

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xenleta 600 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder lefamulinacetat svarende til 600 mg lefamulin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Blå, oval, filmovertrukket tablet med "LEF 600" præget med sort på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Xenleta er indiceret til behandling af samfundserhvervet pneumoni (community-acquired pneumonia = CAP) hos voksne, når det anses for at være uhensigtsmæssigt at bruge antibakterielle midler, som almindeligvis anbefales til indledende behandling af CAP, eller når disse ikke har virket (se pkt. 5.1).

Officielle retningslinjer for hensigtsmæssig anvendelse af antibiotika bør følges.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosering af Xenleta er beskrevet i tabel 1.

Patienter kan i hele forløbet behandles oralt med lefamulin iht. deres kliniske tilstand. Patienter, som påbegynder behandlingen med intravenøs administration (se produktresuméet for Xenleta infusionsvæske, opløsning), kan overgå til orale tabletter, når det er klinisk indiceret.

Tabel 1: Dosering af Xenleta

Dosering	Behandlingsvarighed
Oralt lefamulin alene: En 600 mg Xenleta tablet oralt hver 12. time	5 dage
Intravenøst lefamulin med mulighed for at skifte til oralt lefamulin: 150 mg Xenleta hver 12. time som intravenøs infusion i løbet af 60 minutter med mulighed for at skifte til en 600 mg Xenleta tablet oralt hver 12. time	7 dages behandling i alt med intravenøs eller kombineret intravenøs og oral administration

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion, herunder patienter i hæmodialyse (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Lefamulins sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse.

Tabletterne skal synkes hele med vand. Xenleta skal tages på tom mave.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Overfølsomhed over for et andet antibiotikum i pleuromutilin-klassen.

Samtidig administration med moderate eller stærke CYP3A-induktorer (f.eks. efavirenz, phenytoin, rifampicin) eller med stærke CYP3A-hæmmere (f.eks. clarithromycin, itraconazol, ritonavir) (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af CYP3A-substrater (f.eks. antipsykotika, erythromycin, tricykliske antidepressiva), som forlænger QT-intervallet (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af lægemidler, som forlænger QT-intervallet, såsom antiarytmika i klasse IA (f.eks. quinidin, procainamid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol) (se pkt. 4.5).

Kendt QT-forlængelse.

Elektrolytforstyrrelser, især ukorrigeret hypokaliæmi.

Klinisk relevant bradykardi, ustabil kongestiv hjerteinsufficiens eller symptomatiske ventrikulære arytmier i anamnesen.

Samtidig administration af følsomme CYP2C8-substrater (f.eks. repaglinid) (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forlængelse af QTc-interval og potentielle kliniske tilstande relateret til forlængelse af QTc-interval

Der er observeret ændringer i kardiell elektrofysiologi i non-kliniske og kliniske studier med lefamulin. I kliniske studier med patienter med samfundserhvervet pneumoni var middellændringen i QTcF fra baseline til dag 3 til 4 11,4 msek. Stigninger i QTcF efter baseline > 30 msek. og > 60 msek. blev set hos henholdsvis 17,9 % og 1,7 % af patienterne, og de var mere hyppige efter intravenøs administration af lefamulin end efter oral dosering.

Lefamulin skal bruges med forsigtighed hos patienter med nyresvigt, som kræver dialyse, da metaboliske forstyrrelser forbundet med nyresvigt kan føre til QT-forlængelse.

Lefamulin skal bruges med forsigtighed hos patienter med let, moderat eller svær cirrose, da metaboliske forstyrrelser forbundet med leverinsufficiens kan føre til QT-forlængelse.

Clostridioides (tidligere kendt som Clostridium) difficile-associeret diarré

C. difficile-associeret diarré (CDAD) er blevet rapporteret med lefamulin og kan variere i sværhedsgrad fra let diarré til dødelig colitis. CDAD skal overvejes hos alle patienter, som får diarré under eller efter administration af lefamulin (se pkt. 4.8). En omfattende anamnese er nødvendig, da CDAD er rapporteret med forekomst mere end to måneder efter administration af antibakterielle lægemidler.

Ved formodet eller bekræftet CDAD kan det være nødvendigt at seponere igangværende brug af antibakterielle lægemidler, som ikke er rettet mod *C. difficile*. Passende understøttende foranstaltninger sammen med administration af specifik behandling mod *Clostridioides difficile* skal overvejes.

Ikke-følsomme mikroorganismer

Anvendelse over længere tid kan føre til overvækst af ikke-følsomme organismer, hvilket kan kræve afbrydelse af behandlingen eller andre passende foranstaltninger.

Virkninger på levertransaminaser

Monitorering af levertransaminaser (ALAT, ASAT) anbefales under behandlingen, især hos patienter, som har forhøjede transaminaser ved baseline (se pkt. 4.8).

Nedsat leverfunktion

Patienter med moderat (Child-Pugh klasse B) eller svært (Child-Pugh klasse C) nedsat leverfunktion har reduceret lefamulin-proteinbinding sammenlignet med raske personer eller personer med let (Child-Pugh klasse A) nedsat leverfunktion. Behandling af patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion bør kun iværksættes efter en omhyggelig vurdering af benefit/risk-forholdet på grund af mulige bivirkninger i forbindelse med højere koncentrationer af frit lefamulin, herunder forlængelse af QTcF-intervallet. Patienterne skal monitoreres nøje under behandlingen.

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakodynamiske interaktioner

Samtidig administration af lefamulin og andre lægemidler, som vides at forlænge QT-intervallet, er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Farmakokinetiske interaktioner

Andre lægemidlers indvirkning på lefamulin

Brug sammen med moderate og stærke CYP3A/P-gp-induktorer

Lægemidler, der er moderate eller stærke CYP3A-induktorer (f.eks. rifampicin, perikon [*Hypericum perforatum*], carbamazepin, phenytoin, bosentan, efavirenz, primidon), kan nedsætte plasmakoncentrationen af lefamulin signifikant og kan føre til nedsat terapeutisk virkning af lefamulin. Samtidig administration af sådanne lægemidler og lefamulin er kontraindiceret (se pkt.4.3).

Brug sammen med stærke CYP3A/P-gp-hæmmere

Lægemidler, der er stærke CYP3A- og P-gp-hæmmere (f.eks. clarithromycin, diltiazem, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, posaconazol, ritonavir-holdige regimer, voriconazol), kan ændre absorptionen af lefamulin og derfor øge plasmakoncentrationen af lefamulin. Samtidig administration af sådanne lægemidler eller grapefrugtjuice med lefamulin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Lefamulins potentiale for at indvirke på andre lægemidler

Lefamulin er en moderat CYP3A-hæmmer, men har intet induktionspotentiale.

Samtidig administration af oralt lefamulin og midler, der metaboliseres af CYP3A, som for eksempel alprazolam, alfentanil, ibrutinib, lovastatin, simvastatin, triazolam, vardenafil og verapamil, kan medføre øgede plasmakoncentrationer af disse lægemidler. Se tabel 2.

Samtidig administration af lefamulin og midler, der metaboliseres af CYP2C8 (f.eks. repaglinid), kan medføre øgede plasmakoncentrationer af disse lægemidler. Samtidig administration af følsomme substrater af CYP2C8 er kontraindiceret (se pkt. 4.3 og tabel 2).

I et klinisk lægemiddelinteraktionsstudie sås ingen klinisk relevant interaktion, når lefamulin blev administreret sammen med P-gp-substratet digoxin. Der er ikke udført kliniske interaktionsstudier med lefamulin og substrater af andre transportører. In vitro-studier viste, at lefamulin fungerer som en hæmmer af transportørerne OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OCT1 og MATE1. Forsigtighed anbefales derfor ved samtidig administration af lefamulin og følsomme substrater af disse transportører, navnlig ved substrater med et snævert terapeutisk vindue.

Tabel 2 viser en oversigt over virkninger på plasmakoncentrationer af lefamulin og samtidigt administrerede lægemidler udtrykt som middelværdier fundet ved mindste kvadraters metode (90 % konfidensinterval). Pilens retning angiver retningen af ændringen i eksponering (C_{max} og AUC), hvor ↑ angiver en stigning på over 25 %, ↓ angiver et fald på over 25 % og ↔ angiver ingen ændring (lig med eller under 25 % fald eller stigning). Tabellen nedenfor er ikke udtømmende.

Tabel 2: Interaktioner og dosisbefalinger for oralt Xenleta sammen med andre lægemidler

Lægemiddel efter terapeutisk område/mulig virkningsmekanisme	Virkning på lægemiddelniveauer	C_{max}	AUC	Kliniske kommentarer
ANTIARYTMIKA				
Digoxin 0,5 mg enkeltdosis (Hæmning af P-gp)	— Digoxin	1,05 (0,88-1,26)	1,11 (0,98-1,27)	Der kræves ingen dosisjustering.
ANTIDEPRESSIVA				
Fluvoxamin* 100 mg to gange dagligt (Let hæmning af CYP3A)	Ikke undersøgt Forventet ↔ Lefamulin			Der kræves ingen dosisjustering.
ANTIDIABETIKA				
Metformin 1000 mg enkeltdosis (Hæmning af MATE, OCT1, OCT2)	Ikke undersøgt			Forsigtighed tilrådes. Samtidig administration med lefamulin kan føre til højere eksponeringer for metformin. Patienterne skal monitoreres.

