

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xenleta 600 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller lefamulinacetat motsvarande 600 mg lefamulin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Blå, oval, filmdragerad tablett med ”LEF 600” tryckt i svart på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Xenleta är avsett för behandling av samhällsförvärd pneumoni (community-acquired pneumonia, CAP) hos vuxna när det anses olämpligt att använda antibakteriella medel som vanligen rekommenderas för inledande behandling av CAP eller när behandling med dessa har misslyckats (se avsnitt 5.1).

Hänsyn bör tas till officiella riktlinjer om lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dosering av Xenleta beskrivs i tabell 1.

Patienter kan behandlas genomgående med oralt lefamulin i enlighet med deras kliniska tillstånd.

Patienter som påbörjar behandlingen med intravenös administrering (se produktresumén för Xenleta infusionsvätska, lösning) kan växla till de orala tabletterna när det är kliniskt indicerat.

Tabell 1: Dosering av Xenleta

Dosering	Behandlingstid
Enbart oralt lefamulin: 600 mg Xenleta tablett oralt var 12:e timme	5 dagar
Intravenöst lefamulin med möjlighet att växla till oralt lefamulin: 150 mg Xenleta var 12:e timme genom intravenös infusion under 60 minuter med möjlighet att växla till 600 mg Xenleta oral tablett var 12:e timme	Sammanlagt 7 dagars behandling genom intravenös eller kombinerad intravenös och oral administrering

Speciella populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion, inklusive de som får hemodialys (se avsnitten 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av lefamulin för barn och ungdomar under 18 års ålder har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning.

Tabletterna ska sväljas hela med vatten. Xenleta ska tas på fastande mage.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot andra läkemedel i klassen pleuromutiliner.

Samadministrering med medelstarka eller starka CYP3A-inducerare (t.ex. efavirenz, fenytoin, rifampicin) eller med starka CYP3A-hämmare (t.ex. klaritromycin, itrakonazol, ritonavir) (se avsnitt 4.5).

Samadministrering med CYP3A-substrat (t.ex. antipsykotika, erytromycin, tricykliska antidepressiva) som förlänger QT-intervallet (se avsnitt 4.5).

Samadministrering med läkemedel som förlänger QT-intervallet, bland annat läkemedel i klass IA (t.ex. kinidin, prokainamid) eller antiarytmika i klass III (t.ex. amiodaron, sotalol) (se avsnitt 4.5).

Känd QT-förlängning.

Elektrolytstörningar, särskilt okorrigerad hypokalemi.

Kliniskt relevant bradykardi, instabil hjärtsvikt eller anamnes på symtomatiska ventrikulära arytmier.

Samadministrering med känsliga CYP2C8-substrat (t.ex. repaglinid) (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Förlängning av QTc-intervall och kliniska tillstånd som kan vara förknippade med förlängt QTc-intervall

Förändringar av hjärtelektrofysiologin har observerats i icke-kliniska och kliniska studier med lefamulin. I kliniska prövningar på patienter med samhällsförvärd pneumoni har den genomsnittliga förändringen av QTcF från baslinjen till dag 3–4 varit 11,4 ms. Ökningar av QTcF efter baslinjen med > 30 ms och > 60 ms sågs hos 17,9 % respektive 1,7 % av patienterna och var vanligare efter intravenös administrering av lefamulin än efter oral dosering.

Lefamulin bör användas med försiktighet till patienter med njursvikt som behöver dialys eftersom metabolismstörningar i samband med njursvikt kan leda till QT-förlängning.

Lefamulin bör användas med försiktighet till patienter med lindrig, måttlig eller svår cirros, eftersom metabolismstörningar i samband med leverinsufficiens kan leda till QT-förlängning.

Clostridioides (tidigare kallad Clostridium) difficile-associerad diarré

C. difficile-associerad diarré (CDAD) har rapporterats med lefamulin och kan variera i svårighetsgrad från lindrig diarré till dödlig kolit. CDAD måste övervägas hos alla patienter med diarré under eller efter administrering av lefamulin (se avsnitt 4.8). En noggrann anamnes krävs eftersom CDAD har rapporterats upp till två månader efter administrering av antibakteriella läkemedel.

Om CDAD misstänks eller bekräftats kan pågående behandling med antibakteriellt läkemedel som inte är riktat mot *C. difficile* behöva sättas ut. Lämpliga stödåtgärder tillsammans med administrering av den särskilda behandlingen mot *Clostridioides difficile* ska övervägas.

Okänsliga mikroorganismer

Långvarig användning kan leda till överväxt av okänsliga organismer, vilket kan kräva att behandlingen avbryts eller andra lämpliga åtgärder vidtas.

Effekter på levertransaminaser

Övervakning av levertransaminaser (ALAT, ASAT) rekommenderas under behandlingen, särskilt hos patienter vars transaminaser är förhöjda vid baslinjen (se avsnitt 4.8).

Nedsatt leverfunktion

Patienter med måttligt (Child-Pugh klass B) eller kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) har minskad bindning av lefamulin till proteiner jämfört med friska personer eller patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A). Behandling av patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion bör inledas först efter en grundlig nytta-riskbedömning, på grund av eventuella biverkningar i samband med högre koncentrationer av fritt lefamulin, bland annat förlängning av QTcF-intervallet. Patienterna bör övervakas noga under behandlingen.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Samadministrering av lefamulin med andra läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Farmakokinetiska interaktioner

Effekter av andra läkemedel på lefamulin

Användning med medelstarka och starka CYP3A/P-gp-inducerare

Läkemedel som är medelstarka eller starka CYP3A-inducerare (t.ex. rifampicin, johannesört [*Hypericum perforatum*], karbamazepin, fenytoin, bosentan, efavirenz, primidon) skulle kunna minska koncentrationen av lefamulin i plasma signifikant och leda till minskad terapeutisk effekt av lefamulin. Samadministrering av sådana läkemedel med lefamulin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Användning med starka CYP3A/P-gp-hämmare

Läkemedel som är starka CYP3A- och P-gp-hämmare (t.ex. klaritromycin, diltiazem, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, posakonazol, ritonavir-innehållande regimer, vorikonazol) kan ändra

upptaget av lefamulin och därmed öka plasmakoncentrationen av lefamulin. Samadministrering av sådana läkemedel eller grapefruktjuice med lefamulin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Potential för lefamulin att påverka andra läkemedel

Lefamulin är en medelstark CYP3A-hämmare men har ingen induktionspotential.

Samadministrering av oralt lefamulin med läkemedel som metaboliseras av CYP3A, t.ex. alprazolam, alfentanil, ibrutinib, lovastatin, simvastatin, triazolam, vardenafil och verapamil, kan leda till ökad plasmakoncentration av dessa läkemedel. Se tabell 2.

Samadministrering av lefamulin med läkemedel som metaboliseras av CYP2C8 (t.ex. repaglinid) kan leda till förhöjda plasmakoncentrationer av dessa läkemedel. Samadministrering med känsliga substrat av CYP2C8 är kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och tabell 2).

I en klinisk läkemedelsinteraktionsstudie sågs ingen kliniskt relevant interaktion när lefamulin administrerades samtidigt med P-gp-substratet digoxin. Kliniska läkemedelsinteraktionsstudier med lefamulin och substrat av andra transportörer har inte utförts. *In vitro*-studier visade att lefamulin verkar som en hämmare av transportörerna OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OCT1 och MATE1. Därför rekommenderas försiktighet vid samtidig administrering av lefamulin med känsliga substrat av dessa transportörer, särskilt för substrat med smalt terapeutiskt fönster.

Tabell 2 innehåller en sammanfattning av effekterna på plasmakoncentrationerna av lefamulin och samadministrerade läkemedel, uttryckt som lägsta kvadratmedelvärden (90 % konfidensintervall). Pilen anger riktningen för förändringen av exponeringar (C_{max} och AUC), där ↑ anger en ökning med mer än 25 %, ↓ visar en minskning med mer än 25 %, och ↔ anger ingen förändring (lika med eller mindre än 25 % minskning eller ökning). Tabellen nedan är inte komplett.

Tabell 2: Interaktioner och dosrekommendationer för oral Xenleta med andra läkemedel

Läkemedel per behandlingsområde/möjlig mekanism för interaktion	Effekt på läkemedelsnivåerna	C_{max}	AUC	Kliniska kommentarer
ANTIARYTMIKA				
Digoxin 0,5 mg enkeldos (Hämning av P-gp)	↔ Digoxin	1,05 (0,88– 1,26)	1,11 (0,98– 1,27)	Ingen dosjustering krävs.
ANTIDEPRESSIVA				
Fluvoxamin* 100 mg två gånger dagligen (Mild hämning av CYP3A)	Ej undersökt Förväntad ↔ Lefamulin			Ingen dosjustering krävs.
ANTIDIABETIKA				
Metformin 1 000 mg enkeldos (Hämning av MATE, OCT1, OCT2)	Ej undersökt			Försiktighet rekommenderas. Samadministrering med lefamulin kan leda till högre exponering för metformin. Patienterna bör övervakas.
Repaglinid* 0,25 mg enkeldos (Hämning av CYP3A4,	Ej undersökt Förväntad ↑ Repaglinid			Samadministrering med lefamulin kan leda till högre exponeringar av repaglinid och är

