_{max}$  og úthreinsun fyrir lefamulin og aðalumbrotsefni þess var sambærilegt hjá þátttakendum með verulega skerta nýrnastarfsemi og paraða heilbrigða þátttakendur og þátttakendur sem þurftu á blóðskilun að halda óháð hvort þeir voru í himnuskilun eða ekki í himnuskilun. Ekki er hægt að fjarlægja lefamulin og aðalumbrotsefnið með himnuskilun. Skert nýrnastarfsemi hafði ekki áhrif á brotthvarf lefamulins.

### *Skert lifr starfsemi*

Í rannsókn var gerður samanburður á lyfjahvörfum lefamulins eftir gjöf 150 mg í bláæð hjá 8 þátttakendum með meðalskerta lifr starfsemi (Child-Pugh B), 8 þátttakendum með verulega skerta lifr starfsemi (Child-Pugh C) og 11 þöruðum heilbrigðum þátttakendum sem viðmið. Engar klínískt þýðingamiklar breytingar sást á heildar AUC,  $C_{max}$ , og úthreinsun fyrir lefamulin og aðalumbrotsefni þess hjá þátttakendum með meðalskerta eða verulega skerta lifr starfsemi og þöruðum heilbrigðum þátttakendum sem viðmið. Skert lifr starfsemi hafði engin þýðingarmikil áhrif á brotthvarf lefamulins. Próteinbinding í plasma minnkaði með aukinni skerðingu.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðæfni,

Hjá rottum voru engin áhrif á frjósemi hjá karl- og kvenrottum sem taldar voru tengjast lefamulini. Lefamulin/umbrotsefni skiljast út í mjólk hjá rottum. Hámarksþéttni geislavirkni í plasma var 3,29 míkróg jafngildi/g í plasma og 10,7 míkróg jafngildi/g í mjólk eftir stakan geislamerktan 30 mg/kg skammt af lefamulini. Lefamulin/umbrotsefni fara yfir fylgju hjá ungafullum rottum. Í plasma hjá rottuungum á spena sást útsetning fyrir lefamulini aðeins í 1 af 3 gotum móðurdyra sem allar voru í hópum sem fengu meðalstóran og stóran skammt á degi 4 eftir got. Ekkert prófefni mældist í plasma hjá afkvæmum 20 dögum eftir fæðingu.

Aukaverkanir sem sást hjá dýrum við skömmtun sem er svipuð meðferðarskömmtun og skipta hugsanlega máli við klíniska notkun, voru sem hér segir:

Í rannsókn á þroska fósturvísis/fósturs hjá rottum með lefamulini meðan á líffæramyndun stóð (GD 6-17) var 1 vanskapað fóstur í viðmiðunarhópnum, ekkert vanskapað fóstur í hópnum sem fékk lága skammta, 2 vansköpuð fóstur í hópnum sem fékk meðalstóra skammta og 1 vanskapað fóstur í hópnum sem fékk stóra skammta. Niðurstöðurnar náðu til vanskapana (klofinn gómur, stuttur neðri kjálki, vansköpun hryggjar og rifja og blöðrur á háalssvæði) við meðalstóra og stóra skammta en tengsl við meðferð eru talin óljós. Minnkuð eða engin beinmyndun í nokkrum þáttum í beinakerfi hjá öllum meðhöndluðu hópnum getur bent til meðferðartengdar seinkunar á þroska við alla skammta sem voru prófaðir.

Í rannsókn á þroska fósturvísis/fósturs hjá kaninum með lefamulini meðan á líffæramyndun stóð (GD 6-18) var fjöldi lifandi fóstura í móðurkviði lítill hjá meðhöndluðum hópum takmarkandi við túlkun rannsóknarinnar. Viðbótarniðurstöður hjá hópnum sem fékk stóra skammta voru m.a. minnkuð fósturþyngd og minnkuð eða engin beinmyndun í þáttum í beinakerfi sem getur bent til seinkunar á þroska.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum var stuðull lifandi fæddra afkvæma minnkaður (87,4%) hjá hópnum sem fékk stóra skammta. Þar sem tengdar niðurstöður voru ekki fyrir hendi við sömu skammta í rannsókninni á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum var andvana fæðing talin vera áhrif á seint á meðgöngu eða áhrif í fæðingu.

