ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xenleta 600 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält Lefamulinacetat entsprechend 600 mg Lefamulin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.
Blaue, ovale Filmtablette (19.8 mm lang und 9.7 mm breit) mit dem schwarzen Aufdruck „LEF 600“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Xenleta wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP), wenn die Anwendung von antibakteriellen Mitteln, die allgemein für die anfängliche Behandlung der CAP empfohlen werden, nicht geeignet ist oder wenn die Behandlung mit diesen erfolglos war (siehe Abschnitt 5.1).

Es sollten offizielle Leitlinien für den adäquaten Einsatz von antibakteriellen Mitteln in Betracht gezogen werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Lefamulin ist in Tabelle 1 beschrieben.
Patienten können durchgängig entsprechend ihrem klinischen Zustand mit Lefamulin zum Einnehmen behandelt werden. Patienten, die die Behandlung mittels intravenöser Verabreichung beginnen (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Xenleta Infusionslösung), können auf die Tabletten zum Einnehmen umgestellt werden, sofern dies klinisch angezeigt ist.

Tabelle 1: Dosierung von Xenleta

Dosierung	Behandlungsdauer
Nur Lefamulin zum Einnehmen: 600 mg Xenleta Tablette Einnahme alle 12 Stunden	5 Tage
Intravenöses Lefamulin mit der Option zur Umstellung auf Lefamulin zum Einnehmen: 150 mg Xenleta alle 12 Stunden per intravenöser Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten mit der Option zur Umstellung auf 600 mg Xenleta Tablette Einnahme alle 12 Stunden	Insgesamt 7 Tage Behandlung mittels intravenöser Anwendung oder Kombination aus intravenöser und oraler Anwendung

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung, einschließlich Hämodialyse-pflichtiger Patienten, ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lefamulin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
Die Tabletten sollten im Ganzen mit Wasser geschluckt werden. Xenleta sollte auf nüchternen Magen eingenommen werden, mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunde nach eine Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen einen anderen Wirkstoff aus der Gruppe der Pleuromutiline.

Gleichzeitige Anwendung mit mäßigen oder starken Induktoren von CYP3A (z. B. Efavirenz, Phenytoin, Rifampicin) oder mit starken Inhibitoren von CYP3A (z. B. Clarithromycin, Itraconazol, Ritonavir) (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Substraten (z. B. Antipsychotika, Erythromycin, trizyklische Antidepressiva), die das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, wie z. B. Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Procainamid) oder der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol) (siehe Abschnitt 4.5).

Bekannte QT-Verlängerung.

Störungen des Elektrolythaushalts, insbesondere unkorrigierte Hypokaliämie.

Klinisch relevante Bradykardie, instabile kongestive Herzinsuffizienz oder symptomatische ventrikuläre Arrhythmien in der Anamnese.

Gleichzeitige Anwendung mit empfindlichen CYP2C8-Substraten (z. B. Repaglinid) (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Klinische Erkrankungen im Zusammenhang mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls oder einer potenziellen Verlängerung des QTc-Intervalls

In nichtklinischen und klinischen Studien zu Lefamulin wurden Veränderungen der Elektrophysiologie des Herzens beobachtet. In klinischen Studien mit Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie betrug die mittlere Veränderung des QTcF-Werts an Tag 3 bis 4 gegenüber Baseline 11,4 Millisekunden. Erhöhungen des QTcF-Werts nach Baseline von > 30 Millisekunden und > 60 Millisekunden wurden bei 17,9 % bzw. 1,7 % der Patienten beobachtet und traten nach der intravenösen Gabe von Lefamulin häufiger auf als nach der peroralen Gabe.

Lefamulin sollte bei dialysepflichtigen Patienten mit Niereninsuffizienz vorsichtig angewendet werden, weil mit Niereninsuffizienz assoziierte Stoffwechselstörungen zu einer QT-Verlängerung führen können.

Lefamulin sollte bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Zirrhose vorsichtig angewendet werden, weil mit Leberinsuffizienz assoziierte Stoffwechselstörungen zu einer QT-Verlängerung führen können.

Clostridioides- (früher unter dem Namen *Clostridium* bekannt) *difficile*-assoziierte Diarrhö

C.-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD) wurde im Zusammenhang mit Lefamulin berichtet und kann hinsichtlich des Schweregrads von leichter Diarrhö bis hin zu tödlicher Kolitis reichen. CDAD muss bei allen Patienten, die während oder nach der Anwendung von Lefamulin mit Diarrhö vorstellig werden, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8). Eine sorgfältige Anamnese ist notwendig, da CDAD Berichten zufolge über zwei Monate nach der Anwendung antibakterieller Arzneimittel aufgetreten ist.

Wenn CDAD vermutet oder bestätigt wird, muss eine laufende Behandlung mit antibakteriellen Arzneimitteln, die nicht gegen *C. difficile* gerichtet sind, unter Umständen abgesetzt werden. Es sind geeignete unterstützende Maßnahmen zusammen mit der Anwendung einer spezifischen Behandlung gegen *Clostridioides difficile* in Erwägung zu ziehen.

Nicht empfindliche Mikroorganismen

Eine längere Anwendung kann zu einer Überbesiedelung mit nicht empfindlichen Organismen führen, was eine Behandlungsunterbrechung oder andere geeignete Maßnahmen erfordern kann.

Auswirkungen auf Lebertransaminasen

Während der Behandlung wird eine Überwachung der Lebertransaminasen (ALT, AST) empfohlen, insbesondere bei Patienten, deren Transaminasen bei Baseline erhöht sind (siehe Abschnitt 4.8).

Leberfunktionsstörung

Patienten mit mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) oder schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung weisen im Vergleich zu gesunden Personen oder Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) Leberfunktionsstörung eine verminderte Proteinbindung von Lefamulin auf. Die Behandlung sollte bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung aufgrund möglicher Nebenwirkungen im Zusammenhang mit höheren ungebundenen Konzentrationen von Lefamulin, einschließlich einer Verlängerung des QTcF-Intervalls, nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingeleitet werden. Patienten sind während der Behandlung engmaschig zu überwachen.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Lefamulin darf nicht mit anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Lefamulin

Anwendung in Kombination mit mäßigen und starken CYP3A-/P-gp-Induktoren
Arzneimittel, die mäßige oder starke CYP3A-Induktoren sind (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*], Carbamazepin, Phenytoin, Bosentan, Efavirenz, Primidon), könnten die Plasmakonzentration von Lefamulin erheblich senken und möglicherweise zu einer reduzierten therapeutischen Wirkung von Lefamulin führen. Diese Arzneimittel dürfen nicht mit Lefamulin angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Anwendung in Kombination mit starken CYP3A-/P-gp-Inhibitoren
Arzneimittel, die starke CYP3A- und P-gp-Inhibitoren sind (z. B. Clarithromycin, Diltiazem, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Posaconazol, Ritonavir enthaltende Behandlungsschemata, Voriconazol), können die Resorption von Lefamulin ändern und somit die Plasmakonzentrationen von Lefamulin erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel oder von Grapefruitsaft mit Lefamulin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Mögliche Beeinflussung anderer Arzneimittel durch Lefamulin

Lefamulin ist ein mäßiger CYP3A-Inhibitor, hat aber kein Induktionspotenzial.