Lægemiddel efter terapeutisk område/mulig virkningsmekanisme	Virkning på lægemiddelniveauer	C _{max}	AUC	Kliniske kommentarer
Repaglinid* 0,25 mg enkeltdosis (Hæmning af CYP3A4, CYP2C8)	Ikke undersøgt Forventet ↑ Repaglinid			Samtidig administration med lefamulin kan føre til højere eksponeringer for repaglinid og er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
ANTIMYKOTIKA				
Ketoconazol 200 mg to gange dagligt (Stærk hæmning af CYP3A4)	↑ Lefamulin	1,58 (1,38-1,81)	2,65 (2,43-2,90)	Samtidig administration med stærke CYP3A-hæmmere såsom ketoconazol kan føre til højere eksponeringer for lefamulin og er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Fluconazol* 400 mg på dag 1 + 200 mg én gang dagligt (Moderat hæmning af CYP3A)	Ikke undersøgt Forventet ↑ Lefamulin			Samtidig administration af lægemidler, som vides at forlænge QT-intervallet, er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
ANTIMYKOBACTERIELLE MIDLER				
Rifampicin 600 mg én gang dagligt (Stærk induktion af CYP3A)	↓ Lefamulin	0,43 (0,37-0,50)	0,28 (0,25-0,31)	Samtidig administration med stærke CYP3A-induktorer kan føre til nedsat terapeutisk virkning af lefamulin og er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
ETHINYLESTRADIOL-HOLDIGE LÆGEMIDLER				
Ethinylestradiol* (EE) 35 µg én gang dagligt (Hæmning af CYP3A4)	Ikke undersøgt			Brug med forsigtighed. (se pkt. 4.6).
ANTIVIRALE MIDLER MOD HIV				
Efavirenz * 600 mg én gang dagligt (Moderat induktion af CYP3A4)	Ikke undersøgt Forventet ↓ Lefamulin			Samtidig administration af moderate CYP3A-induktorer kan føre til nedsat terapeutisk virkning af lefamulin og er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
BENZODIAZEPIN BZ1-RECEPTORANTAGONISTER				
Zolpidem* 10 mg enkeltdosis	Ikke undersøgt			Monitorér for bivirkninger ved

Lægemiddel efter terapeutisk område/mulig virkningsmekanisme	Virkning på lægemiddelniveauer	C _{max}	AUC	Kliniske kommentarer
(Hæmning af CYP3A4)	Forventet ↑ Zolpidem			samtidig administration med lefamulin. Overvej dosisjustering af zolpidem [#] .
MAVESYREDÆMPENDE/-NEUTRALISERENDE MIDLER				
Omeprazol	Ikke undersøgt Forventet: ↔ Lefamulin			Der kræves ingen dosisjustering.
NATURLÆGEMIDLER				
Perikon (Stærk induktion af CYP3A4)	Ikke undersøgt Forventet: ↓ Lefamulin			Samtidig administration af stærke CYP3A-induktorer kan føre til nedsat terapeutisk virkning af lefamulin og er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
HMG-COA-REDUKTASEHÆMMERE				
Rosuvastatin 20 mg enkeltdosis Atorvastatin, Lovastatin, Pravastatin (Hæmning af CYP3A, BCRP, OATP1)	Ikke undersøgt			Brug med forsigtighed.
SEDATIVA				
Midazolam 2 mg enkeltdosis (Hæmning af CYP3A4)	— Midazolam	2,03 (1,84-2,23)	3,07 (2,75-3,43)	Forsigtighed tilrådes ved samtidig administration af oralt lefamulin. Overvej dosisjustering af midazolam [#] .

*Baseret på *in vitro*-interaktionsstudier blev der udviklet en fysiologisk-baseret farmakokinetisk model, som blev anvendt til prognoser.

[#]Se de respektive produktresuméer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder

Fertile kvinder skal bruge sikker prævention under behandling med Xenleta. Kvinder, der bruger oral svangerskabsforebyggelse, skal derudover anvende en barrieremetode.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af lefamulin hos gravide kvinder.

Dyreforsøg har påvist øget forekomst af dødfødsler (se pkt. 5.3).

Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige, hvad angår embryo- og fosterudvikling (se pkt. 5.3).

Xenleta frarådes under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om lefamulin/metabolitter udskilles i human mælk.

De tilgængelige farmakokinetiske data fra dyr viser, at lefamulin/metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3).

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Amning skal ophøre under behandling med Xenleta.

Fertilitet

Lefamulins virkninger på fertilitet hos mennesker er ikke undersøgt.

Lefamulin medførte ikke nedsat fertilitet eller reproduktionsevne hos rotter (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Xenleta påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger er diarré (7 %), kvalme (4 %), opkastning (2 %), forhøjede leverenzymmer (2 %), hovedpine (1 %), hypokaliæmi (1 %) og insomni (1 %).

Gastrointestinale bivirkninger forekom hovedsagelig i forbindelse med den orale formulering af lefamulin og førte til seponering af behandlingen hos < 1 %.

Den hyppigst indberettede alvorlige bivirkning er atrieflimren (< 1 %).

Oversigt over bivirkninger

På baggrund af samlede data fra fase 3-studier for både intravenøse og orale formuleringer er der blevet identificeret følgende bivirkninger med lefamulin. Bivirkningerne er inddelt efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighedskategorierne defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 3: Hyppighed af bivirkninger efter systemorganklasse fra kliniske forsøg

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme		<i>Clostridium difficile</i> -colitis Oropharyngeal candidiasis Vulvovaginal svampeinfektion
Blod og lymfesystem		Anæmi Trombocytopeni
Metabolisme og ernæring	Hypokaliæmi	
Psykiske forstyrrelser	Insomni	Angst
Nervesystemet	Hovedpine	Svimmelhed Somnolens
Hjerte	EKG med QT-forlængelse	Atrieflimren Palpitationer
Luftveje, thorax og mediastinum		Oropharyngeale smerter

Mave-tarm-kanalen	Diarré Kvalme Opkastning	Mavesmerter Smerter i den øvre del af maven Forstoppelse Dyspepsi Epigastrisk ubehag Gastrit Erosiv gastrit
Lever og galdeveje	Forhøjet alaninaminotransferase* Forhøjet aspartataminotransferase*	Forhøjet alkalisk fosfatase Forhøjet gamma-glutamyltransferase
Nyrer og urinveje		Urinretention
Undersøgelser		Forhøjet kreatininfosfokinase

*I fase 3-studier (samlede data for intravenøse og orale formuleringer) forekom der værdier for alaninaminotransferase > 3 x og > 5 x ULN efter baseline hos 5 % og 2 % af Xenleta-patienterne sammenlignet med 5 % og 1 % af moxifloxacin-patienterne. Værdier for aspartataminotransferase efter baseline > 3 x og > 5 x ULN forekom hos 4 % og 1 % af Xenleta-patienterne sammenlignet med 2 % og 1 % af moxifloxacin-patienterne. Berørte patienter var asymptomatiske med reversible kliniske laboratoriefund, som typisk nåede de højeste værdier inden for den første uge med administration af Xenleta. Ingen Xenleta-patienter opfyldte kriterierne for Hys lov.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Den højeste enkeltdosis af lefamulin administreret i kliniske studier var 750 mg oralt til raske forsøgsdeltagere og var ikke forbundet med nogen alvorlige bivirkninger. QT-intervallet kan stige med øget eksponering for lefamulin. Behandlingen ved overdosering af lefamulin skal bestå af observation og generelle understøttende foranstaltninger. Hæmodialyse fjerner ikke lefamulin fra det systemiske kredsløb i signifikant grad.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, pleuromutiliner, ATC-kode: J01XX12.

Virkningsmekanisme

Lefamulin er et pleuromutilint antibakterielt middel. Det hæmmer bakteriel proteinsyntese ved at interagere med peptidyltransferasecenterets (PTC) A- og P-steder i den centrale del af domæne V i 23S rRNA i ribosomets 50S-underenhed, hvilket forhindrer korrekt positionering af tRNA'et.

Resistens

Resistens over for lefamulin hos normalt følsomme arter kan skyldes mekanismer, som omfatter specifik beskyttelse eller modifikation af det ribosomale *target* fra ABC-F-proteiner såsom *vga* (A, B, E), Cfr-methyltransferase eller mutationer af de ribosomale proteiner L3 og L4 eller i domæne V i 23S rRNA.

Cfr giver generelt krydsresistens over for oxazolidinoner, lincosamider, phenicoler og gruppe A-streptograminer. ABC-F-proteiner kan give krydsresistens over for lincosamider og gruppe A-streptograminer.

Organismer, der er resistente over for andre antibakterielle midler i pleuromutilin-klassen, er generelt krydsresistente over for lefamulin.

Lefamulins aktivitet påvirkes ikke af mekanismer, som giver resistens over for betalaktamer, makrolider, quinoloner, tetracykliner, hæmmere af folatveje, mupirocin og glykopeptider.

Naturlig resistens over for lefamulin forekommer hos *Enterobacterales* (f.eks. *Klebsiella pneumoniae*) og nonfermenterende gramnegative aerobere (f.eks. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*).

Antibakteriel aktivitet i kombination med andre antibakterielle midler

In vitro-studier påviste ingen antagonisme mellem lefamulin og amikacin, azithromycin, aztreonam, ceftriaxon, levofloxacin, linezolid, meropenem, penicillin, tigecyclin, trimethoprim/sulfamethoxazol og vancomycin.

Fortolkningskriterier ved følsomhedstest

De anbefalede fortolkningskriterier for MIC-grænseværdier (mindste hæmmende koncentration), der er defineret af EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), er:

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

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Lefamulins antimikrobielle aktivitet mod *S. pneumoniae* og *S. aureus* korrelerede bedst med forholdet mellem arealet under kurven for koncentration/tid for frit lægemiddel over 24 timer og den mindste hæmmende koncentration (AUC/MIC-forhold over 24-timer).