Vísbendingar um skammtaháð endurmyndunar blóðleysi hjá báðum tegundum bendir til að lefamulin hafi hugsanlega haft blóðlýsuáhrif við þéttni sem er meiri en þéttni innrennslislausnarinnar sem verður notuð klínískt. Þessi áhrif voru ekki greinileg út frá mati *in vitro* á samrýmanleika blóðs þegar blóð úr mönnum var notað með þéttni sem var 0,6 mg/ml.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Innrennslisþykki

Natríumklóríð  
Vatn fyrir stungulyf

#### Leysir

Sítrónusýra  
Natríumsítrat  
Natríumklóríð  
Vatn fyrir stungulyf



## 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

## 6.3 Geymsluþol

4 ár.

### Eftir þynningu

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika þynntrar lausnar meðan á notkun stendur í 24 klst. við stofuhita og 48 klst. við 2°C til 8°C. Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lausnina strax. Ef hún er ekki notuð strax eru geymslutímar og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og geymslutími á yfirleitt ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C til 8°C nema þynning hafi verið gerð við fullgildar aðstæður við smitgát.

## 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

### Þykkni

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

### Leysir

Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

Hver pakkning inniheldur:

2 hettuglös úr gleri af gerð I með tappa (chlorobutyl gúmmí) og innsiglað með smelluloki, með 15 ml af innrennslisþykkni.

Polypropylen innrennslispokar, 2 pokar með 250 ml af leysi.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

### Almennar varúðarreglur

Hvert hettuglas og innrennslispoki er einnota.

Við undirbúning lausnarinnar og við lyfjagjöf á að vinna á hefðbundinn hátt við smitgát.

### Leiðbeiningar fyrir þynningu og innrennsli

Xenleta innrennslisþykkni verður að blanda í pokann með leysinum sem inniheldur 250 ml lausn af 10mM saltvatnslausn með sítratstuðpúða og gefa með innrennsli.

1. Dragið, við smitgát, 15 ml af Xenleta úr hettuglasinu með innrennslisþykkninu.
2. Færið innrennslisþykknið í pokann með leysinum sem inniheldur 250 ml af 0,9% natríumklóríðlausn með 10mM sítratstuðpúða.
3. Fargið ónotuðu innrennslisþykkni sem verður eftir í hettuglasinu. Hettuglasið með innrennslisþykkninu og pokinn með leysinum er hvort tveggja einnota.
4. Þynnta lausnin á að vera tær og litlaus. Stungulyf á að skoða m.t.t. agna eða mislitunar fyrir gjöf, þegar hægt er að koma því við.
5. Gefið með innrennsli í bláæð á 60 mínútum með beinu innrennsli eða í gegnum innrennslisett (Y-gerð) sem þegar hefur verið komið fyrir. Forðast á hraða inndælingu í bláæð (bolus).
6. Eingöngu gefið með innrennsli í bláæð.

Samrýmanleiki Xenleta eftir blöndun með lyfjum sem gefin eru í bláæð, aukefnum eða efnum öðrum en 0,9% natríumklóríð innrennslislausn með 10mM sítratstuðprúða eða 0,9% natríumklóríð innrennslislausn hefur ekki verið staðfestur. Ef sameiginleg bláæðalína er notuð við gjöf annarra lyfja til viðbótar við Xenleta á að skola línuna fyrir og eftir hverja Xenleta gjöf með 0,9% natríumklóríð innrennslislausn.

#### Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

#### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

#### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1457/001

#### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. júlí 2020

#### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG  
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG  
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskylt (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISÆDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Xenleta 600 mg filmuhúðaðar töflur  
lefamulin

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur lefamulin asetat sem jafngildir 600 mg af lefamulini.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

10 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1457/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Xenleta

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN



**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNA**

**1. HEITI LYFS**

Xenleta 600 mg filmuhúðaðar töflur  
lefamulin

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Nabriva Therapeutics

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ**

## **UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á <YTRI UMBÚÐUM**

### **ASKJA MEÐ BÚNAÐI**

#### **1. HEITI LYFS**

Xenleta 150 mg innrennslisþykkni og leysir, lausn  
lefamulin

#### **2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hettuglas með innrennslisþykkni inniheldur lefamulin asetat sem jafngildir 150 mg af lefamulini