Die gleichzeitige Einnahme von Lefamulin zusammen mit ~~Arzneimittel~~ Arzneimittel, die durch CYP3A metabolisiert werden, wie z. B. Alprazolam, Alfentanil, Ibrutinib, Lovastatin, Simvastatin, Triazolam, Vardenafil und Verapamil, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen (siehe Tabelle 2).

Die gleichzeitige Anwendung von Lefamulin zusammen mit Arzneimittel, die durch CYP2C8 metabolisiert werden (z. B. Repaglinid), kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen. Die gleichzeitige Anwendung mit empfindlichen CYP2C8-Substraten ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und Tabelle 2).

In einer klinischen Arzneimittelwechselwirkungsstudie wurde keine klinisch relevante Wechselwirkung beobachtet, wenn Lefamulin zusammen mit dem P-gp-Substrat-Digoxin gegeben wurde. Klinische Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Lefamulin und Substraten anderer Transporter wurden nicht durchgeführt. In-vitro-Studien ergaben, dass Lefamulin als Hemmer von OATP1B1-, OATP1B3-, BCRP-, OCT1- und MATE1-Transportern wirkt. Daher ist bei der gleichzeitigen Gabe von Lefamulin und empfindlichen Substraten dieser Transporter Vorsicht geboten, insbesondere bei solchen Substraten mit geringer therapeutischer Breite.

In Tabelle 2 sind die Auswirkungen auf die Plasmakonzentrationen von Lefamulin und auf gleichzeitig angewendete Arzneimittel zusammengefasst, angegeben als Verhältnis der Kleinstquadratmittelwerte (90-%-Konfidenzintervall). Die Pfeilrichtung gibt die Richtung der Veränderung der Exposition (C_{max} und AUC) an, wobei ↑ eine Erhöhung von mehr als 25 % und ↓ eine Verringerung von mehr als 25 % angibt; ↔ weist darauf hin, dass keine Veränderung stattfindet (gleich oder weniger als 25 % Verringerung oder Erhöhung). Die nachstehende Tabelle ist nicht erschöpfend.

Tabelle 2: Wechselwirkungen und Dosisempfehlungen bei der Anwendung von Xenleta zum Einnehmen mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach therapeutischem Bereich/möglichem Wechselwirkungsmechanismus	Auswirkungen auf Arzneimittelspiegel	C_{max}	AUC	Klinische Anmerkungen
ANTIARRHYTHMIKA				
Digoxin 0,5 mg Einzeldosis (Inhibition von P-gp)	— Digoxin	1,05 0,88– 1,26	1,11 0,98– 1,27	Keine Dosisanpassung erforderlich.
ANTIDEPRESSIVA				
Fluvoxamin* 100 mg zweimal täglich (Leichte Inhibition von CYP3A)	Nicht untersucht Erwartet: ↔ Lefamulin			Keine Dosisanpassung erforderlich.
ANTIDIABETIKA				
Metformin 1000 mg Einzeldosis (Inhibition von MATE, OCT1, OCT2)	Nicht untersucht			Es ist Vorsicht geboten. Die gleichzeitige Anwendung mit Lefamulin kann zu höheren Expositionen gegenüber Metformin führen. Die Patienten sollten überwacht werden.
Repaglinid* 0,25 mg Einzeldosis (Inhibition von CYP3A4, CYP2C8)	Nicht untersucht Erwartet: ↑ Repaglinid			Die gleichzeitige Anwendung mit Lefamulin kann zu höheren Expositionen gegenüber Repaglinid führen und ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
ANTIMYKOTIKA				
Ketoconazol 200 mg zweimal täglich (Starke Inhibition von CYP3A4)	↑ Lefamulin	1,58 (1,38– 1,81)	2,65 (2,43– 2,90)	Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren wie Ketoconazol kann zu erhöhten Expositionen gegenüber Lefamulin führen und ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Fluconazol* 400 mg an Tag 1 + 200 mg einmal täglich	Nicht untersucht Erwartet: ↑ Lefamulin			Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die

Arzneimittel nach therapeutischem Bereich/möglichem Wechselwirkungsmechanismus	Auswirkungen auf Arzneimittelspiegel	C_{max}	AUC	Klinische Anmerkungen
(Mäßige Inhibition von CYP3A)				bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
ANTIMYKOBAKTERIELLE MITTEL				
Rifampicin 600 mg einmal täglich (Starke Induktion von CYP3A)	↓ Lefamulin	0,43 (0,37–0,50)	0,28 (0,25–0,31)	Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A-Induktoren kann zu einer reduzierten therapeutischen Wirkung von Lefamulin führen und ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
ETHINYLESTRADIOL ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL				
Ethinylestradiol*(EE) 35 µg einmal täglich (Inhibition von CYP3A4)	Nicht untersucht			Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.6).
ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV				
Efavirenz * 600 mg einmal täglich (Mäßige Induktion von CYP3A4)	Nicht untersucht Erwartet: ↓ Lefamulin			Die gleichzeitige Anwendung mäßiger CYP3A-Induktoren kann zu einer reduzierten therapeutischen Wirkung von Lefamulin führen und ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
BENZODIAZEPIN-BZ1-REZEPTOR-ANTAGONIST				
Zolpidem* 10 mg Einzeldosis (Inhibition von CYP3A4)	Nicht untersucht Erwartet: ↑ Zolpidem			Während der gleichzeitigen Anwendung mit Lefamulin auf Nebenwirkungen überwachen. Dosisanpassung von Zolpidem in Erwägung ziehen[#].
MAGENSÄUREBLOCKER/ANTAZIDA				

Arzneimittel nach therapeutischem Bereich/möglichem Wechselwirkungsmechanismus	Auswirkungen auf Arzneimittelspiegel	C_{max}	AUC	Klinische Anmerkungen
Omeprazol	Nicht untersucht Erwartet: ↔ Lefamulin			Keine Dosisanpassung erforderlich.
PFLANZLICHE ARZNEISTOFFE				
Johanniskraut (Starke Induktion von CYP3A4)	Nicht untersucht Erwartet: ↓ Lefamulin			Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A-Induktoren kann zu einer reduzierten therapeutischen Wirkung von Lefamulin führen und ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
HMG-COA-REDUKTASE-HEMMER				
Rosuvastatin 20 mg Einzeldosis Atorvastatin, Lovastatin, Pravastatin (Inhibition von CYP3A, BCRP, OATP1)	Nicht untersucht			Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
SEDATIVA				
Midazolam 2 mg Einzeldosis zum Einnehmen (Inhibition von CYP3A4)	— Midazolam	2,03 (1,84–2,23)	3,07 (2,75–3,43)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Lefamulin zum Einnehmen ist Vorsicht geboten. Dosisanpassung von Midazolam in Erwägung ziehen[#].