Klinisk virkning mod specifikke patogener

Kliniske studier har påvist virkning mod patogener, der er følsomme over for lefamulin *in vitro*, som er anført under de enkelte indikationer:

Samfundserhvervet pneumoni

- Grampositive bakterier:
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Staphylococcus aureus*
- Gramnegative bakterier:
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Legionella pneumophila*
- Andre bakterier:
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Chlamydophila pneumoniae*

Klinisk virkning er ikke blevet fastlagt mod følgende patogener, der er relevante for de godkendte indikationer, selvom *in vitro*-studier tyder på, at de ville være følsomme over for lefamulin ved fravær af erhvervede resistensmekanismer:

- Gramnegative bakterier:

- *Haemophilus parainfluenzae*
- *Moraxella catarrhalis*

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Xenleta i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved samfundserhvervet pneumoni (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Information fra kliniske studier

I en post hoc-undergruppeanalyse fra to fase 3-forsøg hos patienter med samfundserhvervet pneumoni var de kliniske helbredelsesrater ved et besøg efter behandling hos patienter med en positiv sputumkultur, en positiv blodkultur eller en positiv urinagentest for *S. pneumoniae* lavere for patienter behandlet med lefamulin end for patienter behandlet med moxifloxacin. Når behandlingen indledtes intravenøst var helbredelsesraterne 28/36 [77,8 %; (95 % konfidensinterval (KI) 60,8 % til 89,9 %)] for lefamulin mod 26/31 [83,9%; (95% KI 66,3% til 94,6 %)] for moxifloxacin. Når behandlingen indledtes oralt var helbredelsesraterne 19/25 (76%; 95% KI 55,9% til 90,6%) mod 30/32 (93,8 %; 95 % KI 79,2 % to 99,2 %).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration af en 600 mg-tabletformulering med øjeblikkelig frigivelse var den orale biotilgængelighed af lefamulin i fastende tilstand 25,8 %. Eksponering på dag 1 (AUC_{0-12h}) svarede til den eksponering, der opnås med lefamulin 150 mg administreret intravenøst.

Samtidig administration af morgenmad med højt fedt- og kalorieindhold og en oral enkeltdosis på 600 mg lefamulin (tablet med øjeblikkelig frigivelse) medførte en let nedsat absolut biotilgængelighed (21,0 %).

Fordeling

Lefamulin er moderat til højt bundet til plasmaproteiner (alfa-1-syreglykoprotein > humant serumalbumin) inden for et interval på 88-97 % ved en koncentration på 1 µg/ml, 83-94 % ved 3 µg/ml og 73-86 % ved 10 µg/ml (analyseafhængigt), hvilket påviser saturabel, nonlinear binding ved 1-10 µg/ml. Distributionsvolumen ved steady-state (V_{ss}) er ca. 2,5 l/kg. Der blev påvist uurtig vævsdistribution af lefamulin til hud og bløddele ved hjælp af mikrodialyse og til den epitheliale overfladevæske (ELF) vist ved bronkoalveolær udskylning.

Biotransformation

I plasma metaboliseres mellem 24 og 42 % af lefamulin primært af CYP3A-fase I-reaktioner, hvilket hovedsageligt fører til hydroxylerede metabolitter, som er blottet for antibakterielle egenskaber, især den primære metabolit BC8041 (2*R*-hydroxylefamulin). BC8041 er den eneste metabolit i plasma, der udgør > 10 % (13,6 % til 17,3 %) af det totale lægemiddelrelaterede materiale efter oral administration, mens ingen metabolitter oversteg 10 % ($\leq 6,7$ %) efter intravenøs administration.

Elimination

Elimination foregik i flere faser, og terminal $t_{1/2}$ lå i intervallet mellem 9 og 10 timer efter en enkelt oral eller intravenøs administration. Overordnet set elimineredes lefamulin primært ikke-renalt. Mellem 9,6 % og 14,1 % af en intravenøs dosis lefamulin blev udskilt som uomdannet lægemiddel i urinen. Total clearance og renal clearance efter 150 mg intravenøs infusion var henholdsvis ca. 20 l/t og 1,6 l/t.

Særlige populationer

Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante forskelle i lefamulins farmakokinetik på baggrund af køn, race eller vægt.

Ældre

Hos CAP-patienter var der en tendens til stigende eksponering for lefamulin med stigende alder, med en ~50 % stigning i AUC_{0-24} ved steady-state hos patienter i alderen ≥ 85 år sammenlignet med patienter i alderen < 65 år.

Nedsat nyrefunktion

Der blev gennemført et studie for at sammenligne lefamulins farmakokinetik efter intravenøs administration af 150 mg hos 8 forsøgsparticipanter med svært nedsat nyrefunktion og 7 matchende raske forsøgsparticipanter. Yderligere 8 forsøgsparticipanter med behov for hæmodialyse fik 150 mg lefamulin intravenøst umiddelbart inden dialyse (på en dialyседag) og på en ikke-dialyседag. AUC, C_{max} og CL for lefamulin og dets vigtigste metabolit var sammenlignelige mellem forsøgsparticipanter med svært nedsat nyrefunktion og matchende raske forsøgsparticipanter samt hos forsøgsparticipanter med behov for dialyse på både dialyседage og ikke-dialyседage. Lefamulin og dets vigtigste metabolit var ikke dialyserbare. Nedsat nyrefunktion påvirkede ikke lefamulins elimination.

Nedsat leverfunktion

Der blev gennemført et studie for at sammenligne lefamulins farmakokinetik efter intravenøs administration af 150 mg hos 8 forsøgsparticipanter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B), 8 forsøgsparticipanter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) og 11 matchende raske forsøgsparticipanter. Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante ændringer i total AUC, C_{max} og CL for lefamulin og dets vigtigste metabolit mellem forsøgsparticipanter med moderat eller svært nedsat leverfunktion og matchende raske forsøgsparticipanter. Nedsat leverfunktion påvirkede ikke elimination af lefamulin betydningsfuldt. Plasmaproteinbindingen faldt med stigende funktionsforværring.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

Der var ingen virkning på fertilitet hos han- eller hunrotter, som blev anset for at være relateret til lefamulin. Lefamulin/metabolitter udskilles i mælken hos diegivende rotter. De maksimale koncentrationer af radioaktivitet i plasma og mælk var henholdsvis 3,29 og 10,7 μg ækvivalenter/g efter en enkeltdosis af 30 mg/kg radioaktivt mærket lefamulin. Lefamulin/metabolitter passerede placenta hos drægtige rotter. I plasma hos diende rotteunger blev eksponering for lefamulin kun påvist hos 1 af 3 kuld fra behandlede moderdyr i hver af grupperne med mellemhøj og høj dosis på dag 4 efter fødslen. Der blev ikke kvantificeret nogen testelementer i ungerens plasma på dag 20 efter fødslen.

Følgende bivirkninger er set i dyreforsøg ved eksponeringsniveauer, der svarer til kliniske eksponeringsniveauer, og kan muligvis være klinisk relevante:

I studiet af rotters embryo-føtale udvikling med lefamulin under organogenese (GD 6-17) var der henholdsvis 1, 0, 2 og 1 misdannede fostre i kontrol-, lavdosis-, mellemhøjdosise- og højdosisgrupperne. Fundene omfattede misdannelser (hareskår, kort underkæbe, misdannelser af ryggrad og ribben og en cyste i halsregionen) ved mellemhøje og høje doser, men relationen til behandlingen anses for at være tvetydig. Nedsat eller manglende ossifikation i et antal skeletdele hos alle behandlede grupper kan indikere behandlingsrelateret udviklingsforsinkelse ved alle undersøgte doser.

I studiet af kaniners embryo-føtale udvikling med lefamulin under organogenese (GD 6-18) begrænsede det lave antal levende fostre in utero hos behandlede grupper tolkningen af studiet.

Yderligere fund i gruppen med høj dosis omfattede nedsat fostervægt og nedsat eller manglende ossifikation af skeletdele, hvilket kan tyde på udviklingsforsinkelse.

I et studie af prænatal og postnatal udvikling hos rotter var indekset for levendefødte unger reduceret (87,4 %) i gruppen med høj dosis. I fravær af relaterede fund ved det samme dosisniveau i studiet af embryo-føtal udvikling hos rotter blev dødfødsel anset for at være en virkning i den sene drægtighedsperiode eller ved fødslen.

Evidens for dosisafhængig regenerativ anæmi hos begge arter indikerede, at lefamulin var potentielt hæmolytisk ved koncentrationer, som er højere end koncentrationen i den infusionsvæske, der vil blive brugt klinisk. Denne virkning var ikke tydelig i en *in vitro*-vurdering af blodkompatibilitet med anvendelse af humant blod ved en koncentration på 0,6 mg/ml.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Tabletkerne

Mannitol (E421)
Povidon (K30)
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Croscarmellosenatrium (E468)
Talcum
Kolloid siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Polyvinylalkohol (delvist hydrolyseret) (E1203)
Titandioxid
Macrogol/PEG
Talcum
Indigotin (E132)

Tablettryk

Shellak
Sort jernoxid (E172)
Propylenglycol

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

En pakning indeholder: PVC/PE/PCTFE / aluminiumblistre med 10 filmovertrukne tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1457/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 27. juli 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xenleta 150 mg koncentrat og solvens til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas med koncentrat indeholder lefamulinacetat svarende til 150 mg lefamulin i 15 ml fysiologisk saltvandsopløsning (0,9 % natriumchlorid), som skal fortyndes til en endelig koncentration på 0,6 mg/ml.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 1.055 mg natrium pr. dosis, svarende til 52,75 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat og solvens til infusionsvæske, opløsning.

Koncentratet er en farveløs opløsning.

Solvensen er en farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Xenleta er indiceret til behandling af samfundserhvervet pneumoni (CAP) hos voksne, når det anses for at være uhensigtsmæssigt at bruge antibakterielle midler, som almindeligvis anbefales til indledende behandling af CAP, eller når disse ikke har virket (se pkt. 5.1).

Officielle retningslinjer for forsvarlig brug af antibiotika bør følges.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosering af Xenleta er beskrevet i tabel 1.

Patienter kan i hele forløbet behandles intravenøst med lefamulin iht. deres kliniske tilstand. Patienter, som påbegynder behandlingen med intravenøs administration, kan skifte til orale tabletter (se produktresuméet for Xenleta 600 mg tabletter), når det er klinisk indiceret.