#### **3. HJÁLPAEFNI**

Innrennslisþykkni:  
Natríumklóríð  
Vatn fyrir stungulyf

Poki með leysi:  
Natríumklóríð  
Natríumsítrat  
Sítrónusýra  
Vatn fyrir stungulyf

#### **4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Innrennslisþykkni og leysir, lausn  
2 hettuglös með lefamulin innrennslisþykkni  
2 pokar með leysi

#### **5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í bláæð eftir þynningu.  
Aðeins einnota.

#### **6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### **7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

#### **8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1457/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS**

Xenleta 150 mg innrennslisþykkni, lausn  
lefamulin

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hettuglas inniheldur lefamulin asetat sem jafngildir 150 mg af lefamulini.

**3. HJÁLPAEFNI**

Natríumklóríð  
Vatn fyrir stungulyf

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Innrennslisþykkni, lausn

2 hettuglös

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í bláæð eftir þynningu  
Aðeins einnota.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Nabriva Therapeutics Írland DAC  
Alexandra House, Ballsbridge  
D04 C7H2, Dublin, Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1457/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja fyrir i.v. leysi til þynningar

### 1. HEITI LYFS

Leysir fyrir Xenleta  
Leysir fyrir innrennslislyf, lausn

### 2. VIRK(T) EFNI

### 3. HJÁLPAEFNI

Natríumklóríð, natríumsítrat, og sítrónusýra í vatni fyrir stungulyf.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Leysir fyrir innrennslislyf, lausn  
2 þokar 250 ml

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í bláæð.  
Einnota.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.  
Má ekki frjósa.

### 10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1457/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

## LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

### HETTUGLAS MEÐ INNRENNSLISPYKKNI (15 ml)

#### 1. HEITI LYFS

Xenleta 150 mg innrennslispykkni, lausn  
lefamulin

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur lefamulin asetat sem jafngildir 150 mg af lefamulini

#### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Sæft innrennslispykkni  
15 ml

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir þynningu  
Einnota.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.  
Má ekki fíjósa.



**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Nabriva Therapeutics Írland DAC  
Alexandra House, Ballsbridge  
D04 C7H2, Dublin, Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1457/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

## LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

Miði fyrir innrennslispoka með leysi

### 1. HEITI LYFS

Leysir fyrir Xenleta  
i.v.

### 2. VIRK(T) EFNI

### 3. HJÁLPAEFNI

Hver poki inniheldur: natríumklóríð, natríumsítrat, og sítrónusýru í vatni fyrir stingulyf.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Leysir fyrir innrennslislyf, lausn  
250 ml

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í bláæð.  
Einnota.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.  
Má ekki frjósa.

### 10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Nabriva Therapeutics Írland DAC  
Alexandra House, Ballsbridge  
D04 C7H2, Dublin, Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1457/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Xenleta 600 mg filmhúðaðar töflur lefamulin

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Xenleta og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Xenleta
3. Hvernig nota á Xenleta
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Xenleta
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### 1. Upplýsingar um Xenleta og við hverju það er notað

Xenleta er sýklayf sem inniheldur virka efnið lefamulin. Það er í flokki lyfja sem kallast pleuromutilin.

Lefamulin drepur ákveðnar bakteríur sem valda sýkingum.

Xenleta er notað til meðferðar hjá fullorðnum sem eru með bakteríusýkingu í lungum, einnig þekkt sem lungnabólga þegar aðrar meðferðir við lungnabólgu eru ekki taldar henta.

### 2. Áður en byrjað er að nota Xenleta

#### Ekki má nota Xenleta

- ef um er að ræða **ofnæmi fyrir lefamulini** eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef um er að ræða **ofnæmi fyrir öðrum lyfjum** í flokki pleuromutilina
- ef þú **notar ákveðin lyf** sem geta milliverkað við Xenleta. Þetta er vegna þess að sum lyf geta valdið því að Xenleta hættir að virka eða veldur aukaverkunum ef þau eru gefin með Xenleta. Sjá dæmi hér á eftir undir **Notkun annarra lyfja samhliða Xenleta**
- ef þú **notar lyf** sem geta valdið breytingum á rafleiðni hjartans og sést á hjartalínuriti (sjá hér á eftir undir **Notkun annarra lyfja samhliða Xenleta**). Þetta er vegna þess að lefamulin getur valdið því sem kallað er lenging QT bils þ.e. óeðlileg rafleiðni sem hefur áhrif á hjartslátt
- ef þú ert með truflun á **blóðsaltajafnvægi** (einkum lágt gildi kalíum í blóði)
- ef þú ert með eða hefur verið með **óreglulegan hjartslátt eða óeðlilegar niðurstöður á hjartalínuriti sem kallast QT lenging**
- ef þú ert með **mjög hægán hjartslátt**
- ef **hjartað starfar ekki nægjanlega vel** (hjartabilun)