*Auf Grundlage von *In-vitro*-Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurde ein physiologisch basiertes pharmakokinetisches Modell entwickelt und für die Prognose verwendet.
[#]Siehe die jeweilige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Xenleta eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden Frauen, die orale Empfängnisverhütungsmittel einnehmen, sollten eine zusätzliche Barriere-Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Lefamulin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine erhöhte Inzidenz von Totgeburten gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).
Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die embryofetale Entwicklung vor (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Xenleta während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lefamulin bzw. seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen.
Die vorliegenden pharmakokinetischen Daten aus Tierversuchen haben gezeigt, dass Lefamulin bzw. seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen (siehe Abschnitt 5.3).
Ein Risiko für das neugeborene Kind bzw. den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.
Während der Behandlung mit Xenleta sollte das Stillen unterbrochen werden.

Fertilität

Die Auswirkungen von Lefamulin auf die Fertilität beim Menschen wurden nicht untersucht.
Bei Ratten führte Lefamulin zu keiner Beeinträchtigung der Fertilität oder der Reproduktionsleistung (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Xenleta hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Diarrhö (7 %), Übelkeit (4 %), Erbrechen (2 %), Erhöhung der Leberenzyme (2 %), Kopfschmerzen (1 %), Hypokaliämie (1 %) und Schlaflosigkeit (1 %).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts waren vorwiegend mit der oralen Formulierung von Lefamulin assoziiert und haben in < 1 % der Fälle zu einem Behandlungsabbruch geführt.

Die am häufigsten berichtete schwerwiegende Nebenwirkung ist Vorhofflimmern (< 1 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Auf Grundlage gepoolter Daten aus Phase-III-Studien sowohl für die intravenöse als auch für die orale Formulierung wurden die folgenden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Lefamulin ermittelt. Die Nebenwirkungen werden nach der Systemorganklasse und Häufigkeit klassifiziert. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3: Häufigkeit der Nebenwirkungen nach Systemorganklasse, basierend auf klinischen Studien

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		*Clostridioides-difficile*-Kolitis Candidose des Oropharynx Vulvovaginale Pilzinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie Thrombozytopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie	
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Angst

Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindelgefühl Somnolenz
Herzerkrankungen	Elektrokardiogramm QT verlängert	Vorhofflimmern Palpitationen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Schmerzen im Oropharynx
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö Übelkeit Erbrechen	Abdominalschmerz Oberbauchschmerz Obstipation Dyspepsie Epigastrische Beschwerden Gastritis Erosive Gastritis
Leber- und Gallenerkrankungen	Alaninaminotransferase erhöht* Aspartataminotransferase erhöht*	Alkalische Phosphatase erhöht Gamma-Glutamyltransferase erhöht
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnretention
Untersuchungen		Kreatinphosphokinase erhöht

*In Phase-III-Studien (gepoolte Daten für intravenöse und orale Formulierungen) traten nach Baseline Alaninaminotransferase-Werte > 3x und > 5x obere Normgrenze (Upper Limit of Normal, ULN) bei 5 % bzw. 2 % der mit Xenleta behandelten Patienten auf, verglichen mit 5 % bzw. 1 % der mit Moxifloxacin behandelten Patienten. Nach Baseline Aspartataminotransferase-Werte > 3x und > 5x ULN traten bei 4 % bzw. 1% der mit Xenleta behandelten Patienten auf, verglichen mit 2 % bzw. 1 % der mit Moxifloxacin behandelten Patienten. Die betroffenen Patienten waren asymptomatisch und wiesen reversible klinische Laborbefunde auf, wobei deren Höchstwerte in der Regel innerhalb der ersten Woche nach der Gabe von Xenleta erreicht wurden. Keiner der mit Xenleta behandelten Patienten erfüllte die Kriterien des „Hy's Law".

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die höchsten in klinischen Studien angewendeten Lefamulin-Einzeldosen betrugen 750 mg peroral bei gesunden Probanden; diese waren mit keinen schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert. Das QT-Intervall kann mit steigender Exposition gegenüber Lefamulin länger werden. Die Behandlung einer Lefamulin-Überdosierung sollte aus Beobachtung und allgemeinen unterstützenden Maßnahmen bestehen. Durch eine Hämodialyse wird Lefamulin nicht in signifikantem Maße aus dem systemischen Kreislauf entfernt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antibakterielle Mittel zur systemischen Anwendung, andere antibakterielle Mittel, ATC-Code: J01XX12.

Wirkmechanismus

Lefamulin ist ein antibakterielles Mittel aus der Gruppe der Pleuromutiline. Es hemmt die bakterielle Proteinsynthese, indem es mit den A- und P-Stellen des Peptidyltransferase-Zentrums (PTC) im zentral gelegenen Teil der Domäne V der 23S-rRNA der ribosomalen 50S-Untereinheit in Wechselwirkung tritt und somit die korrekte Positionierung der tRNA verhindert.

Resistenz

Eine Resistenz gegen Lefamulin bei normalerweise empfindlichen Arten kann auf Mechanismen zurückzuführen sein, die einen spezifischen Schutz oder eine spezifische Veränderung des ribosomalen Ziels durch ABC-F-Proteine wie *vga* (A, B, E), durch Cfr-Methyltransferase oder durch Mutationen der ribosomalen Proteine L3 oder L4 in Domäne V der 23S-rRNA umfassen.

Cfr (das Chloramphenicol-Florfenicol-Resistenzgen) vermittelt im Allgemeinen eine Kreuzresistenz mit Oxazolidoninen, Lincosamiden, Phenicolen und Streptograminen der Gruppe A. ABC-F-Proteine können eine Kreuzresistenz mit Lincosamiden und Streptograminen der Gruppe A vermitteln.

Organismen, die gegen andere antibakterielle Mittel der Gruppe der Pleuromutiline resistent sind, weisen im Allgemeinen eine Kreuzresistenz gegen Lefamulin auf.

Die Aktivität von Lefamulin wird nicht durch Mechanismen beeinträchtigt, die eine Kreuzresistenz gegen Betalaktame, Makrolide, Chinolone, Tetracycline, Folsäure-Antagonisten, Mupirocin und Glykopeptide vermitteln.

Eine inhärente Resistenz gegen Lefamulin kommt in *Enterobacterales* (z. B. *Klebsiella pneumoniae*) und nicht-fermentierenden gramnegativen aeroben Bakterien (z. B. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) vor.

Antibakterielle Aktivität in Kombination mit anderen antibakteriellen Mitteln

Im Rahmen von *In-vitro*-Studien wurde kein Antagonismus zwischen Lefamulin und Amikacin, Azithromycin, Aztreonam, Ceftriaxon, Levofloxacin, Linezolid, Meropenem, Penicillin, Tigecyclin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Vancomycin gezeigt.

Interpretationskriterien für Empfindlichkeitstestung

Die empfohlenen Interpretationskriterien für die vom EUCAST (Europäischer Ausschuss für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit) festgelegten Grenzwerte für die minimale Hemmkonzentration (MHK) lauten wie folgt:

Organismus	**Minimale Hemmkonzentrationen (mg/l)**	
	Empfindlich (≤ S)	**Resistent (> R)**
Streptococcus pneumoniae	0,5	0,5
Staphylococcus aureus	0,25	0,25

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die antimikrobielle Aktivität von Lefamulin gegen *S. pneumoniae* und *S. aureus* korrelierte am besten mit dem Verhältnis zwischen der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve des ungebundenen Arzneimittels über 24 Stunden und der minimalen Hemmkonzentration (Verhältnis 24-Stunden-AUC/MHK).