Tabel 1: Dosering af Xenleta

Dosering	Behandlingsvarighed
Intravenøst lefamulin alene: 150 mg Xenleta hver 12. time som intravenøs infusion i løbet af 60 minutter	7 dage
Intravenøst lefamulin med mulighed for at skifte til oralt lefamulin:	7 dages behandling i alt med intravenøs eller kombineret

Dosering	Behandlingsvarighed
150 mg Xenleta hver 12. time som intravenøs infusion i løbet af 60 minutter med mulighed for at skifte til en 600 mg Xenleta tablet oralt hver 12. time	intravenøs og oral administration

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion, herunder patienter i hæmodialyse (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Lefamulins sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Intravenøs anvendelse.

Xenleta administreres som intravenøs infusion i løbet af 60 minutter i et infusionsvolumen på 250 ml. Den anbefalede infusionshastighed må ikke overskrides.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne i pkt. 6.1.

Overfølsomhed over for et andet medlem af pleuromutilin-klassen.

Samtidig administration af moderate eller stærke CYP3A-hæmmere (f.eks. efavirenz, phenytoin, rifampicin) (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af CYP3A-substrater (f.eks. antipsykotika, erythromycin, tricykliske antidepressiva), som forlænger QT-intervallet (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af lægemidler, som forlænger QT-intervallet, såsom antiarytmika i klasse IA (f.eks. quinidin, procainamid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol) (se pkt. 4.5).

Kendt QT-forlængelse.

Elektrolytforstyrrelser, især ukorrigeret hypokaliæmi.

Klinisk relevant bradykardi, ustabil kongestiv hjerteinsufficiens eller tidligere symptomatiske ventrikulære arytmier.

Samtidig administration af følsomme CYP2C8-substrater (f.eks. repaglinid) (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forlængelse af QTc-interval og potentielle kliniske tilstande relateret til forlængelse af QTc-interval

Der er observeret ændringer i kardiell elektrofysiologi i non-kliniske og kliniske studier med lefamulin. I kliniske forsøg med patienter med samfundserhvervet pneumoni var middelændringen i QTcF fra baseline til dag 3 til 4 11,4 msek. Stigninger i QTcF efter baseline > 30 msek. og > 60 msek. blev set hos henholdsvis 17,9 % og 1,7 % af patienterne, og de var mere hyppige efter intravenøs administration af lefamulin end efter oral administration.

Omfanget af QT-forlængelse kan stige med øgede koncentrationer af lefamulin eller forøgelse af infusionshastigheden for den intravenøse formulering. Den anbefalede infusionshastighed må derfor ikke overskrides.

Lefamulin skal bruges med forsigtighed hos patienter med nyresvigt, som kræver dialyse, da metaboliske forstyrrelser forbundet med nyresvigt kan føre til QT-forlængelse.

Lefamulin skal bruges med forsigtighed hos patienter med let, moderat eller svær cirrose, da metaboliske forstyrrelser forbundet med leverinsufficiens kan føre til QT-forlængelse.

Clostridioides (tidligere kendt som *Clostridium*) *difficile*-associeret diarré

C. difficile-associeret diarré (CDAD) er blevet rapporteret med lefamulin og kan have varierende sværhedsgrad fra let diarré til dødelig colitis. CDAD skal overvejes hos alle patienter, som får diarré under eller efter administration af lefamulin (se pkt. 4.8). En omfattende anamnese er nødvendig, da CDAD er rapporteret mere end to måneder efter administration af antibakterielle lægemidler.

Ved formodet eller bekræftet CDAD kan det være nødvendigt at seponere igangværende brug af antibakterielle lægemidler, som ikke er rettet mod *C. difficile*. Passende understøttende foranstaltninger sammen med administration af specifik behandling mod *Clostridioides difficile* skal overvejes.

Ikke-følsomme mikroorganismer

Anvendelse over længere tid kan føre til overvækst af ikke-følsomme organismer, hvilket kan kræve afbrydelse af behandlingen eller andre passende foranstaltninger.

Virksomheder på levertransaminaser

Monitorering af levertransaminaser (ALAT, ASAT) anbefales under behandlingen, især hos patienter, som har forhøjede transaminaser ved baseline (se pkt. 4.8).

Nedsat leverfunktion

Patienter med moderat (ChildPugh-klasse B) eller svært (ChildPugh-klasse C) nedsat leverfunktion har reduceret lefamulin-proteinbinding sammenlignet med raske personer eller personer med let (ChildPugh-klasse A) nedsat leverfunktion. Behandling af patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion bør kun iværksættes efter en omhyggelig vurdering af benefit/risk-forholdet på grund af mulige bivirkninger i forbindelse med højere koncentrationer af frit lefamulin, herunder forlængelse af QTcF-intervallet. Patienterne skal monitoreres nøje under behandlingen.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 1.055 mg natrium pr. dosis, svarende til 52,75 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakodynamiske interaktioner

Samtidig administration af andre lægemidler, som vides at forlænge QT-intervallet, er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Farmakokinetiske interaktioner

Andre lægemidlers indvirkning på lefamulin

Brug med moderate og stærke CYP3A/Pgp-induktorer

Lægemidler, der er moderate eller stærke CYP3A-induktorer (f.eks. rifampicin, perikon [*Hypericum perforatum*], carbamazepin, phenytoin, bosentan, efavirenz, primidon), kan nedsætte plasmakoncentrationen af lefamulin signifikant og kan føre til nedsat terapeutisk virkning af lefamulin. Samtidig administration af sådanne lægemidler og lefamulin er kontraindiceret (se pkt.4.3).

Lefamulins potentiale for at indvirke på andre lægemidler

Samtidig administration af lefamulin og følsomme CYP2C8-substrater, som for eksempel repaglinid, kan medføre øgede plasmakoncentrationer af disse lægemidler. Samtidig administration af følsomme substrater af CYP2C8 er kontraindiceret (se pkt. 4.3 og tabel 2).

I et klinisk lægemiddelinteraktionsstudie sås ingen klinisk relevant interaktion, når lefamulin blev administreret sammen med P-gp-substrat digoxin. Der er ikke udført kliniske interaktionsstudier med lefamulin og substrater af andre transportører. In vitro-studier viste, at lefamulin fungerer som en hæmmer af transportørerne OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OCT1 og MATE1. Forsigtighed anbefales derfor ved samtidig administration af lefamulin og følsomme substrater af disse transportører, navnlig ved substrater med et snævert terapeutisk vindue.

Tabel 2 viser en oversigt over virkninger på plasmakoncentrationer af lefamulin og samtidigt administrerede lægemidler udtrykt som middelværdier fundet ved mindste kvadraters metode (90 % konfidensinterval). Pilens retning angiver retningen af ændringen i eksponering (C_{max} og AUC), hvor ↑ angiver en stigning på over 25 %, ↓ angiver et fald på over 25 % og ↔ angiver ingen ændring (lig med eller under 25 % fald eller stigning). Tabellen nedenfor er ikke udtømmende.

Tabel 2: Interaktioner og dosisbefalinger for intravenøs Xenleta sammen med andre lægemidler

Lægemidler efter behandlingsområde/mulig virkningsmekanisme	Virkning på lægemiddelniveauer	C_{max}	AUC	Kliniske kommentarer
ANTIDEPRESSIVA				
Fluvoxamin* 100 mg to gange dagligt (Let hæmning af CYP3A)	Ikke undersøgt Forventet ↔ Lefamulin			Det er ikke nødvendigt at justere dosis af intravenøst lefamulin.
ANTIDIABETIKA				
Metformin 1000 mg enkeltdosis (Hæmning af MATE, OCT1, OCT2)	Ikke undersøgt			Forsigtighed tilrådes. Samtidig administration med lefamulin kan føre til højere eksponeringer for metformin. Patienterne skal monitoreres.
Repaglinid* 0,25 mg enkeltdosis	Ikke undersøgt Forventet ↑ Repaglinid			Samtidig administration med lefamulin kan føre

Lægemidler efter behandlingsområde/mulig virkningsmekanisme	Virkning på lægemiddelniveauer	C _{max}	AUC	Kliniske kommentarer
(Hæmning af CYP3A4, CYP2C8)				til højere eksponeringer for repaglinid og er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
ANTIMYKOTIKA				
Ketoconazol 200 mg to gange dagligt (Stærk hæmning af CYP3A4)	↑ Lefamulin	1,06 (0,96-1,16)	1,26 (1,14-1,41)	Ingen dosisjustering for intravenøst lefamulin.
Fluconazol* 400 mg på dag 1 + 200 mg én gang dagligt (Let hæmning af CYP3A)	Ikke undersøgt Forventet ↔ Lefamulin			Samtidig administration af lægemidler, som vides at forlænge QT-intervallet, er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER				
Rifampicin 600 mg én gang dagligt (Stærk induktion af CYP3A)	↓ Lefamulin	0,92 (0,87-0,97)	0,73 (0,70-0,76)	Samtidig administration med stærke CYP3A-induktorer kan føre til nedsat terapeutisk virkning af lefamulin og er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
ETHINYLESTRADIOL-HOLDIGE LÆGEMIDLER				
Ethinylestradiol* (EE) 35 µg én gang dagligt (Hæmning af CYP3A4)	Ikke undersøgt Forventet ↔ EE			Brug med forsigtighed. (se pkt. 4.6).
ANTIVIRALE MIDLER MOD HIV				
Efavirenz * 600 mg én gang dagligt (Moderat induktion af CYP3A4)	Ikke undersøgt Forventet ↓ Lefamulin			Samtidig administration af moderate CYP3A-induktorer kan føre til nedsat terapeutisk virkning af lefamulin og er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
BENZODIAZEPIN BZ1-RECEPTORANTAGONISTER				
Zolpidem* 10 mg enkeltdosis (Hæmning af CYP3A4)	Ikke undersøgt Forventet — Zolpidem			Der kræves ingen dosisjustering.
NATURLÆGEMIDLER				
Perikon (Stærk induktion af CYP3A4)	Ikke undersøgt Forventet: ↓ Lefamulin			Samtidig administration af stærke CYP3A-induktorer kan føre

Lægemidler efter behandlingsområde/mulig virkningsmekanisme	Virkning på lægemiddelniveauer	C _{max}	AUC	Kliniske kommentarer
				til nedsat terapeutisk virkning af lefamulin og er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
HMG-COA-REDUKTASEHÆMMERE				
Rosuvastatin 20 mg enkeltdosis Atorvastatin, lovastatin, provastatin (Hæmning af BCRP, OATP1)	Ikke undersøgt			Brug med forsigtighed.
SEDATIVA				
Midazolam 2 mg enkeltdosis (Hæmning af CYP3A4)	— Midazolam	1,03 (0,82-1,3)	1,17 (0,82-1,67)	Det er ikke nødvendigt at justere dosis ved samtidig administration med intravenøst lefamulin.