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Xenleta er notað

- ef þú ert með **nýrnabilun** og þarft að fara í himnuskilun.
- ef þú ert með skorpulífur (**svæsinn lifrarsjúkdómur**).

Ef eitthvað af þessu á við eða ef þú ert ekki viss, skaltu ræða við læknum áður en Xenleta er notað.

**Ef þú færð svæsinn niðurgang** meðan á töku Xenleta taflna stendur eða eftir að henni lýkur skaltu ræða við læknum vegna þess að þú gætir þurft að hætta að taka lyfið eða þú gætir þurft að taka annað lyf vegna niðurgangsins. Sýklalyf geta valdið ofvexti ákveðinna baktería í þörmum sem getur verið skaðlegt og valdið svæsnum niðurgangi.

**Ef húðin verður gul (gula) eða augnhvítan** skaltu ræða við læknum vegna þess að hugsanlega verður þú að hætta að nota Xenleta eða önnur lyf.

### Aðrar sýkingar

Það er lítil möguleiki á að þú fáið aðra sýkingu sem er af völdum annarrar bakteríu meðan á töku Xenleta stendur eða eftir að henni lýkur. Læknirinn fylgist náið með þér með tilliti til nýrra sýkinga og þú færð aðra meðferð ef þörf krefur.

### Börn og unglingar

Notkun Xenleta er **ekki ráðlögð** hjá börnum og unglungum yngri en 18 ára.

### Notkun annarra lyfja samhliða Xenleta

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð þar sem einhver þeirra geta haft áhrif á Xenleta eða Xenleta getur haft áhrif á þau. Í upptalningunni hér á eftir eru aðeins nokkur dæmi um lyf sem á að forðast þegar verið er að nota lefamulin eða að gæta eigi varúðar við notkun þeirra. Læknirinn segir þér hvort lefamulin henti þér.

Eftirfarandi lyf má ekki taka samhliða lefamulini:

- carbamazepin, phenytoin, primidon (við flogaveiki)
- efavirenz, ritonavir (við HIV)
- jóhannesarjurt, jurtalyf (við þunglyndi eða depurð)
- bosentan, diltiazem, amiodaron, sotalol, quinidin, procainamid (við hjartaöng, háum blóðþrýstingi eða hjartsláttartruflunum)
- rifampicin, clarithromycin, erythromycin (við bakteríusýkingum)
- fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol (við sveppasýkingum)
- ketoconazol (við Cushings sjúkdómi)
- repaglinid (við sykursýki)
- nefazodon, amitriptylin eða pimozid (við þunglyndi eða öðrum geðsjúkdómum)

Verið getur að læknirinn þurfi að breyta skammti einhverra lyfja meðan á töku lefamulins stendur.

Þetta eru m.a. eftirtalin lyf:

- \* alprazolam, midazolam, triazolam eða önnur lyf sem kallast benzodiazepin (við kvíða)
- \* alfentanil (óþóíðlyf við verkjum)
- \* vardenafil (við risvandamálum)
- \* ibrutinib (við ákveðnum tegundum krabbameins)
- \* lovastatin, rosuvastatin eða simvastatin (draga úr magni kólesteróls í blóði)
- \* metformin (við sykursýki)
- \* zolpidem (við svefnleysi)
- \* ethinyl estradiol (í getnaðarvarnartöflum)
- \* verapamil (við háum blóðþrýstingi)

### Notkun Xenleta með mat eða drykk

Xenleta á að taka á fastandi maga, minnst 1 klst. fyrir eða 2 klst. eftir máltíð. Það er vegna þess að fæða og nokkrir drykkir geta haft áhrif á verkun lyfja.