Klinische Wirksamkeit gegen bestimmte Krankheitserreger

Die Wirksamkeit gegen Krankheitserreger, die *in vitro* gegen Lefamulin empfindlich sind, wurde in klinischen Studien unter der jeweiligen Indikation nachgewiesen:

Ambulant erworbene Pneumonie

- Grampositive Bakterien:
  - *Streptococcus pneumoniae*
  - *Staphylococcus aureus*
- Gramnegative Bakterien:
  - *Haemophilus influenzae*
  - *Legionella pneumophila*
- Andere Bakterien:
  - *Mycoplasma pneumoniae*
  - *Chlamydophila pneumoniae*

Gegen die folgenden Krankheitserreger, die für die zugelassenen Indikationen relevant sind, wurde keine klinische Wirksamkeit nachgewiesen, wenngleich *In-vitro*-Studien nahelegen, dass sie gegen Lefamulin empfindlich wären, wenn keine erworbenen Resistenzmechanismen vorlägen:

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

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Xenleta eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in ambulant erworbener Pneumonie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Informationen aus klinischen Studien

In einer Post-hoc-Untergruppenanalyse aus zwei Phase-3-Studien an Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie waren die klinischen Heilungsraten bei einer Visite nach Behandlung bei Patienten mit einer positiven Sputumkultur, einer positiven Blutkultur oder einem positiven Urinantigentest für *S. pneumoniae* niedriger bei Patienten, die mit Lefamulin behandelt wurden im Vergleich zu den mit Moxifloxacin behandelten Patienten. Bei Beginn der intravenösen Behandlung lagen die Heilungsraten bei 28/36 [77,8 %; (95 % Konfidenzintervalle (CIs) 60,8 % bis 89,9 %)] für Lefamulin vs. 26/31 [83, 9%; (95 % CI 66,3 % bis 94,6 %)] für Moxifloxacin. Bei Beginn der Behandlung auf oralem Wege lagen die Heilungsraten bei 19/25 (76 %; 95 % CI 55,9 % bis 90,6 %) vs. 30/32 (93,8 %; 95 % CI 79,2 % bis 99,2 %).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach peroraler Anwendung der 600-mg-Tablettenformulierung mit sofortiger Wirkstofffreisetzung betrug die orale Bioverfügbarkeit von Lefamulin im Nüchternzustand 25,8 %. Die Exposition an Tag 1 ($AUC_{0\text{-}12h}$) war äquivalent mit der Exposition, die durch eine intravenöse Anwendung von 150 mg Lefamulin erreicht wurde.

Die gleichzeitige Gabe eines fett- und kalorienreichen Frühstücks mit einer peroralen Einzeldosis von 600 mg Lefamulin (Tablette mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) führte zu einer leicht reduzierten absoluten Bioverfügbarkeit (21,0 %).

Verteilung

Lefamulin weist eine mäßige bis starke Bindung an Plasmaproteine (saures Alpha-1-Glykoprotein > humanes Serumalbumin) auf zwar innerhalb eines Bereichs von 88 % bis 97 % bei einer Konzentration von 1 µg/ml, 83 %–94 % bei 3 µg/ml und 73 %–86 % bei 10 µg/ml (je nach verwendetem Assay), und zeigt eine sättigbare, nichtlineare Bindung zwischen 1 µg/ml und 10 µg/ml. Das Verteilungsvolumen im Steady-State (Vss) beträgt ca. 2,5 l/kg. Mittels Mikrodialyse wurde eine

schnelle Gewebeverteilung von Lefamulin in Haut und Weichgewebe nachgewiesen; mittels bronchoalveolärer Lavage wurde die schnelle Verteilung in die epitheliale Flüssigkeit (ELF) nachgewiesen.

Biotransformation

Im Plasma werden zwischen 24 % und 42 % des Lefamulins primär durch Phase-I-Reaktionen von CYP3A metabolisiert, wodurch in erster Linie hydroxylierte Metaboliten ohne antibakterielle Eigenschaften entstehen, und zwar insbesondere der Hauptmetabolit BC-8041 (2*R*-Hydroxy-lefamulin). BC-8041 ist der einzige Metabolit im Plasma, der nach peroraler Gabe > 10 % (13,6 % bis 17,3 %) des gesamten vom Arzneimittel stammenden Materials ausmachte, während nach intravenöser Gabe keiner der Metaboliten einen Anteil von 10 % (≤ 6,7 %) überschritt.

Elimination

Die Elimination erfolgte in mehreren Phasen, und die terminale Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2}$ lag nach peroraler oder intravenöser Einzelanwendung im Bereich von 9 bis 10 Stunden. Insgesamt wurde Lefamulin primär auf dem nichtrenalen Weg eliminiert. Zwischen 9,6 % und 14,1% einer intravenösen Lefamulin-Dosis wurden als unverändertes Arzneimittel mit dem Urin ausgeschieden. Die vollständige Körper-Clearance und die renale Clearance nach einer intravenösen Infusion von 150 mg betrug ca. 20 l/h bzw. 1,6 l/h.

Besondere Patientengruppen

Basierend auf Geschlecht, ethnischer Herkunft und Körpergewicht wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Lefamulin beobachtet.

Ältere Patienten
Bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie stieg die Exposition gegenüber Lefamulin mit zunehmendem Alter tendenziell an, mit einem Anstieg der AUC_{0-24} im *Steady-State* um ca. 50 % bei Patienten im Alter von ≥ 85 Jahren im Vergleich zu Patienten im Alter von < 65 Jahren.

Nierenfunktionsstörung
Es wurde eine Studie zum Vergleich der Pharmakokinetik von Lefamulin nach intravenöser Anwendung von 150 mg bei 8 Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und 7 gegenübergestellten gesunden Kontrollprobanden durchgeführt. Weitere 8 dialysepflichtige Patienten erhielten unmittelbar vor der Dialyse (aktive Dialyse) oder an einem Tag ohne Dialyse (Dialysepause) 150 mg Lefamulin intravenös. Die AUC, C_{max} und Clearance von Lefamulin und seinem Hauptmetaboliten waren zwischen den Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und den gegenübergestellten gesunden Probanden sowie dialysepflichtigen Patienten (ob unter aktiver Dialyse oder Dialysepause) vergleichbar. Lefamulin und sein Hauptmetabolit waren nicht dialysierbar. Die Elimination von Lefamulin wurde durch eine Nierenfunktionsstörung nicht beeinflusst.