*Baseret på *in vitro*-interaktionsstudier blev der udviklet en fysiologisk-baseret farmakokinetisk model, som blev anvendt til prognoser.

#Se de respektive produktresuméer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal bruge sikker prævention under behandling med Xenleta. Kvinder, der bruger oral svangerskabsforebyggelse, skal derudover anvende en yderligere præventionsmetode.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af lefamulin hos gravide kvinder.

Dyrestudier har påvist øget forekomst af dødfødsler (se pkt. 5.3).

Data fra dyrestudier er utilstrækkelige, hvad angår embryo- og fosterudvikling (se pkt. 5.3).

Xenleta frarådes under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om lefamulin/metabolitter udskilles i brystmælk.

De tilgængelige farmakokinetiske data fra dyr viser, at lefamulin/metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3).

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Amning skal ophøre under behandling med Xenleta.

Frugtbarhed

Lefamulins virkninger på fertilitet hos mennesker er ikke undersøgt.

Lefamulin medførte ikke nedsat fertilitet eller reproduktionsevne hos rotter (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Xenleta påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger er (7 %), diarré (7 %), kvalme (4 %), opkastning (2 %), forhøjede leverenzymmer (2 %), hovedpine (1 %), hypokaliæmi (1 %) og insomni (1 %).

Reaktioner på administrationsstedet gælder for intravenøs administration og førte til seponering af behandlingen hos < 1 %. Gastrointestinale bivirkninger forekom hovedsagelig i forbindelse med den orale formulering af lefamulin og førte til seponering af behandlingen hos < 1 %.

Den hyppigst indberettede alvorlige bivirkning er atrieflimren (< 1 %).

Oversigt over bivirkninger

På baggrund af samlede data fra fase 3-forsøg for både intravenøse og orale formuleringer er der blevet identificeret følgende bivirkninger med lefamulin. Bivirkningerne er inddelt efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighedskategorierne defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 3: Hyppighed af bivirkninger efter systemorganklasse fra kliniske forsøg

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme		<i>Clostridium difficile</i> -colitis Oropharyngeal candidiasis Vulvovaginal svampeinfektion
Blod og lymfesystem		Anæmi Trombocytopeni
Metabolisme og ernæring	Hypokaliæmi	
Psykiske forstyrrelser	Insomni	Angst
Nervesystemet	Hovedpine	Svimmelhed Somnolens
Hjerte	EKG med QT-forlængelse	Atrieflimren Palpitationer
Luftveje, thorax og mediastinum		Oropharyngeale smerter
Mave-tarm-kanalen	Diarré Kvalme Opkastning	Mavesmerter Smerter i den øvre del af maven Forstoppelse Dyspepsi Epigastrisk ubehag Gastrit Erosiv gastrit
Lever og galdeveje	Forhøjet alaninaminotransferase* Forhøjet aspartataminotransferase*	Forhøjet alkalisk fosfatase Forhøjet gammaglutamyltransferase
Nyrer og urinveje		Urinretention
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Smerter på infusionsstedet Flebitis på infusionsstedet Erytem på infusionsstedet	Blå mærker på infusionsstedet Kuldefølelse på infusionsstedet
Undersøgelser		Forhøjet kreatininfosfokinase

*I fase 3-forsøg (samlede data for intravenøse og orale formuleringer) forekom der værdier for alaninaminotransferase > 3 x og > 5 x ULN efter baseline hos 5 % og 2 % af Xenleta-patienter sammenlignet med 5 % og 1 % af moxifloxacin-patienterne. Værdier for aspartataminotransferase efter baseline > 3 x og > 5 x ULN forekom hos 4 % og 1 % af Xenleta-patienterne sammenlignet med 2 % og 1 % af moxifloxacin-patienterne. Berørte patienter var asymptomatiske med reversible kliniske laboratoriefund, som typisk nåede de højeste værdier inden for den første uge med administration af Xenleta. Ingen Xenleta-patienter opfyldte kriterierne for Hys lov.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Den højeste enkeltdosis af lefamulin administreret i kliniske forsøg var 400 mg intravenøst hos raske forsøgsparticipanter og var ikke forbundet med nogen alvorlige bivirkninger. QT-intervallet kan stige med øget eksponering for lefamulin. Behandlingen ved overdosering af lefamulin skal bestå af observation og generelle understøttende foranstaltninger. Hæmodialyse fjerner ikke lefamulin fra det systemiske kredsløb i signifikant grad.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, pleuromutiliner, ATC-kode: **J01XX12**

Virkningsmekanisme

Lefamulin er et pleuromutilint antibakterielt middel. Det hæmmer bakteriel proteinsyntese ved at interagere med peptidyltransferasecenterets (PTC) A- og P-steder i den centrale del af domæne V i 23S rRNA i ribosomets 50S-underenhed, hvilket forhindrer korrekt positionering af tRNA'et.

Styrke

Resistens over for lefamulin hos normalt følsomme arter kan skyldes mekanismer, som omfatter specifik beskyttelse eller modifikation af det ribosomale target fra ABC-F-proteiner såsom *vga* (A, B, E), Cfr-methyltransferase eller mutationer af de ribosomale proteiner L3 og L4 eller i domæne V i 23S rRNA.

Cfr giver generelt krydsresistens over for oxazolidinoner, lincosamider, phenicoler og gruppe A-streptograminer. ABC-F-proteiner kan give krydsresistens over for lincosamider og gruppe A-streptograminer.

Organismer, der er resistente over for andre antibakterielle midler i pleuromutilin-klassen, er generelt krydsresistente over for lefamulin.

Lefamulins aktivitet påvirkes ikke af mekanismer, som giver resistens over for betalaktamer, makrolider, quinoloner, tetracykliner, hæmmere af folatveje, mupirocin og glykopeptider.

Naturlig resistens over for lefamulin forekommer hos enterobakterier (f.eks. *Klebsiella pneumoniae*) og nonfermenterende gramnegative aerobier (f.eks. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*).

Antibakteriel aktivitet i kombination med andre antibakterielle midler

In vitro-studier påviste ingen antagonisme mellem lefamulin og amikacin, azithromycin, aztreonam, ceftriaxon, levofloxacin, linezolid, meropenem, penicillin, tigecyclin, trimethoprim/sulfamethoxazol og vancomycin.

Fortolkningskriterier ved følsomhedstest

De anbefalede fortolkningskriterier for MIC-grænseværdier (mindste hæmmende koncentration), der er defineret af EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), er:

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

Farmakokinetisk/farmakodynamisk forhold

Lefamulins antimikrobielle aktivitet mod *S. pneumoniae* og *S. aureus* korrelerede bedst med forholdet mellem området under kurven for koncentration/tid for frit lægemiddel over 24 timer og den mindste hæmmende koncentration (AUC/MIC-forhold over 24-timer).

Klinisk virkning mod specifikke patogener

Kliniske studier har påvist virkning mod patogener, der er følsomme over for lefamulin *in vitro*, som er anført under de enkelte indikationer:

Samfundserhvervet pneumoni

- Grampositive bakterier:
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Staphylococcus aureus*
- Gramnegative bakterier:
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Legionella pneumophila*
- Andre bakterier:
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Chlamydophila pneumoniae*

Klinisk virkning er ikke blevet fastlagt mod følgende patogener, der er relevante for de godkendte indikationer, selvom *in vitro*-studier tyder på, at de ville være følsomme over for lefamulin ved fravær af erhvervede resistensmekanismer:

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

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Xenleta i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved samfundserhvervet pneumoni (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Information fra kliniske forsøg

I en post hoc-undergruppeanalyse fra to fase 3-forsøg hos patienter med samfundserhvervet pneumoni var de kliniske helbredelsesrater ved et besøg efter behandling hos patienter med en positiv

sputumkultur, en positiv blodkultur eller en positiv urinantigentest for *S. pneumoniae* lavere for patienter behandlet med lefamulin end for patienter behandlet med moxifloxacin. Når behandlingen indledtes intravenøst var helbredelsesraterne 28/36 [77,8 %; (95 % (KI) 60,8 % til 89,9 %)] for lefamulin mod 26/31 [83,9%; (95% (KI) 66,3% til 94,6 %)] for moxifloxacin. Når behandlingen indledtes oralt var helbredelsesraterne 19/25 (76%; 95% KI 55,9% til 90,6%) mod 30/32 (93,8 %; 95 % KI 79,2 % to 99,2 %).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Ikke relevant.

Fordeling

Lefamulin er moderat til højt bundet til plasmaproteiner (alfa-1-syreglykoprotein > humant serumalbumin) inden for et interval på 88-97 % ved en koncentration på 1 µg/ml, 83-94 % ved 3 µg/ml og 73-86 % ved 10 µg/ml (analyseafhængigt), hvilket påviste mætbar, non-lineær binding. Steady-state-volumen for distribution (V_{ss}) er ca. 2,5 l/kg. Hurtig vævsdistribution af lefamulin blev påvist for hud og bløddele ved hjælp af mikrodialyse og for bronkievæske (ELF) gennem bronkoalveolær udskylning.

Biotransformation

I plasma metaboliseres mellem 24 og 42 % af lefamulin primært af CYP3A-fase I-reaktioner, hvilket hovedsageligt fører til hydroxylerede metabolitter, som er blottet for antibakterielle egenskaber, især den primære metabolit BC8041 (2*R*-hydroxy-lefamulin). BC8041 er den eneste metabolit i plasma og udgør > 10 % (13,6 % til 17,3 %) af det totale lægemiddelrelaterede materiale efter oral administration, mens ingen metabolitter oversteg 10 % ($\leq 6,7$ %) efter intravenøs administration.