Läkemedel per behandlingsområde/möjlig mekanism för interaktion	Effekt på läkemedelsnivåerna	C _{max}	AUC	Kliniska kommentarer
CYP2C8)				kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
ANTIMYKOTIKA				
Ketokonazol 200 mg två gånger dagligen (Stark CYP3A4-hämmare)	↑ Lefamulin	1,58 (1,38– 1,81)	2,65 (2,43– 2,90)	Samadministrering med starka CYP3A-hämmare, t.ex. ketokonazol, kan leda till ökad exponering av lefamulin och är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
Flukonazol* 400 mg dag 1 + 200 mg en gång dagligen (Måttlig hämning av CYP3A)	Ej undersökt Förväntad ↑ Lefamulin			Samadministrering med läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
ANTIMYKOBACTERIELLA MEDEL				
Rifampicin 600 mg en gång dagligen (Stark induktion av CYP3A)	↓ Lefamulin	0,43 (0,37– 0,50)	0,28 (0,25– 0,31)	Samadministrering med starka CYP3A-inducerare kan leda till minskad terapeutisk effekt av lefamulin och är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
LÄKEMEDEL SOM INNEHÅLLER ETINYLESTRADIOL				
Etinylestradiol* (EE) 35 µg dagligen (Hämning av CYP3A4)	Ej undersökt			Använd med försiktighet. (se avsnitt 4.6).
ANTIVIRALA LÄKEMEDEL MOT HIV				
Efavirenz * 600 mg en gång dagligen (Måttlig induktion av CYP3A4)	Ej undersökt Förväntad ↓ Lefamulin			Samadministrering med måttliga CYP3A-inducerare kan leda till minskad terapeutisk effekt av lefamulin och är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
BENSODIAZEPIN BZ1-RECEPTORANTAGONIST				
Zolpidem* 10 mg enkeldos (Hämning av CYP3A4)	Ej undersökt Förväntad ↑ Zolpidem			Övervaka med avseende på biverkningar vid samadministrering med lefamulin. Överväg doseringsjustering av zolpidem [#] .
MAGSYRAREDCERARE/-NEUTRALISERARE				

Läkemedel per behandlingsområde/möjlig mekanism för interaktion	Effekt på läkemedelsnivåerna	C _{max}	AUC	Kliniska kommentarer
Omeprazol	Ej undersökt Förväntad: ↔ Lefamulin			Ingen dosjustering krävs.
VÄXTBASERADE LÄKEMEDEL				
Johannesört (Stark induktion av CYP3A4)	Ej undersökt Förväntad: ↓ Lefamulin			Samadministrering med starka CYP3A-inducerare kan leda till minskad terapeutisk effekt av lefamulin och är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
HMG-COA-REDUKTASHÄMMARE				
Rosuvastatin 20 mg enkeldos Atorvastatin, lovastatin, pravastatin (Hämning av CYP3A, BCRP, OATP1)	Ej undersökt			Använd med försiktighet.
LUGNANDE MEDEL				
Midazolam 2 mg oral enkeldos (Hämning av CYP3A4)	↔ Midazolam	2,03 (1,84– 2,23)	3,07 (2,75– 3,43)	Försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering med oralt lefamulin. Överväg doseringsjustering av midazolam [#] .

* Grundat på interaktionsstudier *in vitro* har en fysiologiskt baserad farmakokinetisk modell utvecklats och använts för prognoser.

[#]Se respektive produktresumé.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder måste använda effektiva preventivmedel under behandling med Xenleta. Kvinnor som tar orala preventivmedel bör använda ytterligare barriärpreventivmedel.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av lefamulin hos gravida kvinnor.

Djurstudier har visat ökad incidens av dödfödda (se avsnitt 5.3).

Djurstudier är ofullständiga vad gäller embryo-/fosterutveckling (se avsnitt 5.3).

Xenleta rekommenderas inte under graviditeten.

Amning

Det är inte känt om lefamulin/metaboliter utsöndras i bröstmjölken.

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data från djur har visat att lefamulin/metaboliter utsöndras i bröstmjolk (se avsnitt 5.3).

En risk för nyfödda barn/spädbarn kan inte uteslutas.

Amning ska avbrytas under behandlingen med Xenleta.

Fertilitet

Effekterna av lefamulin på fertiliteten hos människor har inte undersökts. Lefamulin orsakade ingen försämring av fertiliteten eller fortplantningen hos råttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Xenleta har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som rapporterats är diarré (7 %), illamående (4 %), kräkningar (2 %), förhöjda leverenzymmer (2 %), huvudvärk (1 %), hypokalemi (1 %) och insomni (1 %).

Gastrointestinala störningar var främst förknippade med oral formulering av lefamulin och ledde till att behandlingen avbröts i < 1 %.

Den mest rapporterade allvarliga biverkningen är förmaksflimmer (< 1 %).

Biverkningslista i tabellform

På grundval av sammanställda data från försök i fas 3 för både intravenösa och orala beredningar har följande biverkningar av lefamulin identifierats. Biverkningar är klassificerade efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 3: Frekvens av biverkningar per organklass från kliniska prövningar

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer		<i>Clostridioides difficile</i> -kolit Orofaryngeal kandidainfektion Vulvovaginal mykotisk infektion
Blodet och lymfsystemet		Anemi Trombocytopeni
Metabolism och nutrition	Hypokalemi	
Psykiska störningar	Sömnsvårigheter	Ångest
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel Somnolens
Hjärtat	EKG med QT-förlängning	Förmaksflimmer Hjärtklappning
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Orofaryngeal smärta
Magtarmkanalen	Diarré Illamående Kräkningar	Buksmärta Övre buksmärta Förstoppning Dyspepsi Epigastriska besvär Gastrit Erosiv gastrit

Lever och gallvägar	Förhöjt alaninaminotransferas* Förhöjt aspartataminotransferas*	Förhöjt alkaliskt fosfatas i blodet Förhöjt gammaglutamyltransferas
Njurar och urinvägar		Urinretention
Undersökningar		Förhöjt kreatininfosfokinas

* I fas 3-prövningar (sammanställda data för intravenösa och orala beredningar) har alaninaminotransferasvärden efter baslinjen på > 3x och > 5x ULN uppträtt hos 5 % och 2 % av Xenleta-patienterna jämfört med 5 % och 1 % av moxifloxacin-patienterna. Aspartataminotransferasvärden efter baslinjen på > 3x och > 5x ULN uppträdde hos 4 % och 1 % av Xenleta-patienterna jämfört med 2 % och 1 % av moxifloxacin-patienterna. De som drabbades var asymtomatiska med reversibla kliniska laboratorieresultat som vanligen nådde sin topp under första veckan efter doseringen med Xenleta. Ingen Xenleta-patient uppfyllde kriterierna för Hys lag.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

De högsta enkeldoser lefamulin som administrerades i kliniska prövningar var 750 mg oralt till friska forskningspersoner som inte var förknippat med några allvarliga biverkningar. QT-intervallet kan öka med ökande exponering för lefamulin. Behandling av överdosering med lefamulin bör bestå av observation och allmänna stödåtgärder. Hemodialys avlägsnar inte lefamulin från den systemiska cirkulationen i någon betydande grad.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga antibakteriella medel för systemiskt bruk, pleuromutiliner, ATC-kod: J01XX12.

Verkningsmekanism

Lefamulin är ett antibakteriellt läkemedel som är en pleuromutilin. Det hämmar proteinsyntesen hos bakterier genom att samverka med A- och P-ställena i peptidyltransferascentret (PTC) i den centrala delen av domän V i 23SrRNA i den ribosomala 50S-underenheten och förhindrar därmed korrekt placering av tRNA.

Resistens

Resistens mot lefamulin hos arter som normalt är känsliga kan bero på mekanismer som bland annat specifikt skydd eller modifiering av det ribosomala målet av ABC-F-proteiner, såsom *vga* (A, B, E), Cfr-metyltransferas eller genom mutationer av de ribosomala proteinerna L3 och L4 eller i domän V av 23SrRNA.

Cfr ger i allmänhet korsresistens med oxazolidinoner, linkosamider, fenikoler och grupp A-streptograminer. ABC-F-proteiner kan ge korsresistens med linkosamider och grupp A-streptograminer.

Organismer som är resistenta mot andra antibiotika i pleuromutilinklassen är i allmänhet korsresistenta mot lefamulin.

Lefamulins aktivitet påverkas inte av mekanismer som ger resistens mot betalaktamer, makrolider, kinoloner, tetracykliner, hämmare av folatomsättningen, mupirocin och glykopeptider.

Inneboende resistens mot lefamulin förekommer i *Enterobacterales* (t.ex. *Klebsiella pneumoniae*) och hos icke-fermenterande gramnegativa aerobier (t.ex. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*).

Antibakteriell aktivitet i kombination med andra antibakteriella medel

In vitro-studier visade att det inte fanns någon antagonism mellan lefamulin och amikacin, azitromycin, aztreonam, ceftriaxon, levofloxacin, linezolid, meropenem, penicillin, tigecyklin, trimetoprim/sulfametoxazol och vankomycin.

Tolkningskriterier för känslighetsbestämning

De tolkningskriterier som rekommenderas för brytpunkter för minsta inhiberande koncentration (MIC) av den europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) är:

Organism	Minsta hämmande koncentration (mg/l)	
	Känslig ($\leq S$)	Resistent ($> R$)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25

PK/PD-förhållande

Lefamulins antibakteriella aktivitet mot *S. pneumoniae* och *S. aureus* korrelerade bäst med arean under koncentration-tidkurvan för fritt läkemedel under 24 timmar till minsta hämmande koncentration (AUC/MIC-kvot under 24 timmar).

Klinisk effekt mot specifika patogener

Effekt har visats i kliniska studier mot de patogener som är känsliga för lefamulin *in vitro* som listas under varje indikation.