Leberfunktionsstörung
Es wurde eine Studie zum Vergleich der Pharmakokinetik von Lefamulin nach intravenöser Anwendung von 150 mg bei 8 Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B), 8 Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) und 11 gegenübergestellten gesunden Kontrollprobanden durchgeführt. Zwischen Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung und gegenübergestellten gesunden Kontrollprobanden wurden keine klinisch bedeutsamen Veränderungen der Gesamt-AUC, -C_{max} und -Clearance von Lefamulin und seinem Hauptmetaboliten beobachtet. Die Elimination von Lefamulin über die Leber wurde durch eine Leberfunktionsstörung nicht bedeutsam beeinflusst. Die Plasmaproteinbindung nahm mit zunehmender Funktionsstörung ab.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Ratten sind keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität aufgetreten, denen ein Zusammenhang mit Lefamulin zugeschrieben wurde. Lefamulin und seine Metaboliten gehen in die Milch von laktierenden Ratten über. Die Höchstkonzentrationen der Radioaktivität im Plasma und in der Milch betrugen nach einer Einzeldosis von 30 mg/kg radioaktiv markiertem Lefamulin 3,29 µg-Äquivalente/g bzw. 10,7 µg-Äquivalente/g. Lefamulin und seine Metaboliten waren bei trächtigen Ratten plazentagängig. Im Plasma gesäugter Rattenjungen wurde in jeder der Gruppen mit mittlerer und hoher Dosis an Tag 4 nach der Geburt nur bei 1 von 3 Würfen behandelter Muttertiere eine Exposition gegenüber Lefamulin nachgewiesen. An Tag 20 nach der Geburt wurde kein Lefamulin/Metabolite im Plasma der Jungen quantifiziert.

Folgende Nebenwirkungen traten bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf und sind als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten:

In der embryofetalen Entwicklungsstudie an Ratten zur Anwendung von Lefamulin während der Organogenese (GD 6-17) gab es in der Kontrollgruppe sowie in der Gruppe mit niedriger, mittlerer und hoher Dosis 1, 0, 2 bzw. 1 Fötus/Feten mit Fehlbildungen. Unter anderem wurden bei den mittleren und hohen Dosen Fehlbildungen (Gaumenspalte, verkürzter Unterkiefer, Fehlbildungen von Wirbeln und Rippen und eine Zyste im Halsbereich) festgestellt, jedoch gilt der Zusammenhang mit der Behandlung als nicht eindeutig. Eine verminderte oder ausbleibende Verknöcherung in einer Reihe von Skelettelementen in allen Behandlungsgruppen weist möglicherweise bei allen untersuchten Dosen auf eine behandlungsbedingte Entwicklungsverzögerung hin.

In der embryofetalen Entwicklungsstudie an Kaninchen zur Anwendung von Lefamulin während der Organogenese (GD 6-18) wurde die Interpretation der Studie durch eine geringe Anzahl lebender Feten im Uterus in den Behandlungsgruppen eingeschränkt. Zusätzliche Befunde in der mit der hohen Dosis behandelten Gruppe waren unter anderem vermindertes Gewicht der Feten und verminderte oder ausbleibende Verknöcherung von Skelettelementen, was möglicherweise auf eine Entwicklungsverzögerung hinweist.

In einer Studie zur pränatalen und postnatalen Entwicklung an Ratten war der Lebendgeburtenindex der Jungen in der mit der hohen Dosis behandelten Gruppe reduziert (87,4 %). Mangels damit zusammenhängender Befunde bei derselben Dosisstufe in der embryofetalen Entwicklungsstudie an Ratten wurden Totgeburten als ein Effekt des späten Schwangerschaftsstadiums oder des Geburtsvorgangs eingestuft.

Anzeichen einer dosisabhängigen regenerativen Anämie in beiden Tierarten wiesen darauf hin, dass Lefamulin bei Konzentrationen, die höher sind als die Konzentration der klinisch angewendeten Infusionslösung, potenziell hämolytisch ist. Dieser Effekt war bei einer *In-vitro*-Untersuchung der Blutkompatibilität unter Verwendung von menschlichem Blut bei einer Konzentration von 0,6 mg/ml nicht ersichtlich.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mannitol (E421)
Povidon
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Croscarmellose-Natrium (E468)
Talkum
Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug

Poly(vinylalkohol) (E1203)
Titandioxid
Macrogol
Talkum
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)

Drucktinte

Schellack
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Propylenglckol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PCTFE/Aluminiumblister die 10 Filmtabletten beinhalten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Venipharm
4, Bureaux de la Colline
92210 Saint-Cloud
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1457/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 27. Juli 2020.
Datum der letzten Erneuerung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xenleta 150 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche mit 15 ml Konzentrat enthält Lefamulinacetat entsprechend 150 mg Lefamulin, das zu einer endgültigen Konzentration von 0,6 mg/ml zu verdünnen ist.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 1055 mg Natrium pro Dosis.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

Das Konzentrat ist eine farblose Lösung.
Das Lösungsmittel ist eine farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Xenleta wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP), wenn die Anwendung von antibakteriellen Mitteln, die allgemein für die anfängliche Behandlung der CAP empfohlen werden, nicht geeignet ist oder wenn die Behandlung mit diesen erfolglos war (siehe Abschnitt 5.1).

Es sollten offizielle Leitlinien für den adäquaten Einsatz von antibakteriellen Mitteln in Betracht gezogen werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Xenleta ist in Tabelle 1 beschrieben.
Patienten können durchgängig gemäß ihrem klinischen Zustand mit intravenösem Lefamulin behandelt werden. Patienten, die die Behandlung mittels intravenöser Anwendung beginnen, können bei klinischer Indikation auf die Tabletten zum Einnehmen (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) für Xenleta 600 mg Tabletten) umgestellt werden.

Tabelle 1: Dosierung von Xenleta

Dosierung	Behandlungsdauer
Nur intravenöses Lefamulin:	7 Tage

Dosierung	Behandlungsdauer
150 mg Xenleta alle 12 Stunden per intravenöser Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten durch direkte Infusion oder über ein eventuell bereits vorhandenes intravenöses Infusionsset vom Typ Y	
Intravenöses Lefamulin mit der Option zur Umstellung auf Lefamulin zum Einnehmen: 150 mg Xenleta alle 12 Stunden per intravenöser Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten mit der Option zur Umstellung auf 600 mg Xenleta Tablette per os alle 12 Stunden	Insgesamt 7 Tage Behandlung mittels intravenöser Anwendung oder Kombination aus intravenöser und oraler Anwendung

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung, einschließlich hämodialysepflichtiger Patienten, ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lefamulin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.
Xenleta wird mittels intravenöser Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten in einem Infusionsvolumen von 250 ml angewendet. Die empfohlene Infusionsrate sollte nicht überschritten werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegenüber einem anderen Wirkstoff aus der Gruppe der Pleuromutiline.

Gleichzeitige Anwendung mit mäßigen oder starken Induktoren von CYP3A (z. B. Efavirenz, Phenytoin, Rifampicin) (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Substraten (z. B. Antipsychotika, Erythromycin, trizyklische Antidepressiva), die das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, wie z. B. Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Procainamid) oder der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol) (siehe Abschnitt 4.5).

Bekannte QT-Verlängerung.

Störungen des Elektrolythaushalts, insbesondere unkorrigierte Hypokaliämie.

Klinisch relevante Bradykardie, instabile kongestive Herzinsuffizienz oder symptomatische ventrikuläre Arrhythmien in der Anamnese.

Gleichzeitige Anwendung mit empfindlichen CYP2C8-Substraten (z. B. Repaglinid) (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Klinische Erkrankungen im Zusammenhang mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls oder einer potenziellen Verlängerung des QTc-Intervalls

In nichtklinischen und klinischen Studien zu Lefamulin wurden Veränderungen der Elektrophysiologie des Herzens beobachtet. In klinischen Studien mit Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie betrug die mittlere Veränderung des QTcF-Werts an Tag 3 bis 4 gegenüber Baseline 11,4 Millisekunden. Erhöhungen des QTcF-Werts nach Baseline von > 30 Millisekunden und > 60 Millisekunden wurden bei 17,9 % bzw. 1,7 % der Patienten beobachtet und traten nach der intravenösen Gabe von Lefamulin häufiger auf als nach der peroralen Gabe.