Elimination

Elimination foregik i flere faser, og terminal $t_{1/2}$ lå i intervallet mellem 9 og 10 timer efter en enkelt oral eller intravenøs administration. Overordnet set elimineredes lefamulin primært ikke-renalt. Mellem 9,6 % og 14,1 % af en intravenøs dosis lefamulin blev udskilt som uomdannet lægemiddel i urinen. Clearance fra hele legemet og renal clearance efter 150 mg intravenøs infusion var henholdsvis ca. 20 l/t og 1,6 l/t.

Særlige populationer

Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante forskelle i lefamulins farmakokinetik på baggrund af køn, race eller vægt.

Ældre

Hos CAP-patienter var der en tendens til stigende eksponering for lefamulin med stigende alder, med en ~50 % stigning i AUC_{0-24} ved steady-state hos patienter i alderen ≥ 85 år sammenlignet med patienter i alderen < 65 år.

Nedsat nyrefunktion

Der blev gennemført et studie for at sammenligne lefamulins farmakokinetik efter intravenøs administration af 150 mg hos 8 forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion og 7 matchende raske forsøgspersoner. Yderligere 8 forsøgspersoner med behov for hæmodialyse fik 150 mg lefamulin intravenøst umiddelbart inden dialyse (på en dialyседag) og på en ikke-dialyседag. AUC , C_{max} og CL for lefamulin og dens vigtigste metabolit var sammenlignelige mellem forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion og matchende raske forsøgspersoner samt hos forsøgspersoner med behov for dialyse på både dialyседage og ikke-dialyседage. Lefamulin og dens vigtigste metabolit var ikke dialyserbare. Nedsat nyrefunktion påvirkede ikke elimination af lefamulin.

Nedsat leverfunktion

Der blev gennemført et studie for at sammenligne lefamulins farmakokinetik efter intravenøs administration af 150 mg hos 8 forsøgspartagere med moderat nedsat leverfunktion (ChildPugh-klasse B), 8 forsøgspartagere med svært nedsat leverfunktion (ChildPugh-klasse C) og 11 matchende raske forsøgspersoner. Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante ændringer i total AUC, C_{\max} og CL for lefamulin og dets vigtigste metabolit mellem forsøgspartagere med moderat eller svært nedsat leverfunktion og matchende raske forsøgspersoner. Nedsat leverfunktion påvirkede ikke elimination af lefamulin på en relevant måde. Plasmaproteinbindingen mindskedes med øget nedsat funktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

Der var ingen virkning på fertilitet hos han- eller hunrotter, som blev anset for at være relateret til lefamulin. Lefamulin/metabolitter udskilles i mælken hos diegivende rotter. De maksimale koncentrationer af radioaktivitet i plasma og mælk var henholdsvis 3,29 og 10,7 µg ækvivalenter/g efter en enkeltdosis af 30 mg/kg radioaktivt mærket lefamulin. Lefamulin/metabolitter passerede placenta hos drægtige rotter. I plasma hos diende rotteunger blev eksponering for lefamulin kun påvist hos 1 af 3 kuld fra behandlede moderdyr i hver af grupperne med mellemhøj og høj dosis på dag 4 efter fødslen. Der blev ikke kvantificeret nogen testelementer i ungerens plasma på dag 20 efter fødslen.

Følgende bivirkninger er set i dyreforsøg efter eksponeringsniveauer, der svarer til kliniske eksponeringsniveauer, og kan muligvis være klinisk relevante:

I studiet af rotters embryo-føtale udvikling med lefamulin under organogenese (GD 6-17) var der 1, 0, 2 og 1 misdannet foster i kontrol-, lavdosis-, mellemhøjdosisdosis- og højdosisgrupperne. Fundene omfattede misdannelser (harskår, kort underkæbe, misdannelser af rygrad og ribben og en cyste i halsregionen) ved mellemhøje og høje doser, men forholdet til behandling anses for at være usikkert. Nedsat eller manglende ossifikation i et antal skeletdele hos alle behandlede grupper kan indikere behandlingsrelateret udviklingsforsinkelse ved alle undersøgte doser.

I studiet af kaniners embryo-føtale udvikling med lefamulin under organogenese (GD 6-18) begrænsede det lave antal levende fostre in utero hos behandlede grupper tolkningen af studiet. Yderligere fund i gruppen med høj dosis omfattede nedsat fostervægt og nedsat eller manglende ossifikation af skeletdele, hvilket kan tyde på udviklingsforsinkelse.

I et studie af prænatal og postnatal udvikling hos rotter var indekset for levendefødte unger reduceret (87,4 %) i gruppen med høj dosis. I fravær af relaterede fund ved det samme dosisniveau i studiet af embryo-føtal udvikling hos rotter blev dødfødsel anset for at være en virkning i den sene drægtighedsperiode eller ved fødslen.

Evidens for dosisafhængig regenerativ anæmi hos begge arter indikerede, at lefamulin var potentielt hæmolytisk ved koncentrationer, som er ti gange højere end koncentrationen i den infusionsvæske, der vil blive brugt klinisk. Denne virkning var ikke tydelig i en *in vitro*-vurdering af blodkompatibilitet vha. humant blod ved en koncentration på 0,6 mg/ml.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Koncentrat

Natriumchlorid

Vand til injektionsvæsker

Solvens

Citronsyre
Natriumcitrat
Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

Efter fortynding

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug for den fortyndede opløsning i 24 timer ved stuetemperatur og 48 timer ved 2 °C til 8 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -forhold før anvendelse brugerens ansvar. Opbevaringstiden bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Koncentrat

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses.

Solvens

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

En pakning indeholder:

Type I-glas, lukket med en prop (chlorbutylgummi) og forseget med en flip-off-hætte, 2 hætteglas med 15 ml koncentrat.

Infusionsposer af polypropylen (PP), 2 poser med 250 ml solvens.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Generelle forsigtighedsregler

Hvert hætteglas og hver infusionspose er kun til engangsbrug.

Der skal anvendes aseptiske standardteknikker til klargøring og administration af opløsningen.

Instruktioner vedrørende fortynding og infusion

Xenleta-koncentrat skal blandes i posen med solvens, som indeholder 250 ml opløsning med 10 mM saltvand med citratbuffer, og administreres via infusion.

1. Træk 15 ml Xenleta op af hætteglasset med koncentrat vha. aseptisk teknik.

2. Overfør koncentratet til posen med solvens, der indeholder 250 ml opløsning med 10 mM 0,9 % natriumchlorid, injektionsvæske med citratbuffer.
3. Ikke anvendt koncentrat fra hætteglasset skal bortskaffes. Hætteglasset med koncentrat og posen med solvensopløsning er kun til engangsbrug.
4. Den fortyndede opløsning skal være klar og farveløs. Parenterale lægemidler skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning inden administration, i det omfang opløsningen og beholderen giver mulighed for det.
5. Administrer som intravenøs infusion i løbet af en periode på 60 minutter via direkte infusion eller gennem et intravenøst infusionsæt af Y-typen, hvis dette allerede er anlagt. Undgå hurtig infusion eller bolusinfusion.
6. Må kun administreres som intravenøs infusion.

Det er ikke fastlagt, at rekonstitueret Xenleta er forligelig med intravenøse lægemidler, additiver eller stoffer bortset fra 10 mM 0,9 % natriumchlorid med citratbuffer til intravenøs infusion og 0,9 % natriumchlorid til intravenøs infusion. Hvis der anvendes en fælles intravenøs slange til at administrere andre lægemidler udover Xenleta, skal slangen skylles med 0,9 % natriumchlorid til intravenøs infusion før og efter hver administration af Xenleta.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1457/001

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 27. juli 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xenleta 600 mg filmovertrukne tabletter
lefamulin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder lefamulinacetat svarende til 600 mg lefamulin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1457/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Xenleta

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xenleta 600 mg filmovertrukne tabletter
lefamulin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Nabriva Therapeutics

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE TIL SÆT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xenleta 150 mg koncentrat og solvens til infusionsvæske, opløsning
lefamulin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas med koncentrat indeholder lefamulinacetat svarende til 150 mg lefamulin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Koncentrat:
Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker

Pose med solvens:
Natriumchlorid
Natriumcitrat
Citronsyre
Vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat og solvens til infusionsvæske, opløsning
2 hætteglas med lefamulinkoncentrat
2 poser med solvens

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse efter fortynding.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1457/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR — MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xenleta 150 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
lefamulin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder lefamulinacetat svarende til 150 mg lefamulin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse efter fortynding
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1457/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske til i.v. solvens til fortynding

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Solvens til Xenleta
Solvens til infusionsvæske, opløsning

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumchlorid, natriumcitrat og citronsyre i vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Solvens til infusionsvæske, opløsning
2 poser med 250 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse.
Engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.
Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

Dublin 4, D04 C7H2
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1457/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

HÆTTEGLAS MED KONCENTRAT (15 ml)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xenleta 150 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
lefamulin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder lefamulinacetat svarende til 150 mg lefamulin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder natriumchlorid og vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Sterilt koncentrat
250 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse efter fortynding
Engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Nabriva Therapeutics Ireland DAC
Alexandra House, Ballsbridge

D04 C7H2, Dublin, Ireland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1457/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Etiket til infusionspose med solvens

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Solvens til Xenleta
i.v.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hver pose indeholder: natriumchlorid, natriumcitrat og citronsyre i vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Solvens til infusionsvæske, opløsning
250 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse.
Engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.
Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1457/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Xenleta 600 mg filmovertrukne tabletter lefamulin

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se pkt. 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

Virkning og anvendelse

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Xenleta
3. Sådan skal du tage Xenleta
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Xenleta er et antibiotikum, der indeholder det aktive stof lefamulin. Det hører til en gruppe af lægemidler, der kaldes "pleuromutiliner".