Samhällsförvärd pneumoni

- Grampositiva bakterier:
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Staphylococcus aureus*
- Gramnegativa bakterier:
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Legionella Pneumophila*
- Övriga bakterier:
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Chlamydomphila pneumoniae*

Klinisk effekt har inte fastställts mot följande patogener som är relevanta för de godkända indikationerna, även om *in vitro*-studier tyder på att de skulle vara känsliga för lefamulin i avsaknad av förvärvade mekanismer för resistens:

- Gramnegativa bakterier:
 - *Haemophilus parainfluenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Xenleta för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för samhällsförvärd pneumoni (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Information från kliniska prövningar

I en post hoc-undergruppsanalys från två fas 3-prövningar på patienter med samhällsförvärd pneumoni var den kliniska läkningsgraden vid ett besök efter behandling hos patienter med något av positiv sputumodling, positiv blododling eller positivt urinantigentest för *S. pneumoniae* lägre för patienter som behandlades med lefamulin jämfört med patienter som fick moxifloxacin. När behandlingen inleddes intravenöst var frekvensen för tillfrisknande 28/36 [77,8 %; (95 % konfidensintervall (CI) 60,8 % till 89,9 %)] för lefamulin mot 26/31 [83,9 %; (95 % CI 66,3 % till 94,6 %)] för moxifloxacin. När behandlingen inleddes peroralt var läkningsgraden 19/25 (76 %; 95 % CI 55,9 % till 90,6 %) respektive 30/32 (93,8 %; 95 % CI 79,2 % till 99,2 %).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering av en tablett med omedelbar frisättning på 600 mg, var den orala biotillgängligheten av lefamulin under fastande 25,8 %. Exponering dag 1 (AUC_{0-12h}) motsvarade den exponering som erhöles med lefamulin 150 mg administrerat intravenöst.

Samtidig administrering av frukost med hög halt av fett och högt energiinnehåll av en oral enkeldos på 600 mg lefamulin (tablett med omedelbar frisättning) resulterade i en något minskad absolut biotillgänglighet (21,0 %).

Distribution

Lefamulin binds i måttlig till hög grad till plasmaproteiner (alfa-1-syraglykoprotein > humant serum albumin) i intervallet 88–97 % vid en koncentration på 1 µg/ml, 83–94 % vid 3 µg/ml och 73–86 % vid 10 µg/ml (beroende på analysen) och visade mättningsbar, icke-linjär bindning vid 1–10 µg/ml. Steady-state-distributionsvolymen (V_{ss}) är ungefär 2,5 l/kg. Snabb vävnadsdistribution av lefamulin till hud och mjukvävnad påvisades med hjälp av mikrodialys och i vätska från epitelial slehinna (ELF) som erhöles genom bronkialsköljning.

Metabolism

I plasma metaboliseras mellan 24 och 42 % av lefamulin främst genom CYP3A-fas I-reaktioner, som främst leder till hydroxylerade metaboliter utan antibakteriella egenskaper, framför allt huvudmetaboliten BC-8041 (2R-hydroxilefamulin). BC-8041 är den enda metaboliten i plasma och står för > 10 % (13,6 %–17,3 %) av det totala läkemedelsrelaterade materialet efter oral dosering, medan inga metaboliter översteg 10 % ($\leq 6,7$ %) efter intravenös dosering.

Eliminering

Elimineringen var multifasisk och terminal $t_{1/2}$ varierade mellan 9 och 10 timmar efter en enda oral eller intravenös administrering. Generellt eliminerades lefamulin i första hand icke-renalt. Mellan 9,6 % och 14,1 % av en intravenös dos lefamulin utsöndras oförändrad i urinen. Totalkropps clearance och njurclearance efter 150 mg intravenös infusion var cirka 20 l/timme respektive 1,6 l/timme.

Speciella populationer

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetik observerades på grundval av kön, ras eller vikt.

Äldre

Hos patienter med CAP fanns en tendens till ökad exponering för lefamulin med stigande ålder, med en ökning på cirka 50 % av AUC_{0-24} vid steady-state för patienter i åldern ≥ 85 år jämfört med patienter i åldern < 65 år.

Nedsatt njurfunktion

En studie genomfördes för att jämföra farmakokinetiken för lefamulin efter intravenös administrering av 150 mg hos 8 forskningspersoner med svår njursvikt och 7 matchade friska kontrollpersoner. Ytterligare 8 forskningspersoner som krävde hemodialys fick 150 mg lefamulin intravenöst omedelbart före dialys (på dialys) och på en icke-dialysdag (utanför dialys). AUC, C_{max} och CL för lefamulin och dess huvudmetabolit var jämförbara mellan forskningspersonerna med kraftigt nedsatt njurfunktion och matchade friska personer, och hos forskningspersoner som krävde hemodialys, oavsett om de fick läkemedlet på eller utanför dialys. Lefamulin och dess huvudmetabolit var inte dialyserbara. Nedsatt njurfunktion påverkade inte elimineringen av lefamulin.

Nedsatt leverfunktion

En studie genomfördes för att jämföra farmakokinetiken för lefamulin efter intravenös administrering på 150 mg till 8 forskningspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B), 8 med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) och 11 matchade friska kontrollpersoner. Inga kliniskt meningsfulla förändringar av total AUC, C_{max} och CL för lefamulin och dess huvudmetabolit observerades mellan forskningspersonerna med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion och matchade friska kontrollpersoner. Nedsatt leverfunktion hade ingen meningsfull inverkan på elimineringen av lefamulin. Plasmaproteinbindningen minskade med ökande funktionsnedsättning.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data från gängse studier av upprepad dostoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Hos råttor förelåg inga effekter på fertiliteten hos hanar eller honor som ansågs ha samband med lefamulin. Lefamulin/metaboliter utsöndras i mjölken hos lakterande råttor. De högsta halterna av radioaktivitet i plasma och mjölk var 3,29 respektive 10,7 $\mu\text{g/g}$ efter en enkeldos på 30 mg/kg radioaktivt märkt lefamulin. Lefamulin/metaboliter passerade moderkakan hos dräktiga råttor. I plasma hos diande rättungar påvisades exponering för lefamulin i endast 1 av 3 kullar från behandlade moderdjur i var och en av mellan- och högdosgrupperna på postnatal dag 4. Ingen testsubstans kunde kvantifieras i ungarnas plasma på postnatal dag 20.

Följande effekter har setts i vid exponeringsnivåer nära de kliniska och bedöms därför ha möjlig klinisk relevans:

I en embryofetal studie på råttor av lefamulins påverkan under organogenesen (GD 6–17) fanns det 1, 0, 2 respektive 1 foster med missbildningar i kontroll-, lågdos-, medeldos- respektive högdosgrupperna. Resultaten innefattade missbildningar (kluvan gom, kort underkäke, missbildningar av ryggekotor och revben samt en cysta i halsregionen) vid medelhöga och höga doser, men förhållandet till behandlingen anses osäkert. Minskad eller ingen benbildning i ett antal delar av skelettet i alla behandlade grupper kan tyda på en behandlingsrelaterad utvecklingsfördröjning vid alla utvärderade doser.

I en embryofetal studie på kanin av lefamulins påverkan under organogenesen (GD 6–18) begränsade det låga antalet levande foster i livmodern i de behandlade grupperna tolkningen av studien. Ytterligare fynd i högdosgruppen inkluderade minskning av fostervikten och minskad eller utebliven benbildning av delar av skelettet, vilket kan tyda på en försenad utveckling.

I en prenatal och postnatal utvecklingsstudie på rättungar minskade index för levande födslar (87,4 %) i högdosgruppen. I avsaknad av relaterade fynd vid samma dosnivå i fosterutvecklingsstudien på råttor ansågs dödfödelse vara en effekt på ett sent stadium under dräktigheten eller förlossningen.

Evidens för dosberoende regenerativ anemi hos båda arterna tydde på att lefamulin var potentiellt hemolytiskt vid koncentrationer som är högre än koncentrationen i den infusionsvätska som kommer att användas kliniskt. Denna effekt framgick inte av en *in vitro*-bedömning av blodkompatibilitet med användning av blod från människa vid en koncentration på 0,6 mg/ml.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mannitol (E421)
Povidon (K30)
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Kroskarmellosnatrium (E468)
Talk
Kolloidal kiseldioxid
Magnesiumstearat

Tablettdragering

Poly(vinylalkohol) (delvis hydrolyserad) (E1203)
Titandioxid
Makrogol/PEG
Talk
Indigokarmin (E132)

Tablettryck

Shellack
Svart järndioxid (E172)
Propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En förpackning innehåller: PVC/PE/PCTFE/aluminiumblister med 10 filmdragerade tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Nabriva Therapeutics Ireland DAC
Alexandra House, Office 225/227

The Sweepstakes Ballsbridge
Dublin 4
D04 C7H2
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1457/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Detaljerad information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xenleta 150 mg koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska med koncentrat innehåller lefamulinacetat motsvarande 150 mg lefamulin i 15 ml normal koksaltlösning (0,9 % natriumklorid) för spädning till en slutkoncentration på 0,6 mg/ml.

Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 1 055 mg natrium per dos, vilket motsvarar 52,75 procent av WHO:s rekommenderade dagliga intag av 2 g natrium för en vuxen.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning.

Koncentratet är en färglös lösning.

Vätskan är en färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Xenleta är avsett för behandling av samhällsförvärd pneumoni (community-acquired pneumonia, CAP) hos vuxna när det anses olämpligt att använda antibakteriella medel som vanligen rekommenderas för inledande behandling av CAP eller när behandling med dessa har misslyckats (se avsnitt 5.1).

Hänsyn bör tas till officiella riktlinjer om lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dosering av Xenleta beskrivs i tabell 1.

Patienter kan behandlas genomgående intravenöst med lefamulin i enlighet med deras kliniska tillstånd. Patienter som påbörjar behandling med intravenös administrering kan växla till de orala tablettarna (se produktresumén för Xenleta 600 mg tablett) när det är kliniskt indicerat.

Tabell 1: Dosering av Xenleta

Dosering	Behandlingstid
Endast intravenöst lefamulin: 150 mg Xenleta var 12:e timme genom intravenös infusion under 60 minuter	7 dagar
Intravenöst lefamulin med möjlighet att växla till oralt lefamulin:	Sammanlagt 7 dagars behandling genom intravenös eller

Dosering	Behandlingstid
150 mg Xenleta var 12:e timme genom intravenös infusion under 60 minuter med möjlighet att växla till 600 mg Xenleta oral tablett var 12:e timme	kombinerad intravenös och oral administrering

Speciella populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion, inklusive de som får hemodialys (se avsnitten 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av lefamulin för barn och ungdomar under 18 års ålder har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För intravenös användning.