Þú mátt ekki borða greipaldin eða drekka greipaldinsafa meðan á meðferð með Xenleta stendur þar sem það getur milliverkað við Xenleta og aukið aukaverkanir.

### **Meðganga, brjóstagjöf**

Ekki má taka Xenleta á meðgöngu eða meðan á brjóstagjöf stendur. Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

### **Akstur og notkun véla**

Xenleta hefur ekki áhrif á hæfni til aksturs og notkun véla.

### **Xenleta inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig nota á Xenleta**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er ein Xenleta 600 mg tafla á 12 klst. fresti í 5 daga. Töflurnar á að gleypa heilar með vatni.

Xenleta töflur má einnig taka eftir að meðferð með Xenleta innrennsli með dreypi í bláæð er hafin. Fjöldi daga sem þú þarft að taka Xenleta töflur fer eftir fjölda meðferðardaga sem þú fékkst dreypi.

Læknirinn segir þér hversu lengi þú átt að taka Xenleta. Mikilvægt er að ljúka meðferðinni.

### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef of margar töflur eru teknar fyrir slysi á að hafa samband við læknum eða lyfjafræðing.

### **Ef gleymist að nota Xenleta**

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka. Meðferðinni á að halda áfram eftir næsta áætlaða skammt.

### **Ef hætt er að nota Xenleta**

Það á að taka allar töflurnar sem læknirinn hefur ávísað fyrir meðferðina, jafnvel þótt líðanin hafi batnað áður en lokið hefur verið við skammtinn. Ef hætt er að taka töflurnar of snemma getur sýkingin komið til baka og ástandið getur versnað.

Einhverjar bakteríur geta verið til staðar og verða ónæmar fyrir sýklalyfjum ef ekki er lokið við meðferðina eða ef töflurnar eru ekki teknar á réttum tíma. Þetta getur orðið til þess að sýkingin kemur til baka eða að sýklalyfið vinni ekki á sýkingunni ef hún kemur aftur.

Ef þú færð aukaverkanir sem valda þér áhyggjum skaltu tafarlaust ráðfæra þig við læknum áður en þú tekur næsta skammt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum**

- \* lágt kalíumgildi í blóði (kalíumlækkun), sem getur valdið vöðvaslappleika, kippum eða óeðlilegum hjartslætti
- \* svefnerfiðleikar (svefnleysi)
- \* höfuðverkur
- \* breytingar á hjartslætti (sést á hjartalínuriti þar sem fylgst er með rafleiðni hjartans)
- \* niðurgangur
- \* ógleði eða uppköst
- \* aukning ákveðinna lifrarensíma í blóði (transamínasa)

### **Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum**

- \* bólga í þörmum sem veldur niðurgangi (ristilbólga) vegna sýkingar af völdum bakteríutegundar sem kallast *Clostridioides difficile* (voru kallaðar *Clostridium difficile*)
- \* sveppasýking í hálsi og munni (þruska eða hvítsveppasýking)
- \* sveppasýking í leggöngum og sköpum (þruska eða hvítsveppasýking)
- \* fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi) sem getur orðið til þess að húðin verður fól og valdið slappleika og mæði
- \* fækkun blóðflagna (blóðfrumur sem koma að storknun blóðs) sem eykur hættu á blæðingum og mari
- \* kvíði
- \* sundl
- \* þreyta eða syfja
- \* óreglulegur hjartsláttur eða hjartsláttarótt
- \* verkur aftarlega í nefi og í koki
- \* kviðverkur eða verkur á kviðsvæði
- \* hægðatregða
- \* meltingartruflun, brjóstsviði eða bólga í slímhúð magns (magabólga)
- \* aukin lifrarensím í blóði (gamma-glutamyl transferasi og alkalískur fosfatasi)
- \* aukin vöðvaensím í blóði (kreatínínasi)
- \* erfiðleikar við að pissa eða tæma blóðruna (þvagteppa)

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Xenleta**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnu. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.



## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Xenleta inniheldur

- Virka efnið er lefamulin. Hver tafla inniheldur lefamulin asetat sem jafngildir 600 mg af lefamulini.
- Önnur innihaldsefni eru kísilkvoða (E551), croscarmellósi natríum (E468), magnesíumsterat (E572), mannítól (E421), örkristallaður sellulósi (E460), povidon K30, talkúm (E553b).
- Filmuhúð: svart járnnoxíð (E172), indigókarmín (E132), macrogol, pólývínýlalkóhól (E1203), propylenglycol, shellac (E904), talkúm, títandíoxíð (E171).

### Lýsing á útliti Xenleta og pakkingastærðir

Xenleta 600 mg filmuhúðaðar töflur eru bláar sporöskjulaga með „LEF 600“ í svörtu á annarri hliðinni.

Xenleta filmuhúðaðar töflur eru í þynnupakkingu með 10 töflum.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

### Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúklinginn

### Xenleta 150 mg innrennslisþykkni og leysir, lausn lefamulin

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Xenleta og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Xenleta
3. Hvernig Xenleta er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Xenleta
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Xenleta og við hverju það er notað

Xenleta er sýklalyf sem inniheldur virka efnið lefamulin. Það er í flokki lyfja sem kallast pleuromutilin.

Lefamulin drepur ákveðnar bakteríur sem valda sýkingum.

Xenleta er notað til meðferðar hjá fullorðnum sem eru með bakteríusýkingu í lungum, einnig þekkt sem lungnabólga þegar aðrar meðferðir við lungnabólgu eru ekki taldar henta.

#### 2. Áður en byrjað er að nota Xenleta

##### Ekki má nota Xenleta

- ef um er að ræða **ofnæmi fyrir lefamulini** eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef um er að ræða **ofnæmi fyrir öðrum lyfjum** í flokki pleuromutilina
- ef þú **notar ákveðin lyf** sem geta milliverkað við Xenleta. Þetta er vegna þess að sum lyf geta valdið því að Xenleta hættir að virka eða veldur aukaverkunum ef þau eru gefin með Xenleta. Sjá dæmi hér á eftir undir **Notkun annarra lyfja samhliða Xenleta**.
- ef þú **notar lyf** sem geta valdið breytingum á rafleiðni hjartans og sést á hjartalínuriti (sjá hér á eftir undir **Notkun annarra lyfja samhliða Xenleta**). Þetta er vegna þess að lefamulin getur valdið því sem kallað er lenging QT bils þ.e. óeðlileg rafleiðni sem hefur áhrif á hjartslátt
- ef þú ert með truflun á **blóðsaltajafnvægi** (einkum lágt gildi kalíum eða magnesíum í blóði)
- ef þú ert með eða hefur verið með **óreglulegan hjartslátt eða óeðlilegar niðurstöður á hjartalínuriti sem kallast QT lenging**
- ef þú ert með **mjög hæg hjartslátt**
- ef **hjartað starfar ekki nægjanlega vel** (hjartabilun)

##### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Xenleta er notað

- ef þú ert með **nýrnabilun** og þarft að fara í himnuskilun.
- ef þú ert með skorpulífur (**svæsinn lifrarsjúkdómur**).

Ef eitthvað af þessu á við eða ef þú ert ekki viss, skaltu ræða við lækinn áður en Xenleta er notað.

**Ef þú færð svæsinn niðurgang** meðan á gjöf Xenleta stendur eða eftir að henni lýkur skaltu ræða við lækinn strax vegna þess að það getur verið nauðsynlegt að gera hlé á meðferðinni. Sýklalyf geta valdið ofvexti ákveðinna baktería í þörmum sem getur verið skaðlegt og valdið svæsnum niðurgangi.

**Ef húðin verður gul (gula) eða augnhvítan** skaltu ræða við lækinn vegna þess að hugsanlega verður þú að hætta að nota Xenleta eða önnur lyf.

#### Aðrar sýkingar

Það er lítil móguleiki á að þú fáið aðra sýkingu sem er af völdum annarrar bakteríu meðan á töku Xenleta stendur eða eftir að henni lýkur. Læknirinn fylgist náið með þér með tilliti til nýrra sýkinga og þú færð aðra meðferð ef þörf krefur.

#### **Börn og unglingar**

Notkun Xenleta er **ekki ráðlögð** hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára.