Das Ausmaß der Verlängerung des QT-Intervalls nimmt möglicherweise mit höheren Lefamulin-Konzentrationen oder einer höheren Infusionsrate der intravenösen Formulierung zu. Die empfohlene Dosis und Infusionsrate sollten daher nicht überschritten werden.

Lefamulin sollte bei dialysepflichtigen Patienten mit Niereninsuffizienz vorsichtig angewendet werden, weil mit Niereninsuffizienz assoziierte Stoffwechselstörungen zu einer QT-Verlängerung führen können.

Lefamulin sollte bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Zirrhose vorsichtig angewendet werden, weil mit Leberinsuffizienz assoziierte Stoffwechselstörungen zu einer QT-Verlängerung führen können.

Clostridioides- (früher unter dem Namen *Clostridium* bekannt) *difficile*- assoziierte Diarrhö

C.-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD) wurde im Zusammenhang mit Lefamulin berichtet und kann hinsichtlich des Schweregrads von leichter Diarrhö bis hin zu tödlicher Kolitis reichen. CDAD muss bei allen Patienten, die während oder nach der Anwendung von Lefamulin mit Diarrhö vorstellig werden, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8). Eine sorgfältige Anamnese ist notwendig, da CDAD Berichten zufolge über zwei Monate nach der Anwendung antibakterieller Arzneimittel aufgetreten ist.

Wenn CDAD vermutet oder bestätigt wird, muss eine laufende Behandlung mit antibakteriellen Arzneimitteln, die nicht gegen *C. difficile* gerichtet sind, unter Umständen abgesetzt werden. Es sind geeignete unterstützende Maßnahmen zusammen mit der Anwendung einer spezifischen Behandlung gegen *Clostridioides difficile* in Erwägung zu ziehen.

Nicht empfindliche Mikroorganismen

Eine längere Anwendung kann zu einer Überbesiedelung mit nicht empfindlichen Organismen führen, was eine Behandlungsunterbrechung oder andere geeignete Maßnahmen erfordern kann.

Auswirkungen auf Lebertransaminasen

Während der Behandlung wird eine Überwachung der Lebertransaminasen (ALT, AST) empfohlen, insbesondere bei Patienten, deren Transaminasen bei Baseline erhöht sind (siehe Abschnitt 4.8).

Leberfunktionsstörung

Patienten mit mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) oder schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung weisen im Vergleich zu gesunden Personen oder Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) Leberfunktionsstörung eine verminderte Proteinbindung von Lefamulin auf. Die Behandlung sollte bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung aufgrund möglicher Nebenwirkungen im Zusammenhang mit höheren ungebundenen Konzentrationen von Lefamulin, einschließlich einer Verlängerung des QTcF-Intervalls, nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingeleitet werden. Patienten sind während der Behandlung engmaschig zu überwachen.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 1055 mg Natrium pro Dosis, entsprechend 52,75 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Aufnahme von 2 g Natrium für Erwachsene.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Lefamulin

Anwendung in Kombination mit mäßigen und starken CYP3A-/P-gp-Induktoren
Arzneimittel, die mäßige oder starke CYP3A-Induktoren sind (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*], Carbamazepin, Phenytoin, Bosentan, Efavirenz, Primidon), könnten die Plasmakonzentration von Lefamulin erheblich senken und möglicherweise zu einer reduzierten therapeutischen Wirkung von Lefamulin führen. Diese Arzneimittel dürfen nicht mit Lefamulin angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Mögliche Beeinflussung anderer Arzneimittel durch Lefamulin

Die gleichzeitige Anwendung von Lefamulin zusammen mit empfindlichen CYP2C8-Substraten, wie z. B. Repaglinid, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen. Die gleichzeitige Anwendung mit empfindlichen CYP2C8-Substraten ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und Tabelle 2).

In einer klinischen Arzneimittelwechselwirkungsstudie wurde keine klinisch relevante Wechselwirkung beobachtet, wenn Lefamulin zusammen mit dem P-gp-Substrat-Digoxin gegeben wurde. Klinische Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Lefamulin und Substraten anderer Transporter wurden nicht durchgeführt. *In-vitro*-Studien ergaben, dass Lefamulin als Hemmer von OATP1B1-, OATP1B3-, BCRP-, OCT2- und MATE1-Transportern wirkt. Daher ist bei der gleichzeitigen Gabe von Lefamulin und empfindlichen Substraten dieser Transporter Vorsicht geboten, insbesondere bei solchen Substraten mit geringer therapeutischer Breite.

In Tabelle 2 sind die Auswirkungen auf die Plasmakonzentrationen von Lefamulin und auf gleichzeitig angewendete Arzneimittel zusammengefasst, angegeben als Verhältnis der Kleinstquadratmittelwerte (90 %-Konfidenzintervall). Die Pfeilrichtung gibt die Richtung der Veränderung der Exposition (C_{max} und AUC) an, wobei ↑ eine Erhöhung von mehr als 25 % und ↓ eine Verringerung von mehr als 25 % angibt; ↔ weist darauf hin, dass keine Veränderung stattfindet (gleich oder weniger als 25 % Verringerung oder Erhöhung). Die nachstehende Tabelle ist nicht erschöpfend.

Tabelle 2: Wechselwirkungen und Dosisempfehlungen bei der Anwendung von intravenösem Xenleta mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach therapeutischem Bereich/möglichem Wechselwirkungsmechanismus	Auswirkungen auf Arzneimittelspiegel	C_{max}	AUC	Klinische Anmerkungen
ANTIDEPRESSIVA				
Fluvoxamin* 100 mg zweimal täglich (Leichte Inhibition von CYP3A)	Nicht untersucht Erwartet: ↔ Lefamulin			Eine Dosisanpassung für intravenöses Lefamulin ist nicht erforderlich.
ANTIDIABETIKA				
Metformin 1000 mg Einzeldosis (Inhibition von MATE, OCT1, OCT2)	Nicht untersucht			Es ist Vorsicht geboten. Die gleichzeitige Anwendung mit Lefamulin kann zu höheren Expositionen gegenüber Metformin führen. Die Patienten sollten überwacht werden.
Repaglinid* 0,25 mg Einzeldosis (Inhibition von CYP3A4, CYP2C8)	Nicht untersucht Erwartet: ↑ Repaglinid			Die gleichzeitige Anwendung mit Lefamulin kann zu höheren Expositionen gegenüber Repaglinid führen und ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
ANTIMYKOTIKA				
Ketoconazol 200 mg zweimal täglich (Starke Inhibition von CYP3A4)	↑ Lefamulin	1,06 (0,96–1,16)	1,26 (1,14–1,41)	Keine Dosisanpassung für intravenöses Lefamulin.
Fluconazol* 400 mg an Tag 1 + 200 mg einmal täglich (Mäßige Inhibition von CYP3A)	Nicht untersucht Erwartet: ↔ Lefamulin			Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
ANTIMYKOBAKTERIELLE MITTEL				
Rifampicin 600 mg einmal täglich (Starke Induktion von CYP3A)	↓ Lefamulin	0,92 (0,87–0,97)	0,73 (0,70–0,76)	Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A-Induktoren kann zu einer reduzierten therapeutischen Wirkung von