Xenleta ges genom intravenös infusion under 60 minuter i en infusionsvolym på 250 ml. Den rekommenderade infusionshastigheten bör inte överskridas.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot andra läkemedel i klassen pleuromutiliner.

Samadministrering med medelstarka eller starka CYP3A-inducerare (t.ex. efavirenz, fenytoin, rifampicin) (se avsnitt 4.5).

Samadministrering med CYP3A-substrat (t.ex. antipsykotika, erytromycin, tricykliska antidepressiva) som förlänger QT-intervallet (se avsnitt 4.5).

Samadministrering med läkemedel som förlänger QT-intervallet, bland annat läkemedel i klass IA (t.ex. kinidin, prokainamid) eller klass III (t.ex. amiodaron, sotalol) antiarytmika (se avsnitt 4.5).

Känd QT-förlängning.

Elektrolytstörningar, särskilt okorrigerad hypokalemi.

Kliniskt relevant bradykardi, instabil hjärtsvikt eller anamnes på symtomatiska ventrikulära arytmier.

Samadministrering med känsliga CYP2C8-substrat (t.ex. repaglinid) (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Förlängning av QTc-intervall och kliniska tillstånd som kan vara förknippade med förlängt QTc-intervall

Förändringar av hjärtelektrofysiologin har observerats i icke-kliniska och kliniska studier med lefamulin. I kliniska prövningar på patienter med samhällsförvärd pneumoni har den genomsnittliga förändringen av QTcF från baslinjen till dag 3–4 varit 11,4 ms. Ökningar av QTcF efter baslinjen med > 30 ms och > 60 ms sågs hos 17,9 % respektive 1,7 % av patienterna och var vanligare efter intravenös administrering av lefamulin än efter oral dosering.

Omfattningen av QT-förlängningen kan öka med ökande koncentrationer av lefamulin eller om infusionshastigheten för den intravenös beredningen höjs. Därför bör rekommenderad dos och infusionshastighet inte överskridas.

Lefamulin bör användas med försiktighet till patienter med njursvikt som behöver dialys eftersom metabolismstörningar i samband med njursvikt kan leda till QT-förlängning.

Lefamulin bör användas med försiktighet till patienter med lindrig, måttlig eller svår cirros, eftersom metabolismstörningar i samband med leverinsufficiens kan leda till QT-förlängning.

Clostridioides (tidigare kallad *Clostridium*) *difficile*-associerad diarré

C. difficile-associerad diarré (CDAD) har rapporterats med lefamulin och kan variera i svårighetsgrad från lindrig diarré till dödlig kolit. CDAD måste övervägas hos alla patienter med diarré under eller efter administrering av lefamulin (se avsnitt 4.8). En noggrann anamnes krävs eftersom CDAD har rapporterats upp till två månader efter administrering av antibakteriella läkemedel.

Om CDAD misstänks eller bekräftats kan pågående behandling med antibakteriellt läkemedel som inte är riktat mot *C. difficile* behöva sättas ut. Lämpliga stödåtgärder tillsammans med administrering av den särskilda behandlingen mot *Clostridioides difficile* ska övervägas.

Okänsliga mikroorganismer

Långvarig användning kan leda till överväxt av okänsliga organismer, vilket kan kräva att behandlingen avbryts eller andra lämpliga åtgärder vidtas.

Effekter på levertransaminaser

Övervakning av levertransaminaser (ALAT, ASAT) rekommenderas under behandlingen, särskilt hos patienter vars transaminaser är förhöjda vid baslinjen (se avsnitt 4.8).

Nedsatt leverfunktion

Patienter med måttligt (Child-Pugh klass B) eller kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) har minskad bindning av lefamulin till proteiner jämfört med friska personer eller patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A). Behandling av patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion bör inledas först efter en grundlig nytta-riskbedömning, på grund av eventuella biverkningar i samband med högre koncentrationer av fritt lefamulin, bland annat förlängning av QTcF-intervallet. Patienterna bör övervakas noga under behandlingen.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 1 055 mg natrium per dos, vilket motsvarar 52,75 procent av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag av 2 g natrium för en vuxen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Samadministrering med andra läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Effekter av andra läkemedel på lefamulin

Användning med medelstarka och starka CYP3A/P-gp-inducerare

Läkemedel som är medelstarka eller starka CYP3A-inducerare (t.ex. rifampicin, johannesört [*Hypericum perforatum*], karbamazepin, fenytoin, bosentan, efavirenz, primidon) skulle kunna minska koncentrationen av lefamulin i plasma signifikant och leda till minskad terapeutisk effekt av lefamulin. Samadministrering av sådana läkemedel med lefamulin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Potential för lefamulin att påverka andra läkemedel

Samadministrering av lefamulin med känsliga CYP2C8-substrat, t.ex. repaglinid, kan leda till förhöjda plasmakoncentrationer av dessa läkemedel. Samadministrering med känsliga CYP2C8-substrat är kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och tabell 2).

I en klinisk läkemedelsinteraktionsstudie sågs ingen kliniskt relevant interaktion när lefamulin administrerades samtidigt med P-gp-substratet digoxin. Kliniska läkemedelsinteraktionsstudier med lefamulin och substrat av andra transportörer har inte utförts. *In vitro*-studier visade att lefamulin verkar som en hämmare av transportörerna OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OCT2 och MATE1. Därför rekommenderas försiktighet vid samtidig administrering av lefamulin med känsliga substrat av dessa transportörer, särskilt för substrat med smalt terapeutiskt fönster.

Tabell 2 innehåller en sammanfattning av effekterna på plasmakoncentrationerna av lefamulin och samadministrerade läkemedel, uttryckt som lägsta kvadratmedelvärden (90 % konfidensintervall). Pilen anger riktningen för förändringen av exponeringar (C_{max} och AUC), där ↑ anger en ökning med mer än 25 %, ↓ visar en minskning med mer än 25 % och ↔ anger ingen förändring (lika med eller mindre än 25 % minskning eller ökning). Tabellen nedan är inte komplett.

Tabell 2: Interaktioner och dosrekommendationer för intravenöst administrerat Xenleta med andra läkemedel

Läkemedel per behandlingsområde/möjlig mekanism för interaktion	Effekt på läkemedelsnivåerna	C_{max}	AUC	Kliniska kommentarer
ANTIDEPRESSIVA				
Fluvoxamin* 100 mg två gånger dagligen (Mild hämning av CYP3A)	Ej undersökt Förväntad ↔ Lefamulin			Ingen dosjustering av intravenöst lefamulin krävdes.
ANTIDIABETIKA				
Metformin 1 000 mg enkeldos (Hämning av MATE, OCT1, OCT2)	Ej undersökt			Försiktighet rekommenderas. Samadministrering med lefamulin kan leda till högre exponering för metformin. Patienterna bör övervakas.
Repaglinid* 0,25 mg enkeldos (Hämning av CYP3A4, CYP2C8)	Ej undersökt Förväntad ↑Repaglinid			Samadministrering med lefamulin kan leda till högre exponeringar av repaglinid och är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
ANTIMYKOTIKA				

Läkemedel per behandlingsområde/möjlig mekanism för interaktion	Effekt på läkemedelsnivåerna	C _{max}	AUC	Kliniska kommentarer
Ketokonazol 200 mg två gånger dagligen (Stark CYP3A4-hämmare)	↑ Lefamulin	1,06 (0,96– 1,16)	1,26 (1,14– 1,41)	Ingen dosjustering för intravenöst lefamulin.
Flukonazol* 400 mg dag 1 + 200 mg en gång dagligen (Måttlig hämning av CYP3A)	Ej undersökt Förväntad ↔ Lefamulin			Samadministrering med läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervall är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
ANTIMYKOBAKTERIELLA MEDEL				
Rifampicin 600 mg en gång dagligen (Stark induktion av CYP3A)	↓ Lefamulin	0,92 (0,87– 0,97)	0,73 (0,70– 0,76)	Samadministrering med starka CYP3A-inducerare kan leda till minskad terapeutisk effekt av lefamulin och är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
LÄKEMEDEL SOM INNEHÅLLER ETINYLESTRADIOL				
Etinylestradiol* (EE) 35 µg dagligen (Hämning av CYP3A4)	Ej undersökt Förväntad ↔ EE			Använd med försiktighet. (se avsnitt 4.6).
ANTIVIRALA LÄKEMEDEL MOT HIV				
Efavirenz * 600 mg en gång dagligen (Måttlig induktion av CYP3A4)	Ej undersökt Förväntad ↓ Lefamulin			Samadministrering med måttliga CYP3A-inducerare kan leda till minskad terapeutisk effekt av lefamulin och är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
BENSODIAZEPIN BZ1-RECEPTORANTAGONIST				
Zolpidem* 10 mg enkeldos (Hämning av CYP3A4)	Ej undersökt Förväntad ↔ Zolpidem			Ingen dosjustering krävs.
VÄXTBASERADE LÄKEMEDEL				
Johannesört (Stark induktion av CYP3A4)	Ej undersökt Förväntad: ↓ Lefamulin			Samadministrering med starka CYP3A-inducerare kan leda till minskad terapeutisk effekt av lefamulin och är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
HMG-COA-REDUKTASHÄMMARE				
Rosuvastatin 20 mg enkeldos Atorvastatin, lovastatin, provastatin	Ej undersökt			Använd med försiktighet.

Läkemedel per behandlingsområde/möjlig mekanism för interaktion	Effekt på läkemedelsnivåerna	C _{max}	AUC	Kliniska kommentarer
(Hämning av BCRP, OATP1)				
LUGNANDE MEDEL				
Midazolam 2 mg oral enkeldos (Hämning av CYP3A4)	↔ Midazolam	1,03 (0,82– 1,3)	1,17 (0,82– 1,67)	Ingen dosjustering krävdes vid samtidig administrering med intravenöst lefamulin.