Lefamulin virker ved at dræbe bestemte bakterier, som er årsag til infektioner.

Xenleta anvendes til behandling af voksne, som har en bakterieinfektion i lungerne, også kaldet lungebetændelse, når andre behandlinger for lungebetændelse ikke er egnede.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Xenleta

Tag ikke Xenleta

- hvis du er **allergisk over for lefamulin** eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6)
- hvis du er **allergisk over for andre lægemidler** af pleuromutilin-klassen
- hvis du **tager visse lægemidler**, som kan påvirke Xenleta. Dette skyldes, at visse lægemidler kan forhindre Xenleta i at virke og medføre bivirkninger, hvis de gives sammen med Xenleta. Se eksempler nedenfor under **Brug af anden medicin sammen med Xenleta**.
- Hvis du **tager medicin**, som kan medføre ændringer i hjertets elektriske aktivitet, som ses på et EKG (se nedenfor under **Brug af anden medicin sammen med Xenleta**). Dette skyldes, at lefamulin kan medføre en tilstand, som kaldes forlænget QT-interval, dvs. unormal elektrisk aktivitet, som påvirker hjertets rytme.
- hvis du har en **salt-ubalance** i blodet (især lave niveauer af kalium eller magnesium i blodet)
- Hvis du har eller har haft **uregelmæssig hjerterytme eller et unormalt fund, kaldet QT-forlængelse, på et elektrokardiogram**

- hvis du har **meget langsom hjerterytme** (bradykardi)
- hvis dit **hjerte ikke virker godt nok** (hjertesvigt)

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Xenleta

- hvis du har **nyresvigt** og behov for dialyse.
- hvis du har cirrose (**alvorlig leversygdom**)

Fortæl det til lægen, før du tager Xenleta, hvis noget af dette gælder for dig, eller hvis du er i tvivl.

Hvis du får svær diarré under eller efter indtagelse af Xenleta tabletter, skal du fortælle det til din læge, da du muligvis skal holde op med at tage medicinen eller skal tage anden medicin for at behandle diarréen. Antibiotika kan medføre vækst af visse tarmbakterier, som kan skade tarmene og medføre svær diarré.

Hvis din hud bliver gulfarvet eller hvis det hvide i dine øjne bliver gult (hvis du får gulsot), skal du fortælle det til din læge, da du muligvis skal holde op med at tage Xenleta eller andre lægemidler.

Andre infektioner

Der er en lille risiko for, at du kan få en anden infektion, som skyldes en anden bakterie, under eller efter behandling med Xenleta. Din læge vil overvåge dig nøje for nye infektioner og om nødvendigt give dig en anden behandling.

Børn og unge

Xenleta **frarådes** til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Xenleta

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin, da visse lægemidler kan påvirke eller blive påvirket af Xenleta. Listerne nedenfor indeholder kun nogle eksempler på lægemidler, du skal undgå, mens du tager lefamulin, eller som kræver forsigtighed. Din læge vil fortælle dig, om lefamulin er egnet til dig.

Du må ikke tage nogen af følgende lægemidler sammen med lefamulin:

- carbamazepin, phenytoin, primidon (mod epilepsi)
- efavirenz, ritonavir (mod hiv)
- perikon, et naturlægemiddel (mod depression eller nedtrykthed)
- bosentan, diltiazem, amiodaron, sotalol, kinidin, procainamid (mod angina pectoris, forhøjet blodtryk eller forstyrrelser i hjerterytmen)
- rifampicin, clarithromycin, erythromycin (mod bakterieinfektioner)
- fluconazol, itraconazol, posaconazol og voriconazol (mod svampeinfektioner)
- ketoconazol (mod Cushings sygdom)
- Repaglinid (mod diabetes)
- nefazodon, amitriptyllin eller pimozid (mod depression eller anden psykisk sygdom)

Lægen kan være nødt til at justere dosis af visse lægemidler, mens du tager lefamulin. Disse lægemidler omfatter:

- alprazolam, midazolam, triazolam eller andre lægemidler kaldet benzodiazepiner (mod angst)
- alfentanil (et opioid mod smerter)
- vardenafil (mod impotens)
- ibrutinib (mod visse kræftformer)
- lovastatin, rosuvastatin eller simvastatin (for at sænke kolesterolniveauet)
- * metformin (mod diabetes)
- * zolpidem (mod søvnløshed)
- * ethinylestradiol (anvendes i p-piller)
- * verapamil (mod forhøjet blodtryk)

Brug af Xenleta sammen med mad og drikke

Du skal tage Xenleta på tom mave, mindst 1 time før eller 2 timer efter et måltid. Det skyldes, at mad og visse drikkevarer kan påvirke den måde, som lægemidler virker på.

Du må ikke spise grapefrugt eller drikke grapefrugtjuice, mens du er i behandling med Xenleta, da det kan påvirke Xenleta og øge bivirkningerne.

Graviditet og amning

Du må ikke tage Xenleta, hvis du er gravid eller ammer. Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Xenleta påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Xenleta indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Xenleta

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er én 600 mg Xenleta tablet taget hver 12. time i 5 dage. Tabletterne skal synkes hele med vand.

Xenleta-tabletter kan også tages efter påbegyndelse af behandlingen med Xenleta som infusion (drop) i en vene. Det antal dage, du skal tage Xenleta-tabletter, afhænger af, hvor mange dage du har fået behandling med drop.

Din læge vil fortælle dig, hvor længe du skal tage Xenleta. Det er vigtigt, at du gennemfører forløbet.

Hvis du har taget for meget Xenleta

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du ved et uheld kommer til at tage for mange tabletter.

Hvis du har glemt at tage Xenleta

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt tablet. Du skal fortsætte forløbet fra næste planlagte dosis.

Hvis du holder op med at tage Xenleta

Du skal gennemføre hele forløbet med tabletter som ordineret af lægen, også selvom du får det bedre, inden du har taget alle tabletter. Hvis du holder op med at tage tabletterne før tid, kan infektionen vende tilbage, eller din sygdom kan blive værre.

Visse bakterier kan forblive i kroppen og blive resistente over for antibiotika, hvis du ikke gennemfører hele forløbet, eller hvis du ikke tager tabletterne på det rigtige tidspunkt. Det kan betyde, at infektionen vender tilbage, eller at antibiotikummet ikke virker, hvis infektionen vender tilbage.

Hvis du får en bivirkning, som bekymrer dig, skal du spørge en læge til råds med det samme, inden du tager den næste dosis.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter

- lave niveauer af kalium i blodet (hypokaliæmi), som kan medføre muskelsvaghed, trækninger eller unormal hjerterytme
- søvnløshed (insomni)
- hovedpine
- forandringer i hjerterytmen (ses på et EKG, som overvåger hjertets elektriske aktivitet)
- diarré
- kvalme eller opkastning
- øgede niveauer af et særligt leverenzym i blodet (transaminaser)

Ikke almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter

- betændelse i tarmene, som giver diarré (colitis), hvilket skyldes en infektion med bakterien *Clostridioides difficile* (den hed tidligere *Clostridium difficile*)
- (gær)svampeinfektion i svælget og munden (trøske eller candida-infektion)
- (gær)svampeinfektion i skeden og omkring skedeindgangen (candida-infektion)
- reduktion i antallet af røde blodlegemer (blodmangel), hvilket kan gøre huden bleg og medføre svækkelse eller åndenød
- reduktion i antallet af blodplader (blodlegemer, som hjælper blodet med at størkne), hvilket øger din risiko for blødninger eller blå mærker
- angstfølelse
- svimmelhed
- træthed eller døsighed
- uregelmæssig puls eller hjerterytme eller hjertebanken (palpitationer)
- smerter bagerst i næsen og svælget
- mavesmerter, smerter i og omkring maveregionen
- forstoppelse
- fordøjelsesbesvær, for meget mavesyre (halsbrand) eller betændelse i mavens slimhinde (gastrit)
- forhøjede niveauer af et leverenzym i blodet (gamma-glutamyltransferase og alkalisk fosfatase)
- forhøjede niveauer af et muskelenzym i blodet (kreatininfosfokinase)
- vandladningsbesvær eller problemer med at tømme blæren helt (urinretention)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisteren efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Dette vil medvirke til at skåne miljøet. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Xenleta indeholder:

- Aktivt stof: lefamulin. Hver tablet indeholder lefamulinacetat svarende til 600 mg lefamulin.
- Øvrige indholdsstoffer: kolloid siliciumdioxid (E551), croscarmellosenatrium (E468), magnesiumstearat (E572), mannitol (E421), mikrokrystallinsk cellulose (E460), povidon (K30), talcum (E553b).
- Filmovertræk: sort jernoxid (E172), indigotin (E132), macrogol, polyvinylalkohol (E1203), propylenglycol, shellak (E904), talcum, titandioxid (E171).

Udseende og pakningsstørrelser

Xenleta 600 mg filmovertrukne tabletter er blå, ovale, filmovertrukne tabletter med "LEF 600" trykt med sort på den ene side.

Xenleta filmovertrukne tabletter leveres i blisterpakninger med 10 tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til patienten

Xenleta 150 mg koncentrat og solvens til infusionsvæske, opløsning lefamulin

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Se pkt. 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Xenleta
3. Sådan vil du få Xenleta
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Xenleta er et antibiotikum, der indeholder det aktive stof lefamulin. Det hører til en gruppe af lægemidler, der kaldes "pleuromutiliner".

Lefamulin virker ved at dræbe bestemte bakterier, som er årsag til infektioner.