Arzneimittel nach therapeutischem Bereich/möglichem Wechselwirkungsmechanismus	Auswirkungen auf Arzneimittelspiegel	C_{max}	AUC	Klinische Anmerkungen
				Lefamulin führen und ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
ETHINYLESTRADIOL ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL				
Ethinylestradiol*(EE) 35 µg einmal täglich (Inhibition von CYP3A4)	Nicht untersucht Erwartet: ↔ EE			Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.6).
ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV				
Efavirenz * 600 mg einmal täglich (Mäßige Induktion von CYP3A4)	Nicht untersucht Erwartet: ↓ Lefamulin			Die gleichzeitige Anwendung mäßiger CYP3A-Induktoren kann zu einer reduzierten therapeutischen Wirkung von Lefamulin führen und ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
BENZODIAZEPIN-BZ1-REZEPTOR-ANTAGONIST				
Zolpidem* 10 mg Einzeldosis (Inhibition von CYP3A4)	Nicht untersucht Erwartet: ↔ Zolpidem			Keine Dosisanpassung erforderlich.
PFLANZLICHE ARZNEISTOFFE				
Johanniskraut (Starke Induktion von CYP3A4)	Nicht untersucht Erwartet: ↓ Lefamulin			Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A-Induktoren kann zu einer reduzierten therapeutischen Wirkung von Lefamulin führen und ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
HMG-COA-REDUKTASE-HEMMER				
Rosuvastatin 20 mg Einzeldosis Atorvastatin, Lovastatin, Provastatin (Inhibition von BCRP, OATP1)	Nicht untersucht			Bei der Anwendung ist Vorsicht geboten
SEDATIVA				

Arzneimittel nach therapeutischem Bereich/möglichem Wechselwirkungsmechanismus	Auswirkungen auf Arzneimittelspiegel	C_{max}	AUC	Klinische Anmerkungen
Midazolam 2 mg Einzeldosis zum Einnehmen (Inhibition von CYP3A4)	— Midazolam	1,03 (0,82–1,3)	1,17 (0,82–1,67)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit intravenösem Lefamulin ist keine Dosisanpassung erforderlich.

*Auf Grundlage von *In-vitro*-Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurde ein physiologisch basiertes pharmakokinetisches Modell entwickelt und für die Prognose verwendet.
#Siehe die jeweilige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Xenleta eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden Frauen, die orale Empfängnisverhütungsmittel einnehmen, sollten eine zusätzliche Barriere-Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Lefamulin bei Schwangeren vor.
Tierexperimentelle Studien haben eine erhöhte Inzidenz von Totgeburten gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).
Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die embryofetale Entwicklung vor (siehe Abschnitt 5.3).
Die Anwendung von Xenleta während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lefamulin bzw. seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen.
Die vorliegenden pharmakokinetischen Daten aus Tierversuchen haben gezeigt, dass Lefamulin bzw. seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen (siehe Abschnitt 5.3).
Ein Risiko für das neugeborene Kind bzw. den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.
Während der Behandlung mit Xenleta sollte das Stillen unterbrochen werden.

Fertilität

Die Auswirkungen von Lefamulin auf die Fertilität beim Menschen wurden nicht untersucht.
Bei Ratten führte Lefamulin zu keiner Beeinträchtigung der Fertilität oder der Reproduktionsleistung (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Xenleta hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Reaktionen an der Infusionsstelle (7 %), Diarrhö (7 %), Übelkeit (4 %), Erbrechen (2 %), Erhöhung der Leberenzyme (2 %), Kopfschmerzen (1 %), Hypokaliämie (1 %) und Schlaflosigkeit (1 %).

Reaktionen an der Infusionsstelle beziehen sich auf die intravenöse Anwendung und haben in < 1 % der Fälle zu einem Behandlungsabbruch geführt. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts waren vorwiegend mit der oralen Formulierung von Lefamulin assoziiert und haben in < 1 % der Fälle zu einem Behandlungsabbruch geführt.

Die am häufigsten berichtete schwerwiegende Nebenwirkung ist Vorhofflimmern (< 1 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Auf Grundlage gepoolter Daten aus Phase-III-Studien sowohl für die intravenöse als auch für die orale Formulierung wurden die folgenden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Lefamulin ermittelt. Die Nebenwirkungen werden nach der Systemorganklasse und Häufigkeit klassifiziert. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3: Häufigkeit der Nebenwirkungen nach Systemorganklasse, basierend auf klinischen Studien

Systemorganklasse	**Häufig**	**Gelegentlich**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		*Clostridioides-difficile*-Kolitis Candidose des Oropharynx Vulvovaginale Pilzinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie Thrombozytopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie	
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Angst
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindelgefühl Somnolenz
Herzerkrankungen	Elektrokardiogramm QT verlängert	Vorhofflimmern Palpitationen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Schmerzen im Oropharynx
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö Übelkeit Erbrechen	Abdominalschmerz Oberbauchschmerz Obstipation Dyspepsie Epigastrische Beschwerden Gastritis Erosive Gastritis
Leber- und Gallenerkrankungen	Alaninaminotransferase erhöht* Aspartataminotransferase erhöht*	Alkalische Phosphatase erhöht Gamma-Glutamyltransferase erhöht
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnretention
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Infusionsstelle Phlebitis an der Infusionsstelle Erythem an der Infusionsstelle	Blauer Fleck an der Infusionsstelle Kältegefühl an der Infusionsstelle
Untersuchungen		Kreatinphosphokinase erhöht

*In Phase-III-Studien (gepoolte Daten für intravenöse und orale Formulierungen) traten nach Baseline Alaninaminotransferase-Werte > 3x und > 5x obere Normgrenze (Upper Limit of Normal, ULN) bei 5 % bzw. 2 % der mit Xenleta behandelten Patienten auf, verglichen mit 5 % bzw. 1 % der mit Moxifloxacin behandelten Patienten. Nach Baseline Aspartataminotransferase-Werte > 3x und > 5x ULN traten bei 4 % bzw. 1% der mit Xenleta behandelten Patienten auf, verglichen mit 2 % bzw. 1 % der mit Moxifloxacin behandelten Patienten. Die betroffenen Patienten waren asymptomatisch und wiesen reversible klinische Laborbefunde auf, wobei deren Höchstwerte in der Regel innerhalb der ersten Woche nach der Gabe von Xenleta erreicht wurden. Keiner der mit Xenleta behandelten Patienten erfüllte die Kriterien des „Hy's Law".