* Grundat på interaktionsstudier *in vitro* har en fysiologiskt baserad farmakokinetisk modell utvecklats och använts för prognoser.

#Se respektive produktresumé.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder måste använda effektiva preventivmedel under behandling med Xenleta. Kvinnor som tar orala preventivmedel bör använda ytterligare barriärpreventivmedel.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av lefamulin hos gravida kvinnor.

Djurstudier har visat ökad incidens av dödfödda (se avsnitt 5.3).

Djurstudier är ofullständiga vad gäller embryo-/fosterutveckling (se avsnitt 5.3).

Xenleta rekommenderas inte under graviditeten.

Amning

Det är inte känt om lefamulin/metaboliter utsöndras i bröstmjölken.

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data från djur har visat att lefamulin/metaboliter utsöndras i bröstmjolk (se avsnitt 5.3).

En risk för nyfödda barn/spädbarn kan inte uteslutas.

Amning ska avbrytas under behandlingen med Xenleta.

Fertilitet

Effekterna av lefamulin på fertiliteten hos människor har inte undersökts.

Lefamulin orsakade ingen försämring av fertiliteten eller fortplantningen hos råttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Xenleta har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som rapporterats är reaktioner på administreringsstället (7 %), diarré (7 %), illamående (4 %), kräkningar (2 %), förhöjda leverenzymerna (2 %), huvudvärk (1 %), hypokalemi (1 %) och insomni (1 %).

Reaktioner på administreringsstället gäller intravenös administrering och ledde till att behandlingen avbröts i < 1 %. Gastrointestinala störningar var främst förknippade med oral formulering av lefamulin och ledde till att behandlingen avbröts i < 1 %.

Den mest rapporterade allvarliga biverkningen är förmaksflimmer (< 1 %).

Biverkningslista i tabellform

På grundval av sammanställda data från försök i fas 3 för både intravenösa och orala beredningar har följande biverkningar av lefamulin identifierats. Biverkningar är klassificerade efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 3: Frekvens av biverkningar per organklass från kliniska prövningar

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer		<i>Clostridioides difficile</i> -kolit Orofaryngeal kandidainfektion Vulvovaginal mykotisk infektion
Blodet och lymfsystemet		Anemi Trombocytopeni
Metabolism och nutrition	Hypokalemi	
Psykiska störningar	Sömnsvårigheter	Ångest
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel Somnolens
Hjärtat	EKG med QT-förlängning	Förmaksflimmer Hjärtklappning
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Orofaryngeal smärta
Magtarmkanalen	Diarré Illamående Kräkningar	Buksmärta Övre buksmärta Förstoppning Dyspepsi Epigastriska besvär Gastrit Erosiv gastrit
Lever och gallvägar	Förhöjt alaninaminotransferas* Förhöjt aspartataminotransferas*	Förhöjt alkaliskt fosfat i blodet Förhöjt gammaglutamyltransferas
Njurar och urinvägar		Urinretention
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Smärta vid infusionsstället Flebit vid infusionsstället Erytem vid infusionsstället	Blåmärken vid infusionsstället Köldkänsla vid infusionsstället
Undersökningar		Förhöjt kreatininfosfokinas

* I fas 3-prövningar (sammanställda data för intravenösa och orala beredningar) har alaninaminotransferasvärden efter baslinjen på > 3x och > 5x ULN uppträtt hos 5 % och 2 % av Xenleta-patienterna jämfört med 5 % och 1 % av moxifloxacin-patienterna. Aspartataminotransferasvärden efter baslinjen på > 3x och > 5x ULN uppträdde hos 4 % och 1 % av Xenleta-patienterna jämfört med 2 % och 1 % av moxifloxacin-patienterna. De som drabbades var asymtomatiska med reversibla kliniska laboratorieresultat som vanligen nådde sin topp under första veckan efter doseringen med Xenleta. Ingen Xenleta-patient uppfyllde kriterierna för Hys lag.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

De högsta enkeldoser lefamulin som administrerades i kliniska prövningar var 400 mg intravenöst till friska forskningspersoner som inte var förknippat med några allvarliga biverkningar. QT-intervallet kan öka med ökande exponering för lefamulin. Behandling av överdosering med lefamulin bör bestå av observation och allmänna stödåtgärder. Hemodialys avlägsnar inte lefamulin från den systemiska cirkulationen i någon betydande grad.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga antibakteriella medel för systemiskt bruk, pleuromutiliner, ATC-kod: J01XX12

Verkningsmekanism

Lefamulin är ett antibakteriellt läkemedel som är en pleuromutilin. Det hämmar proteinsyntesen hos bakterier genom att samverka med A- och P-ställena i peptidyltransferascentret (PTC) i den centrala delen av domän V i 23SrRNA i den ribosomala 50S-underenheten och förhindrar därmed korrekt placering av tRNA.

Resistens

Resistens mot lefamulin hos arter som normalt är känsliga kan bero på mekanismer som bland annat specifikt skydd eller modifiering av det ribosomala målet av ABC-F-proteiner, såsom *vga* (A, B, E), Cfr-metyltransferas eller genom mutationer av de ribosomala proteinerna L3 och L4 eller i domän V av 23SrRNA.

Cfr ger i allmänhet korsresistens med oxazolidinoner, linkosamider, fenikoler och grupp A-streptograminer. ABC-F-proteiner kan ge korsresistens med linkosamider och grupp A-streptograminer.

Organismer som är resistenta mot andra antibiotika i pleuromutilinklassen är i allmänhet korsresistenta mot lefamulin.

Lefamulins aktivitet påverkas inte av mekanismer som ger resistens mot betalaktamer, makrolider, kinoloner, tetracykliner, hämmare av folatomsättningen, mupirocin och glykopeptider.

Inneboende resistens mot lefamulin förekommer i *Enterobacterales* (t.ex. *Klebsiella pneumoniae*) och hos icke-fermenterande gramnegativa aerober (t.ex. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*).

Antibakteriell aktivitet i kombination med andra antibakteriella medel

In vitro-studier visade att det inte fanns någon antagonism mellan lefamulin och amikacin, azitromycin, aztreonam, ceftriaxon, levofloxacin, linezolid, meropenem, penicillin, tigeicyclin, trimetoprim/sulfametoxazol och vankomycin.

Tolkningskriterier för känslighetstestning

De brytpunkter för minsta inhiberande koncentration (MIC) som fastställts av den europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) som rekommenderade tolkningskriterier är:

Organism	Minsta hämmande koncentration (mg/l)	
	Känslig ($\leq S$)	Resistent ($> R$)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25

PK/PD-förhållande

Lefamulins antibakteriella aktivitet mot *S. pneumoniae* och *S. aureus* korrelerade bäst med arean under koncentration-tidkurvan för fritt läkemedel under 24 timmar till minsta hämmande koncentration (AUC/MIC-kvot under 24 timmar).

Klinisk effekt mot specifika patogener

Effekt har visats i kliniska studier mot de patogener som är känsliga för lefamulin *in vitro* som listas under varje indikation.

Samhällsförvärd pneumoni

- Grampositiva bakterier:
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Staphylococcus aureus*
- Gramnegativa bakterier:
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Legionella Pneumophila*
- Övriga bakterier:
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Chlamydophila pneumoniae*

Klinisk effekt har inte fastställts mot följande patogener som är relevanta för de godkända indikationerna, även om *in vitro*-studier tyder på att de skulle vara känsliga för lefamulin i avsaknad av förvärvade mekanismer för resistens:

- Gramnegativa bakterier:
 - *Haemophilus parainfluenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Xenleta för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för samhällsförvärd pneumoni (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Information från kliniska prövningar

I en post hoc-undergruppsanalys från två fas 3-prövningar på patienter med samhällsförvärd pneumoni var den kliniska läkningsgraden vid ett besök efter behandling hos patienter med något av positiv sputumodling, positiv blododling eller positivt urinantigentest för *S. pneumoniae* lägre för patienter som behandlades med lefamulin jämfört med patienter som fick moxifloxacin. När behandlingen inleddes intravenöst var frekvensen för tillfrisknande 28/36 [77,8 %; (95 % konfidensintervall (CI) 60,8 % till 89,9 %)] för lefamulin mot 26/31 [83,9 %; (95 % CI 66,3 % till 94,6 %)] för moxifloxacin. När behandlingen inleddes peroralt var läkningsgraden 19/25 (76 %; 95 % CI 55,9 % till 90,6 %) respektive 30/32 (93,8 %; 95 % CI 79,2 % till 99,2 %).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Ej relevant.

Distribution

Lefamulin binds i måttlig till hög grad till plasmaproteiner (alfa-1-syraglykoprotein > humant serumalbumin) i intervallet 88–97 % vid en koncentration på 1 µg/ml, 83–94 % vid 3 µg/ml och 73–86 % vid 10 µg/ml (beroende på analysen) och visade mättningsbar, icke-linjär bindning. Steady-state-distributionsvolymen (V_{ss}) är ungefär 2,5 l/kg. Snabb vävnadsdistribution av lefamulin till hud och mjukvävnad påvisades med hjälp av mikrodialys och i vätska från epitelial slemhinna (ELF) som erhållits genom bronkialsköljning.

Metabolism

I plasma metaboliseras mellan 24 och 42 % av lefamulin främst genom CYP3A-fas I-reaktioner, som främst leder till hydroxylerade metaboliter utan antibakteriella egenskaper, framför allt huvudmetaboliten BC-8041 (2R-hydroxilefamulin). BC-8041 är den enda metaboliten i plasma och står för > 10 % (13,6 %–17,3 %) av det totala läkemedelsrelaterade materialet efter oral dosering, medan inga metaboliter översteg 10 % ($\leq 6,7$ %) efter intravenös dosering.