Xenleta anvendes til behandling af voksne, som har en bakterieinfektion i lungerne, også kaldet lungebetændelse, når andre behandlinger for lungebetændelse ikke er egnede.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Xenleta

Du må ikke få Xenleta

- hvis du er **allergisk over for lefamulin** eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6)
- hvis du er **allergisk over for andre lægemidler** af pleuromutilin-klassen
- hvis du **tager visse lægemidler**, som kan påvirke Xenleta. Dette skyldes, at visse lægemidler kan forhindre Xenleta i at virke og medføre bivirkninger, hvis de gives sammen med Xenleta. Se eksempler nedenfor under **Brug af anden medicin sammen med Xenleta**.
- Hvis du **tager medicin**, som kan medføre ændringer i hjertets elektriske aktivitet, som ses på et EKG (se nedenfor under **Brug af anden medicin sammen med Xenlet**). Dette skyldes, at lefamulin kan medføre en tilstand, som kaldes forlænget QT-interval, dvs. unormal elektrisk aktivitet, som påvirker hjertets rytme.
- hvis du har en **salt-ubalance** i blodet (især lave niveauer af kalium i blodet)
- Hvis du har eller har haft **uregelmæssig hjerterytme eller et unormalt fund, kaldet QT-forlængelse, på et elektrokardiogram**
- hvis du har **meget langsom hjerterytme** (bradykardi)
- hvis dit **hjerte ikke virker godt nok** (hjertesvigt)

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før du får Xenleta

- hvis du har **nyresvigt** og behov for dialyse.
- hvis du har cirrose (**alvorlig leversygdom**)

Fortæl det til lægen, inden du får Xenleta, hvis noget af dette gælder for dig, eller hvis du er i tvivl.

Hvis du får svær diarré under eller efter indtagelse af Xenleta, skal du fortælle det til din læge med det samme, da det kan være nødvendigt at afbryde din behandling.

Antibiotika kan medføre vækst af visse tarmbakterier, som kan skade tarmene og medføre svær diarré.

Hvis din hud bliver gulfarvet eller hvis det hvide i dine øjne bliver gult (hvis du får gulsot), skal du fortælle det til din læge, da du muligvis skal holde op med at tage Xenleta eller andre lægemidler.

Andre infektioner

Der er en lille risiko for, at du kan få en anden infektion, som skyldes en anden bakterie, under eller efter behandling med Xenleta. Din læge vil overvåge dig nøje for nye infektioner og om nødvendigt give dig en anden behandling.

Børn og unge

Xenleta **frarådes** til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Xenleta

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin, da visse lægemidler kan påvirke eller blive påvirket af Xenleta. Listerne nedenfor indeholder kun nogle eksempler på lægemidler, du skal undgå, mens du tager lefamulin, eller som kræver forsigtighed. Din læge vil fortælle dig, om lefamulin er egnet til dig.

Du må ikke tage nogen af følgende lægemidler sammen med lefamulin:

- * carbamazepin, phenytoin, primidon (mod epilepsi)
- * efavirenz, ritonavir (mod hiv)
- * perikon, et naturlægemiddel (mod depression eller nedtrykthed)
- * bosentan, diltiazem, amiodaron, sotalol, kinidin, procainamid (mod angina pectoris, forhøjet blodtryk eller forstyrrelser i hjerterytmen)
- * rifampicin, clarithromycin, erythromycin (mod bakterieinfektioner)
- * fluconazol, itraconazol, posaconazol og voriconazol (mod svampeinfektioner)
- * ketoconazol (mod Cushings sygdom)
- * Repaglinid (mod diabetes)
- * nefazodon, amitriptyllin eller pimoqid (mod depression eller anden psykisk sygdom)

Lægen kan være nødt til at justere dosis af visse lægemidler, mens du tager lefamulin. Disse lægemidler omfatter:

- * lovastatin, rosuvastatin eller simvastatin (for at sænke kolesterolindholdet)
- * metformin (mod diabetes)
- * ethinylestradiol (anvendes i p-piller)

Graviditet og amning

Du må ikke få Xenleta, hvis du er gravid eller ammer. Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller sygeplejersken til råds, før du får dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Xenleta påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Xenleta indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 1.055 mg natrium (hovedkomponenten i madlavnings-/bordsalt) pr. dosisenhed. Dette svarer til 53 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan vil du få Xenleta

Du vil få Xenleta indgivet af en læge eller en sygeplejerske.

Den anbefalede dosis for voksne er 150 mg hver 12. time. Du vil få det gennem et drop direkte ind i en blodåre (intravenøst) i løbet af en periode på 1 time.

Et behandlingsforløb varer normalt 7 dage, men kan vare længere, hvis din læge anbefaler det.

Din læge kan beslutte, at du skal skifte fra at få Xenleta gennem et drop til at tage Xenleta som tabletter for at afslutte din behandling på i alt 7 dage (drop og tabletter).

Hvis du har fået for meget Xenleta

Du vil få Xenleta indgivet på et hospital af en læge eller en sygeplejerske. Det er derfor usandsynligt, at du vil få for meget af det. Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du tror, at du måske har fået for meget Xenleta.

Hvis du har glemt at få en dosis Xenleta

Du vil få Xenleta indgivet på et hospital af en læge eller en sygeplejerske. Det er derfor usandsynligt, at du vil glemme at få en dosis. Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du tror, at du har glemt at få en dosis.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter

- lave niveauer af kalium i blodet (hypokaliæmi), som kan medføre muskelsvaghed, trækninger eller unormal hjerterytme
- søvnløshed (insomni)
- hovedpine
- diarré
- kvalme eller opkastning
- øgede niveauer af et særligt leverenzym i blodet (transaminaser)
- rødme eller hævelse eller smerter på injektionsstedet
- ændring i hjerterytmen (ses på et EKG, som overvåger hjertets elektriske aktivitet)

Ikke almindelige bivirkninger: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter

- betændelse i tarmene, som giver diarré (colitis), hvilket skyldes en infektion med bakterien *Clostridioides difficile* (den hed tidligere *Clostridium difficile*)
- (gær)svampeinfektion i svælget og munden (trøske eller candida-infektion)
- (gær)svampeinfektion i skeden og omkring skedeindgangen (candida-infektion)
- reduktion i antallet af røde blodlegemer (blodmangel), hvilket kan gøre huden bleg og medføre svækkelse eller åndenød
- reduktion i antallet af blodplader (blodlegemer, som hjælper blodet med at størkne), hvilket øger risikoen for blødninger eller blå mærker
- angstfornemmelse
- svimmelhed
- træthed eller døsigthed
- uregelmæssig puls eller hjerterytme eller hjertebanken (palpitationer)
- smerter bagerst i næsen og svælget
- mavesmerter, smerter i og omkring maveregionen
- forstoppelse
- fordøjelsesbesvær, for meget mavesyre (halsbrand) eller betændelse i mavens slimhinde (gastrit)
- forhøjede niveauer af et leverenzym i blodet (gamma-glutamyl-transferase og alkalisk fosfatase)
- forhøjede niveauer af et muskelenzym i blodet (kreatinkinase)

- vandladningsbesvær eller problemer med at tømme blæren helt (urinretention)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten på hætteglasset og den ydre æske efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Koncentrat: Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses.

Solvens: Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses.

Efter fortynding:

Stabilitet for den fortyndede opløsning er påvist i 24 timer ved stuetemperatur og 48 timer ved 2 °C til 8 °C. Administrer lægemidlet umiddelbart efter fortynding. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -forhold før anvendelse brugerens ansvar. Opbevaringstiden bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Den fortyndede opløsning skal være klar og farveløs, og den må ikke bruges, hvis den indeholder partikler eller opløsningen er uklær.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Xenleta indeholder:

- Aktivt stof: lefamulin. Hvert hætteglas indeholder lefamulinacetat svarende til 150 mg lefamulin.
- Øvrige indholdsstoffer: citronsyre (E330), natriumcitrat (E331), natriumchlorid og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Xenleta er et koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Koncentratet er en klar, farveløs opløsning i et hætteglas af glas, som er lukket med en gummiprop og forseglet med en flip-off-hætte.

Solvensen er en klar, farveløs opløsning i en infusionspose af polypropylen.

Xenleta leveres i en pakning, der indeholder 2 hætteglas med koncentrat og 2 infusionsposer med solvens.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Irland

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

<.....>

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Instruktioner vedrørende fortynding inden administration

Parenterale (intravenøse) lægemidler skal kontrolleres visuelt for partikler eller misfarvning inden administration. Kun opløsninger, som er klare, farveløse og fri for synlige partikler, må fortyndes.

Sådan klargøres Xenleta til administration

Generelle forsigtighedsregler

Hvert hætteglas og hver infusionspose er kun til engangsbrug.

Der skal bruges aseptiske standardteknikker til klargøring og administration af opløsningen.

Instruktioner vedrørende fortynding og infusion

Xenleta-koncentrat skal blandes i posen med solvens, som indeholder 250 ml opløsning med 10 mM saltvand med citratbuffer, og administreres via infusion.

1. Træk 15 ml Xenleta op af hætteglasset med koncentrat vha. aseptisk teknik.
2. Overfør koncentratet til posen med solvens, der indeholder 250 ml opløsning med 10 mM 0,9 % natriumchlorid, injektionsvæske med citratbuffer.
3. Ikke anvendt koncentrat fra hætteglasset skal bortskaffes. Hætteglasset med koncentrat og posen med solvensopløsning er kun til engangsbrug.
4. Den fortyndede opløsning skal være klar og farveløs. Parenterale lægemidler skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning inden administration, i det omfang opløsningen og beholderen giver mulighed for det.
5. Administrer som intravenøs infusion i løbet af en periode på 60 minutter via direkte infusion eller gennem et intravenøst infusionsæt af Y-typen, hvis dette allerede er anlagt. Undgå hurtig infusion eller bolusinfusion.
6. Må kun administrer som intravenøs infusion.

Det er ikke fastlagt, at rekonstitueret Xenleta er forligelig med intravenøse lægemidler, additiver eller stoffer bortset fra 10 mM citratbufferet 0,9 % natriumchlorid til intravenøs infusion eller 0,9 % natriumchlorid til intravenøs infusion. Hvis der anvendes en fælles intravenøs slange til at administrere andre lægemidler udover Xenleta, skal slangen skylles med 0,9 % natriumchlorid til intravenøs infusion før og efter hver administration af Xenleta.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.