#### **Notkun annarra lyfja samhliða Xenleta**

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð þar sem einhver þeirra geta haft áhrif á Xenleta eða Xenleta getur haft áhrif á þau. Í upptalningunni hér á eftir eru aðeins nokkur dæmi um lyf sem á að forðast þegar verið er að nota lefamulin eða að gæta eigi varúðar við notkun þeirra. Læknirinn segir þér hvort lefamulin henti þér.

Eftirfarandi lyf má ekki taka samhliða lefamulini:

- carbamazepin, phenytoin, primidon (við flogaveiki)
- efavirenz (við HIV)
- jóhannesarjurt, jurtalyf (við þunglyndi eða depurð)
- bosentan, diltiazem, amiodaron, sotalol, quinidin, procainamid (við hjartaöng, háum blóðþrýstingi eða hjartsláttartruflunum)
- rifampicin, clarithromycin, erythromycin (við bakteríusýkingum)
- fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol (við sveppasýkingum)
- ketoconazol (við Cushing sjúkdómi)
- repaglinid (við sykursýki)
- nefazodon, amitriptylin eða pimozid (við þunglyndi eða öðrum geðsjúkdómum)

Verið getur að læknirinn þurfi að breyta skammti einhverra lyfja meðan á töku lefamulins stendur.

Þetta eru m.a. eftirtalin lyf:

- \* lovastatin, rosuvastatin eða simvastatin (til að lækka gildi kólesteróls)
- \* metformin (við sykursýki)
- \* ethinyl estradiol (í getnaðarvarnartöflum)

#### **Meðganga, brjóstgjöf**

Ekki má taka Xenleta á meðgöngu eða meðan á brjóstgjöf stendur. Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingi áður en lyfið er notað.

#### **Akstur og notkun véla**

Xenleta hefur ekki áhrif á hæfni til aksturs og notkun véla.

#### **Xenleta inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur 1.055 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverri skammtaeiningu. Þetta jafngildir 53% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

### 3. Hvernig Xenleta er notað

Læknir eða hjúkrunarfræðingur gefa þér Xenleta.

Ráðlagður skammtur handa fullorðnum er 150 mg á 12 klst. fresti. Það verður gefið með dreypi í bláæð á einni klst.

Meðferðin tekur yfirleitt 7 daga eða meira ef læknirinn ráðleggur það.

Læknirinn getur ákveðið að skipta úr gjöf Xenleta með dreypi og láta þig taka Xenleta töflur til að ljúka meðferðinni, alls (dreypi og töflur) 7 daga meðferð.

#### Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Læknir eða hjúkrunarfræðingur gefa þér Xenleta á sjúkrahúsi. Þess vegna er ólíklegt að þú fái of mikið. Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðing vita ef þú heldur að þér hafi verið gefið of mikið Xenleta.

#### Ef gleymist að nota Xenleta

Læknir eða hjúkrunarfræðingur gefa þér Xenleta á sjúkrahúsi. Þess vegna er ólíklegt að skammtur gleymist. Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú heldur að skammtur hafi gleymst.

### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

#### Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- \* lágt kalíumgildi í blóði (kalíumlækkun), sem getur valdið vöðvaslappleika, kippum eða óeðlilegum hjartslætti
- \* svefnerfiðleikar (svefnleysi)
- \* höfuðverkur
- \* niðurgangur
- \* ógleði eða uppköst
- \* aukning ákveðinna lifrarensíma í blóði (transamínasa)
- \* roði, þroti eða verkur á stungustað
- \* breytingar á hjartslætti (sést á hjartalínuriti þar sem fylgst er með rafleiðni hjartans)

#### Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- \* bólga í þörmum sem veldur niðurgangi (ristilbólga) vegna sýkingar af völdum bakteríuteygundar sem kallast *Clostridioides difficile* (voru kallaðar *Clostridium difficile*)
- \* sveppasýking í hálsi og munni (þruska eða hvítsveppasýking)
- \* sveppasýking í leggöngum og sköpum (þruska eða hvítsveppasýking)
- \* fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi) sem getur orðið til þess að húðin verður fól og valdið slappleika og mæði
- \* fækkun blóðflagna (blóðfrumur sem koma að storknun blóðs) sem eykur hættu á blæðingum og mari
- \* kvíði
- \* sundl
- \* þreyta eða syfja
- \* óreglulegur hjartsláttur eða hjartsláttarónot
- \* verkur aftarlega í nefi og í koki
- \* kviðverkur eða verkur á kviðsvæði
- \* hægðatregða
- \* meltingartruflun, brjóstsviði eða bólga í slímhúð magns (magabólga)
- \* aukin lifrarensím í blóði (gamma-glutamyl transferasi og alkalískur fosfatasi)
- \* aukin vöðvaensím í blóði (kreatínínasi)
- \* erfiðleikar við að pissa eða tæma blöðruna (þvagteppa)

## Tilkynning aukaverkana

Látid lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Xenleta

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á hettuglasinu og öskjunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Innrennslisþykkni: Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Leysir: Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa.