Eliminering

Elimineringen var multifasisk och terminal $t_{1/2}$ varierade mellan 9 och 10 timmar efter en enda oral eller intravenös administrering. Generellt eliminerades lefamulin i första hand icke-renalt. Mellan 9,6 % och 14,1 % av en intravenös dos lefamulin utsöndras oförändrad i urinen. Totalkroppsclearance och njurclearance efter 150 mg intravenös infusion var cirka 20 l/timme respektive 1,6 l/timme.

Speciella populationer

Inga kliniskt signifikanta skillnader observerades i farmakokinetiken för lefamulin på grund av kön, ras eller vikt.

Äldre

Hos patienter med CAP fanns en tendens till ökad exponering för lefamulin med stigande ålder, med en ökning på cirka 50 % av AUC_{0-24} vid steady-state för patienter i åldern ≥ 85 år jämfört med patienter i åldern < 65 år.

Nedsatt njurfunktion

En studie genomfördes för att jämföra farmakokinetiken för lefamulin efter intravenös administrering av 150 mg hos 8 forskningspersoner med svår njursvikt och 7 matchade friska kontrollpersoner. Ytterligare 8 forskningspersoner som krävde hemodialys fick 150 mg lefamulin intravenöst omedelbart före dialys (på dialys) och på en icke-dialysdag (utanför dialys). AUC, C_{max} och CL för lefamulin och dess huvudmetabolit var jämförbara mellan forskningspersonerna med kraftigt nedsatt njurfunktion och matchade friska personer, och hos forskningspersoner som krävde hemodialys, oavsett om de fick läkemedlet på eller utanför dialys. Lefamulin och dess huvudmetabolit var inte dialyserbara. Nedsatt njurfunktion påverkade inte elimineringen av lefamulin.

Nedsatt leverfunktion

En studie genomfördes för att jämföra farmakokinetiken för lefamulin efter intravenös administrering på 150 mg till 8 forskningspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B), 8 med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) och 11 matchade friska kontrollpersoner. Inga kliniskt meningsfulla förändringar av total AUC, C_{max} och CL för lefamulin och dess huvudmetabolit observerades mellan forskningspersonerna med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion och

matchade friska kontrollpersoner. Nedsatt leverfunktion hade ingen meningsfull inverkan på elimineringen av lefamulin. Plasmaproteinbindningen minskade med ökande funktionsnedsättning.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data från gängse studier av upprepad dostoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Hos råttor förelåg inga effekter på fertiliteten hos hanar eller honor som ansågs ha samband med lefamulin. Lefamulin/metaboliter utsöndras i mjölken hos lakterande råttor. De högsta halterna av radioaktivitet i plasma och mjölk var 3,29 respektive 10,7 µg/g efter en enkeldos på 30 mg/kg radioaktivt märkt lefamulin. Lefamulin/metaboliter passerade moderkakan hos dräktiga råttor. I plasma hos diande rättungar påvisades exponering för lefamulin i endast 1 av 3 kullar från behandlade moderdjur i var och en av mellan- och högdosgrupperna på postnatal dag 4. Ingen testsubstans kunde kvantifieras i ungarnas plasma på postnatal dag 20.

Följande effekter har setts i vid exponeringsnivåer nära de kliniska och bedöms därför ha möjlig klinisk relevans:

I en embryofetal studie på råttor av lefamulins påverkan under organogenesen (GD 6–17) fanns det 1, 0, 2 respektive 1 foster med missbildningar i kontroll-, lågdos-, medeldos- respektive högdosgrupperna. Resultaten innefattade missbildningar (kluven gom, kort underkäke, missbildningar av ryggkotor och revben samt en cysta i halsregionen) vid medelhöga och höga doser, men förhållandet till behandlingen anses osäkert. Minskad eller ingen benbildning i ett antal delar av skelettet i alla behandlade grupper kan tyda på en behandlingsrelaterad utvecklingsfördröjning vid alla utvärderade doser.

I en embryofetal studie på kanin av lefamulins påverkan under organogenesen (GD 6–18) begränsade det låga antalet levande foster i livmodern i de behandlade grupperna tolkningen av studien. Ytterligare fynd i högdosgruppen inkluderade minskning av fostervikten och minskad eller utebliven benbildning av delar av skelettet, vilket kan tyda på en försenad utveckling.

I en prenatal och postnatal utvecklingsstudie på rättungar minskade index för levande födslar (87,4 %) i högdosgruppen. I avsaknad av relaterade fynd vid samma dosnivå i fosterutvecklingsstudien på råttor ansågs dödfödelse vara en effekt på ett sent stadium under dräktigheten eller förlossningen.

Evidens för dosberoende regenerativ anemi hos båda arterna tydde på att lefamulin var potentiellt hemolytiskt vid koncentrationer som är tio gånger högre än koncentrationen i den infusionsvätska som kommer att användas kliniskt. Denna effekt framgick inte av en *in vitro*-bedömning av blodkompatibilitet med användning av blod från människa vid en koncentration på 0,6 mg/ml.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Koncentrat

Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

Lösningsmedel

Citronsyra
Natriumcitrat
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats i 24 timmar vid rumstemperatur och 48 timmar vid 2 °C till 8 °C. Av mikrobiologiska skäl bör läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstider vid användning och förhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C om inte spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Koncentrat

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C). Får ej frysas.

Lösningsmedel

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En förpackning innehåller:

injektionsflaskor av typ I-glas, försluten med en propp (klorobutylgummi) och förseglad med ett snäpplock, 2 injektionsflaskor med 15 ml koncentrat.

Infusionspåsar av polypropylen (PP), 2 påsar med 250 ml spädningsvätska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmänna anvisningar

Varje injektionsflaska och infusionspåse är endast avsedd för engångsbruk.

Aseptisk standardteknik bör användas för beredning och administrering av lösning.

Anvisningar för spädning och infusion

Xenletakoncentrat ska blandas i en påse med 250 ml spädningsvätska bestående av 10 mM citratbuffrad saltlösning som administreras genom infusion.

1. Dra aseptiskt upp 15 ml Xenleta ur injektionsflaskan med koncentrat.
2. Överför koncentratet till påsen med 250 ml spädningsvätska, lösning av 10 mM citratbuffrad 0,9 % natriumklorid för injektion.
3. Släng bort eventuell oanvänt koncentrat från injektionsflaskan. Injektionsflaskan med koncentrat och påsen med spädningsvätska är endast för engångsbruk.
4. Den spädda lösningen ska vara klar och färglös. Parenterala läkemedel inspekteras visuellt avseende partiklar och missfärgning före administreringen, när lösningen och behållaren möjliggör detta.
5. Administrera genom intravenös infusion under 60 minuter genom direkt infusion eller genom ett Y-set som redan kan finnas på plats. Undvik snabb infusion och bolusinfusion.

6. Administrera endast genom intravenös infusion.

Det har inte fastställts att rekonstituerad Xenleta är kompatibelt med intravenösa läkemedel, tillsatser eller ämnen andra än 10 mM citratbuffrad 0,9 % natriumklorid, intravenös infusion eller 0,9 % natriumklorid, intravenös infusion. Om en gemensam intravenös linje används för att administrera andra läkemedel utöver Xenleta ska linjen spolats före och efter varje Xenleta-administrering med 0,9 % natriumklorid, intravenös infusion.

Bortskaffande

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1457/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Detaljerad information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel (se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Xenleta 600 mg filmdragerade tabletter
lefamulin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 filmdragerad tablett innehåller lefamulinacetat motsvarande 600 mg lefamulin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

10 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR
FÖRSÄLJNING**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1457/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Xenleta

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTERFOLIE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xenleta 600 mg filmdragerade tabletter
lefamulin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Nabriva Therapeutics

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG MED SET****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xenleta 150 mg koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning
lefamulin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska med koncentrat innehåller lefamulinacetat motsvarande 150 mg lefamulin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Koncentrat:
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

Påse med spädningsvätska:
Natriumklorid
Natriumcitrat
Citronsyra
Vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning
2 injektionsflaskor med lefamulinkoncentrat
2 påsar med spädningsvätska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning efter spädning.
Endast för engångsbruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1457/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG MED INJEKTIONSFLASKOR

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Xenleta 150 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
lefamulin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller lefamulinacetat motsvarande 150 mg lefamulin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

2 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning efter spädning
Endast för engångsbruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR
FÖRSÄLJNING**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1457/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**Kartong med IV-spädningsvätska****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Xenleta vätska till infusionsvätska, lösning
Spädningsvätska

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Natriumklorid, natriumcitrat och citronsyra i vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Vätska till infusionsvätska, lösning
2 påsar à 250 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning.
Engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.
Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Nabriva Therapeutics Ireland DAC
Alexandra House, Office 225/227

The Sweepstakes, Ballsbridge
Dublin 4, D04 C7H2
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1457/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

INJEKTIONSFLASKA MED KONCENTRAT (15 ml)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xenleta 150 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
lefamulin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller lefamulinacetat motsvarande 150 mg lefamulin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller natriumklorid och vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Sterilt koncentrat
15 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Intravenös användning efter spädning
Engångsbruk
Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR
FÖRSÄLJNING**

Nabriva Therapeutics Ireland DAC

Alexandra House, Ballsbridge
D04 C7H2, Dublin, Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1457/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

Etikett för infusionspåse med spädningsvätska

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Spädningsvätska för Xenleta
i.v.

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

1 påse innehåller: natriumklorid, natriumcitrat och citronsyra i vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Vätska till infusionsvätska, lösning
250 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning.
Engångsbruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C.
Får ej frysas.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR
FÖRSÄLJNING**

Nabriva Therapeutics Ireland DAC
Alexandra House, Ballsbridge

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1457/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Xenleta 600 mg filmdragerade tabletter lefamulin

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Xenleta är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Xenleta
3. Hur du tar Xenleta
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Xenleta ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Xenleta är och vad det används för

Xenleta är ett antibiotikum som innehåller den aktiva substansen lefamulin. Det tillhör en grupp läkemedel som kallas ”pleuromutiliner”.

Lefamulin verkar genom att döda vissa bakterier som orsakar infektioner.

Xenleta används för att behandla vuxna med bakterieinfektioner i lungorna, även kallat pneumoni, när andra behandlingar mot pneumoni inte anses lämpliga.

2. Vad du behöver veta innan du tar Xenleta

Ta inte Xenleta

- om du är **allergisk mot lefamulin** eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),
- om du är **allergisk mot andra läkemedel** i läkemedelsklassen pleuromutiliner,
- om du **tar vissa läkemedel** som kan samverka med Xenleta; detta beror på att vissa läkemedel kan få Xenleta att sluta verka eller leda till biverkningar om de ges tillsammans med Xenleta, se nedan under **Andra läkemedel och Xenleta** för att få exempel,
- om du **tar läkemedel** som kan orsaka förändringar av hjärtats elektriska aktivitet som ses med ett EKG (se nedan under **Andra läkemedel och Xenleta**); detta beror på att lefamulin kan orsaka ett tillstånd kallat QT-intervall, dvs. onormal elektrisk aktivitet som påverkar hjärtrytmen,
- om du har **obalans av salter** i blodet (särskilt låga halter av kalium i blodet),
- om du har eller har haft **oregelbunden hjärtrytm eller ett onormalt EKG som kallas QT-förlängning**,
- om du har **mycket långsamma hjärtslag** (bradykardi),
- om ditt **hjärta inte fungerar tillräckligt bra** (hjärtsvikt).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Xenleta

- om du har **njursvikt** och behöver dialys,
- om du har cirros (**en allvarlig leversjukdom**).

Om något av ovanstående stämmer in på dig, tala med din läkare innan du tar Xenleta.

Om du får svår diarré under eller efter att ha tagit Xenleta-tabletter, tala med din läkare eftersom du kanske måste sluta ta läkemedlet, eller så kan du behöva ta ett annat läkemedel för att behandla diarrén. Antibiotika kan leda till överväxt av vissa bakterier i tarmen som kan skada tarmarna och orsaka svår diarré.

Om du får gul hud (gulsot) eller om ögonvitorna blir gula (skleral gulsot), tala med din läkare eftersom du kan behöva sluta ta Xenleta eller andra läkemedel.

Andra infektioner

Det finns en liten möjlighet att du kan få en annan infektion orsakad av andra bakterier under eller efter behandling med Xenleta. Din läkare kommer att följa dig noga avseende nya infektioner och ge dig annan behandling om så behövs.

Barn och ungdomar

Xenleta **rekommenderas inte** för användning till barn och ungdomar under 18 års ålder.

Andra läkemedel och Xenleta

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, eftersom vissa av dem kan påverka eller påverkas av Xenleta. Listorna nedan visar bara några exempel på läkemedel som bör undvikas när man tar lefamulin eller för vilka försiktighet krävs. Din läkare kommer att ge besked om huruvida lefamulin är lämpligt för dig.

Du får inte ta något av följande läkemedel tillsammans med lefamulin:

- karbamazepin, fenytoin, primidon (mot epilepsi),
- efavirenz, ritonavir (mot hiv),
- johannesört, ett (traditionellt) växtbaserad läkemedel (mot lättnedstämdhet och lindrig oro),
- bosentan, diltiazem, amiodaron, sotalol, kinidin, prokainamid (mot kärkramp, högt blodtryck eller hjärtrytmrubbningar),
- rifampicin, klaritromycin, erytromycin (mot bakterieinfektioner),
- flukonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol (mot svampinfektioner),
- ketokonazol (mot Cushings sjukdom),
- repaglinid (mot diabetes),
- nefazodon, amitriptyllin eller pimozid (mot depression eller annan psykisk sjukdom),

Din läkare kan behöva justera dosen av vissa läkemedel medan du tar lefamulin. Dessa läkemedel är bland annat följande:

- alprazolam, midazolam, triazolam eller andra läkemedel som kallas bensodiazepiner (mot ångest),
- alfentanil (en opioid mot smärta),
- vardenafil (mot erektil dysfunktion),
- ibrutinib (mot vissa typer av cancer),
- lovastatin, rosuvastatin eller simvastatin (för att sänka kolesterolhalten),
- * metformin (mot diabetes),
- * zolpidem (mot sömnbesvär),
- * etinylestradiol (används i p-piller),
- * verapamil (mot högt blodtryck).

Xenleta med mat och dryck

Xenleta ska tas på tom mage, minst 1 timme före eller 2 timmar efter måltid. Detta beror på att livsmedel och vissa drycker kan påverka hur läkemedel fungerar.

Du får inte äta grapefrukt eller grapefruktjuice under behandlingen med Xenleta, eftersom den kan samverka med Xenleta och öka biverkningarna.

Graviditet, amning

Ta inte Xenleta om du är gravid eller ammar. Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Xenleta påverkar inte förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Xenleta innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Xenleta

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är en 600 mg Xenleta-tablett var 12:e timme i 5 dagar. Tabletterna ska sväljas hela med vatten.

Xenleta-tabletterna kan också tas efter påbörjad behandling med Xenleta som ges som en infusion (dropp) i en ven. Antalet dagar som du då behöver ta Xenleta-tabletter beror på hur många dagar du fick behandling med dropp.

Din läkare kommer att berätta hur länge du bör ta Xenleta. Det är viktigt att du slutför kuren.

Om du har tagit för stor mängd av Xenleta

Om du av misstag tar för många tabletter, kontakta läkare eller apotekspersonal.

Om du har glömt att ta Xenleta

Ta inte dubbel dos för att kompensera för en glömd tablett. Du bör fortsätta med behandlingskuren från nästa planerade dos.

Om du slutar att ta Xenleta

Ta hela kuren med tabletter som läkaren har ordinerat, även om du börjar känna dig bättre innan du har tagit alla. Om du slutar att ta tabletterna för tidigt kan infektionen komma tillbaka eller förvärras.

Vissa bakterier kan finnas kvar och bli resistenta mot antibiotika om du inte slutför kuren eller om du inte tar tabletterna vid rätt tidpunkt. Det kan leda till att infektionen kommer tillbaka eller att antibiotika inte fungerar om du skulle få en ny infektion.

Om du får en biverkning som oroar dig, ska du genast tala med en läkare för att få råd innan du tar nästa dos.

Om du har ytterligare frågor om användningen av detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- låga kaliumnivåer i blodet (hypokalemi) som kan orsaka muskelsvaghet, ryckningar eller onormal hjärtrytm,
- sömnbesvär (svårt att somna),
- huvudvärk,
- förändring av hjärtrytmen (syns på EKG, som mäter hjärtats elektriska aktivitet),
- diarré,
- illamående eller kräkning,
- ökning av ett särskilt leverenzym i blodet (transaminaser).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- inflammation i tarmen som orsakar diarré (kolit) på grund av infektion med en typ av bakterier som kallas *Clostridioides difficile* (tidigare kallades de *Clostridium difficile*),
- svampinfektion (jäst) i svalg och mun (kandidainfektion),
- svampinfektion (jäst) i vagina och vulva (kandidainfektion),
- minskning av röda blodkroppar (anemi), som kan göra huden blek och orsaka svaghet eller andfäddhet,
- minskning av blodplättar (blodceller som hjälper blodet att koagulera), vilket ökar risken för blödning eller blåmärken,
- oro,
- yrsel,
- trötthet eller dåsighet,
- oregelbunden hjärtrytm eller hjärtklappning,
- smärta i bakre delen av näsan och svalget,
- ont i magen eller runt buken,
- förstoppning,
- matsmältningsbesvär, sur mage (halsbränna) eller inflammation i magsäckens slemhinna (gastrit),
- ökning av ett leverenzym i blodet (gammaglutamyltransferas och alkaliskt fosfatas),
- ökning av ett muskelenzym i blodet (kreatininfosfokinas),
- svårt att kissa eller tömma blåsan helt (urinretention).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet som listas i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Xenleta ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterförpackningen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är lefamulin. Varje tablett innehåller lefamulinacetat motsvarande 600 mg lefamulin.
- Övriga ingredienser är kolloidal kiseldioxid (E551), kroskarmellosnatrium (E468), magnesiumstearat (E572), mannitol (E421), mikrokristallin cellulosa (E460), povidon K30, talk (E553b).
- Filmdragring: svart järnoxid (E172), indigokarmin (E132), makrogol, poly(vinylalkohol) (E1203), propylenglykol, shellack (E904), talk, titandioxid (E171).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Xenleta 600 mg filmdragerade tabletter är blå, ovala, filmdragerade tabletter med ”LEF 600” tryckt i svart på ena sidan.

Xenleta filmdragerade tabletter säljs i blisterförpackningar med 10 tabletter.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Bipacksedel: Information till patienten

Xenleta 150 mg koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning lefamulin

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Xenleta är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Xenleta
3. Hur du kommer att få Xenleta
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Xenleta ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Xenleta är och vad det används för

Xenleta är ett antibiotikum som innehåller den aktiva substansen lefamulin. Det tillhör en grupp läkemedel som kallas ”pleuromutiliner”.

Lefamulin verkar genom att döda vissa bakterier som orsakar infektioner.

Xenleta används för att behandla vuxna med bakterieinfektioner i lungorna, även kallat pneumoni, när andra behandlingar mot pneumoni inte anses lämpliga.