### Eftir þynningu:

Sýnt hefur verið fram á stöðugleika þynntrar lausnar í 24 klst. við stofuhita og 48 klst. við 2°C til 8°C. Gefið strax eftir þynningu. Ef lausnin er ekki notuð strax eru geymslutímar og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og geymslutími á yfirleitt ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C til 8°C nema þynning hafi verið gerð við fullgildar aðstæður við smitgát.

Þynnta lausnin á að vera tær og litlaus og hana á ekki að nota ef hún inniheldur agnir eða er skýjuð.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Xenleta inniheldur

- Virka efnið er lefamulin. Hvert hettuglas inniheldur lefamulin asetat sem jafngildir 150 mg af lefamulini.
- Önnur innihaldsefni eru: sítrónusýra (E330), natríumsítrat dihydrate (E331), natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf.

### Lýsing á útliti Xenleta og pakkningastærðir

Xenleta er innrennslisþykkni, lausn.

Innrennslisþykknið er tær litlaus lausn í glerhettuglasi með gúmmítappa og innsiglað með smelluloki.

Leysirinn er tær litlaus lausn í polypropylen innrennslispoka.

Xenleta er í pakkningu með 2 hettuglösum af innrennslisþykkni og 2 innrennslispokum með leysi.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

<.....>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

### **Leiðbeiningar fyrir þynningu fyrir lyfjagjöf**

Stungulyf (í bláæð) á að skoða m.t.t. agna eða mislitunar fyrir gjöf. Eingöngu á að þynna lausnir sem eru tærar, litlausar og án sjáanlegra agna.

### **Undirbúningur Xenleta fyrir lyfjagjöf**

#### Almennar varúðarreglur

Hvert hettuglas og innrennislispoki er einnota.

Við undirbúning lausnarinnar og við lyfjagjöf á að vinna á hefðbundinn hátt við smitgát.

#### Leiðbeiningar fyrir þynningu og innrennsli

Xenleta innrennislisþykkni verður að blanda í pokann með leysinum sem inniheldur 250 ml lausn af 10mM saltvatnslausn með sítratstuðpúða og gefa með innrennsli.

7. Dragið, við smitgát, 15 ml af Xenleta úr hettuglasinu með innrennislisþykkninu.
8. Færið innrennislisþykknið í pokann með leysinum sem inniheldur 250 ml af 0,9% natríumklóríðlausn með 10mM sítratstuðpúða.
9. Fargið ónotuðu innrennislisþykkni sem verður eftir í hettuglasinu. Hettuglasið með innrennislisþykkninu og pokinn með leysinum er hvort tveggja einnota.
10. Þynnta lausnin á að vera tær og litlaus. Stungulyf á að skoða m.t.t. agna eða mislitunar fyrir gjöf, þegar hægt er að koma því við.
11. Gefið með innrennsli í bláæð á 60 mínútum með beinu innrennsli eða í gegnum innrennislissett (Y-gerð) sem þegar hefur verið komið fyrir. Forðast á hraða inndælingu í bláæð (bolus).
12. Eingöngu gefið með innrennsli í bláæð.

Samrýmanleiki Xenleta eftir blöndun með lyfjum sem gefin eru í bláæð, aukefnum eða efnum öðrum en 0,9% natríumklóríðinnrennislislausn með 10mM sítratstuðpúða eða 0,9% natríumklóríð innrennislislausn hefur ekki verið staðfestur. Ef sameiginleg bláæðalína er notuð við gjöf annarra lyfja til viðbótar við Xenleta á að skola línuna fyrir og eftir hverja Xenleta gjöf með 0,9% natríumklóríð innrennislislausn.

#### Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.