2. Vad du behöver veta innan du får Xenleta

Du får inte ges Xenleta

- om du är **allergisk mot lefamulin** eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),
- om du är **allergisk mot andra läkemedel** i läkemedelsklassen pleuromutiliner,
- om du **tar vissa läkemedel** som kan samverka med Xenleta. detta beror på att vissa läkemedel kan få Xenleta att sluta verka eller leda till biverkningar om de ges tillsammans med Xenleta, se nedan under **Andra läkemedel och Xenleta** för att få exempel,
- om du **tar läkemedel** som kan orsaka förändringar i hjärtats elektriska aktivitet som kan ses med ett EKG (se nedan under **Andra läkemedel och Xenleta**), detta beror på att lefamulin kan orsaka ett tillstånd kallat QT-intervall, dvs. onormal elektrisk aktivitet som påverkar hjärtrytmen,
- om du har **obalans av salter** i blodet (särskilt låga halter av kalium i blodet),
- om du har eller har haft **oregelbunden hjärtrytm eller ett onormalt EKG som kallas QT-förlängning**,
- om du har **mycket långsamma hjärtslag** (bradykardi),
- om ditt **hjärta inte fungerar tillräckligt bra** (hjärtsvikt).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Xenleta

- om du har **njursvikt** och behöver dialys,
- om du har cirros (**en allvarlig leversjukdom**).

Om något av ovanstående stämmer in på dig, eller om du är osäker, tala med din läkare innan du ges Xenleta.

Om du får kraftig diarré under eller efter att du har fått Xenleta, eftersom det kan vara nödvändigt att avbryta behandlingen. Antibiotika kan leda till överväxt av vissa bakterier i tarmen som kan skada tarmarna och orsaka svår diarré.

Om du får gul hud (gulsot) eller om ögonvitorna blir gula (skleral gulsot), tala med din läkare eftersom du kan behöva sluta ta Xenleta eller andra läkemedel.

Andra infektioner

Det finns en liten möjlighet att du kan få en annan infektion orsakad av andra bakterier under eller efter behandling med Xenleta. Din läkare kommer att följa dig noga avseende nya infektioner och ge dig annan behandling om så behövs.

Barn och ungdomar

Xenleta **rekommenderas inte** för användning till barn och ungdomar under 18 års ålder.

Andra läkemedel och Xenleta

Tala om för läkaren om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, eftersom vissa av dem kan påverka eller påverkas av Xenleta. Listorna nedan visar bara några exempel på läkemedel som bör undvikas när man tar lefamulin eller för vilka försiktighet krävs. Din läkare kommer att ge besked om huruvida lefamulin är lämpligt för dig.

Du får inte ta något av följande läkemedel tillsammans med lefamulin:

- karbamazepin, fenytoin, primidon (mot epilepsi),
- efavirenz (mot hiv),
- johannesört, ett (traditionellt) växtbaserad läkemedel (mot lättnedstämdhet och lindrig oro),
- bosentan, diltiazem, amiodaron, sotalol, kinidin, prokainamid (mot kärlekskramp, högt blodtryck eller hjärtrytmrubbningar),
- rifampicin, klaritromycin, erytromycin (mot bakterieinfektioner),
- flukonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol (mot svampinfektioner),
- ketokonazol (mot Cushings sjukdom),
- repaglinid (mot diabetes),
- nefazodon, amitriptyllin eller pimoizid (mot depression eller annan psykisk sjukdom),

Din läkare kan behöva justera dosen av vissa läkemedel medan du tar lefamulin. Dessa läkemedel är bland annat följande:

- * lovastatin, rosuvastatin eller simvastatin (för att sänka kolesterolhalten),
- * metformin (mot diabetes),
- * etinylestradiol (används i p-piller).

Graviditet, amning

Du ska inte ges Xenleta om du är gravid eller ammar. Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du ges detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Xenleta påverkar inte förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Xenleta innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 1 055 mg natrium (huvudingrediens i koksalt/bordssalt) i varje dosenheter. Detta motsvarar 53 procent av det högsta rekommenderade dagliga intaget av natrium via kosten för vuxna.

3. Hur du kommer att få Xenleta

Xenleta kommer att ges av en läkare eller sjuksköterska.

Den rekommenderade dosen för vuxna är 150 mg var 12:e timme. Du kommer att få dosen genom dropp direkt i en ven (intravenöst) under cirka 1 timme.

En behandlingskur pågår i regel i 7 dagar, eller längre om läkaren rekommenderar det.

Din läkare kan bestämma att du ska byta från att få Xenleta genom dropp till att ta Xenleta-tabletter för att avsluta din behandlingskur på totalt 7 dagar (dropp och tabletter).

Om du har fått för stor mängd av Xenleta

Xenleta kommer att ges på sjukhus av en läkare eller sjuksköterska. Det är därför inte troligt att du kommer att få för stor mängd. Informera din läkare eller sjuksköterska omedelbart om du oroar dig över att du kan ha fått för stor mängd av Xenleta.

Om du missar en dos av Xenleta

Xenleta kommer att ges på sjukhus av en läkare eller sjuksköterska. Det är därför inte troligt att du kommer att missa en dos. Informera din läkare eller sjuksköterska om du oroar dig över att du kan ha missat en dos.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- låga kaliumnivåer i blodet (hypokalemi) som kan orsaka muskelsvaghet, ryckningar eller onormal hjärtrytm,
- sömnbesvär (svårt att somna),
- huvudvärk,
- diarré,
- illamående eller kräkning,
- ökning av ett särskilt leverenzym i blodet (transaminaser),
- rodnad eller svullnad vid injektionsstället,
- förändring av hjärtrytmen (syns på EKG, som mäter hjärtats elektriska aktivitet).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- inflammation i tarmen som orsakar diarré (kolit) på grund av infektion med en typ av bakterier som kallas *Clostridioides difficile* (tidigare kallades de *Clostridium difficile*),
- svampinfektion (jäst) i svalg och mun (kandidainfektion),
- svampinfektion (jäst) i vagina och vulva (kandidainfektion),
- minskning av röda blodkroppar (anemi), som kan göra huden blek och orsaka svaghet eller andfäddhet,
- minskning av blodplättar (blodceller som hjälper blodet att koagulera), vilket ökar risken för blödning eller blåmärken,
- oro,
- yrsel,
- trötthet eller dåsighet,
- oregelbundna hjärtslag oregelbunden hjärtrytm eller hjärtklappning,
- smärta i bakre delen av näsan och svalget,

- ont i magen eller runt buken,
- förstoppning,
- matsmältningsbesvär, sur mage (halsbränna) eller inflammation i magsäckens slemhinna (gastrit),
- ökning av ett leverenzym i blodet (gammaglutamyltransferas och alkaliskt fosfatas),
- ökning av ett muskelenzym i blodet (kreatininfosfokinas),
- svårt att kissa eller tömma blåsan helt (urinretention).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet som listas i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Xenleta ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskans etikett och ytterkartong. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Koncentrat: Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C). Får ej frysas.

Spädningsvätska: Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

Efter spädning:

Den spädda lösningens stabilitet har påvisats i 24 timmar vid rumstemperatur och 48 timmar vid 2 °C till 8 °C. Om det inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsvillkor före administrering användarens ansvar och ska normalt inte vara längre tid än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C om inte spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Den spädda lösningen ska vara klar och färglös och får inte användas om den innehåller partiklar eller om lösningen är grumlig.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är lefamulin. Varje injektionsflaska innehåller lefamulinacetat motsvarande 150 mg lefamulin.
- Övriga ingredienser är: citronsyra (E330), natriumcitratdihydrat (E331), natriumklorid och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Xenleta är ett koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Koncentratet är en klar, färglös lösning i en glasflaska som är försluten med en gummipropp och förseglad med ett snäpplock.

Lösningssmedlet är en klar färglös lösning i en infusionspåse av polypropylen.

Xenleta levereras i en förpackning som innehåller 2 injektionsflaskor med koncentrat och 2 infusionspåsar med spädningsvätska.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Nabriva Therapeutics Ireland DAC
Alexandra House, Office 225/227

The Sweepstakes,
Ballsbridge
Dublin 4
D04 C7H2
Irland

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Anvisningar för utspädning före administrering

Parenterala (intravenösa) läkemedel ska alltid inspekteras visuellt avseende partiklar eller missfärgning före administreringen. Endast lösningar som är klara, färglösa och fria från synliga partiklar bör spädas ut.

Beredning av Xenleta för administrering

Allmänna anvisningar

Varje injektionsflaska och infusionspåse är endast avsedd för engångsbruk. Aseptisk standardteknik bör användas för beredning och administrering av lösning.

Anvisningar för spädning och infusion

Xenletakoncentrat ska blandas i en påse med 250 ml spädningsvätska bestående av 10 mM citratbuffrad saltlösning som administreras genom infusion.

1. Dra aseptiskt upp 15 ml Xenleta ur injektionsflaskan med koncentrat.
2. Överför koncentratet till påsen med 250 ml spädningsvätska, lösning av 10 mM citratbuffrad 0,9 % natriumklorid.
3. Släng bort eventuell oanvänt koncentrat från injektionsflaskan. Injektionsflaskan med koncentrat och påsen med spädningsvätska är endast för engångsbruk.
4. Den spädda lösningen ska vara klar och färglös. Parenterala läkemedel inspekteras visuellt avseende partiklar och missfärgning före administreringen, när lösningen och behållaren möjliggör detta.
5. Administrera genom intravenös infusion under 60 minuter genom direkt infusion eller genom ett Y-set som redan kan finnas på plats. Undvik snabb infusion och bolusinfusion.
6. Administrera endast genom intravenös infusion.

Det har inte fastställts att rekonstituerad Xenleta är kompatibelt med intravenösa läkemedel, tillsatser eller ämnen andra än 10 mM citratbuffrad 0,9 % natriumklorid, intravenös infusion eller 0,9 % natriumklorid, intravenös infusion. Om en gemensam intravenös linje används för att administrera andra läkemedel utöver Xenleta ska linjen spolats före och efter varje Xenleta-administrering med 0,9 % natriumklorid, intravenös infusion.

Bortskaffande

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.