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die höchsten in klinischen Studien angewendeten Lefamulin-Einzeldosen betrugen 400 mg intravenös bei gesunden Probanden; diese waren mit keinen schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert. Das QT-Intervall kann mit steigender Exposition gegenüber Lefamulin länger werden. Die Behandlung einer Lefamulin-Überdosierung sollte aus Beobachtung und allgemeinen unterstützenden Maßnahmen bestehen. Durch eine Hämodialyse wird Lefamulin nicht in signifikantem Maße aus dem systemischen Kreislauf entfernt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antibakterielle Mittel zur systemischen Anwendung, andere antibakterielle Mittel, ATC-Code: J01XX12

Wirkmechanismus

Lefamulin ist ein antibakterielles Mittel aus der Gruppe der Pleuromutiline. Es hemmt die bakterielle Proteinsynthese, indem es mit den A- und P-Stellen des Peptidyltransferase-Zentrums (PTC) im zentral gelegenen Teil der Domäne V der 23S-rRNA der ribosomalen 50S-Untereinheit in Wechselwirkung tritt und somit die korrekte Positionierung der tRNA verhindert.

Resistenz

Eine Resistenz gegen Lefamulin bei normalerweise empfindlichen Arten kann auf Mechanismen zurückzuführen sein, die einen spezifischen Schutz oder eine spezifische Veränderung des ribosomalen Ziels durch ABC-F-Proteine wie *vga* (A, B, E), durch Cfr-Methyltransferase oder durch Mutationen der ribosomalen Proteine L3 oder L4 in Domäne V der 23S-rRNA umfassen.

Cfr (das Chloramphenicol-Florfenicol-Resistenzgen) vermittelt im Allgemeinen eine Kreuzresistenz mit Oxazolidoninen, Lincosamiden, Phenicolen und Streptograminen der Gruppe A. ABC-F-Proteine können eine Kreuzresistenz mit Lincosamiden und Streptograminen der Gruppe A vermitteln.

Organismen, die gegen andere antibakterielle Mittel der Gruppe der Pleuromutiline resistent sind, weisen im Allgemeinen eine Kreuzresistenz gegen Lefamulin auf.

Die Aktivität von Lefamulin wird nicht durch Mechanismen beeinträchtigt, die eine Kreuzresistenz gegen Betalaktame, Makrolide, Chinolone, Tetracycline, Folsäure-Antagonisten, Mupirocin und Glykopeptide vermitteln.

Eine inhärente Resistenz gegen Lefamulin kommt in *Enterobacterales* (z. B. *Klebsiella pneumoniae*) und nicht-fermentierenden gramnegativen aeroben Bakterien (z. B. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) vor.

Antibakterielle Aktivität in Kombination mit anderen antibakteriellen Mitteln

Im Rahmen von *In-vitro*-Studien wurde kein Antagonismus zwischen Lefamulin und Amikacin, Azithromycin, Aztreonam, Ceftriaxon, Levofloxacin, Linezolid, Meropenem, Penicillin, Tigecyclin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Vancomycin gezeigt.

Interpretationskriterien für Empfindlichkeitstestung

Die empfohlenen Interpretationskriterien für die vom EUCAST (Europäischer Ausschuss für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit) festgelegten Grenzwerte für die minimale Hemmkonzentration (MHK) lauten wie folgt:

Organismus	**Minimale Hemmkonzentrationen (mg/l)**	
	Empfindlich (≤ S)	**Resistent (> R)**
Streptococcus pneumoniae	0,5	0,5
Staphylococcus aureus	0,25	0,25

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die antimikrobielle Aktivität von Lefamulin gegen *S. pneumoniae* und *S. aureus* korrelierte am besten mit dem Verhältnis zwischen der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve des ungebundenen Arzneimittels über 24 Stunden und der minimalen Hemmkonzentration (Verhältnis 24-Stunden-AUC/MHK).

Klinische Wirksamkeit gegen bestimmte Krankheitserreger

Die Wirksamkeit gegen Krankheitserreger, die *in vitro* gegen Lefamulin empfindlich sind, wurde in klinischen Studien unter der jeweiligen Indikation nachgewiesen:

Ambulant erworbene Pneumonie

- Grampositive Bakterien:
  - *Streptococcus pneumoniae*
  - *Staphylococcus aureus*
- Gramnegative Bakterien:
  - *Haemophilus influenzae*
  - *Legionella pneumophila*
- Andere Bakterien:
  - *Mycoplasma pneumoniae*
  - *Chlamydophila pneumoniae*

Gegen die folgenden Krankheitserreger, die für die zugelassenen Indikationen relevant sind, wurde keine klinische Wirksamkeit nachgewiesen, wenngleich *In-vitro*-Studien nahelegen, dass sie gegen Lefamulin empfindlich wären, wenn keine erworbenen Resistenzmechanismen vorlägen:

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

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Xenleta eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in ambulant erworbener Pneumonie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Informationen aus klinischen Studien

In einer Post-hoc-Untergruppenanalyse aus zwei Phase-3-Studien an Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie waren die klinischen Heilungsraten bei einer Visite nach Behandlung bei Patienten mit einer positiven Sputumkultur, einer positiven Blutkultur oder einem positiven Urinantigentest für *S. pneumoniae* niedriger bei Patienten, die mit Lefamulin behandelt wurden im Vergleich zu den mit Moxifloxacin behandelten Patienten. Bei Beginn der intravenösen Behandlung lagen die Heilungsraten bei 28/36 [77,8 %; (95 % Konfidenzintervalle (CIs) 60,8 % bis 89,9 %)] für Lefamulin vs. 26/31 [83,9 %; (95 % CI 66,3 % bis 94,6 %)] für Moxifloxacin. Bei Beginn der Behandlung auf oralem Wege lagen die Heilungsraten bei 19/25 (76 %; 95 % CI 55,9 % bis 90,6 %) vs. 30/32 (93,8 %; 95 % CI 79,2 % bis 99,2 %).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach peroraler Anwendung der 600-mg-Tablettenformulierung mit sofortiger Wirkstofffreisetzung betrug die orale Bioverfügbarkeit von Lefamulin im Nüchternzustand 25,8 %. Die Exposition an Tag 1 ($AUC_{0\text{-}12h}$) war äquivalent mit der Exposition, die durch eine intravenöse Anwendung von 150 mg Lefamulin erreicht wurde.

Die gleichzeitige Gabe eines fett- und kalorienreichen Frühstücks mit einer peroralen Einzeldosis von 600 mg Lefamulin (Tablette mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) führte zu einer leicht reduzierten absoluten Bioverfügbarkeit (21,0 %).

Verteilung

Lefamulin weist eine mäßige bis starke Bindung an Plasmaproteine (saures Alpha-1-Glykoprotein > humanes Serumalbumin) auf innerhalb eines Bereichs von 88 % bis 97 % bei einer Konzentration von 1 µg/ml, 83 %–94 % bei 3 µg/ml, und 73 %–86 % bei 10 µg/ml (je nach verwendetem Assay), und zeigt eine sättigbare, nichtlineare Bindung. Das Verteilungsvolumen im Steady-State (Vss) beträgt ca. 2,5 l/kg. Mittels Mikrodialyse wurde eine schnelle Gewebeverteilung von Lefamulin in Haut und Weichgewebe nachgewiesen; mittels bronchoalveolärer Lavage wurde die schnelle Verteilung in die epitheliale Flüssigkeit (ELF) nachgewiesen.

Biotransformation

Im Plasma werden zwischen 24 % und 42 % des Lefamulins primär durch Phase-I-Reaktionen von CYP3A metabolisiert, wodurch in erster Linie hydroxylierte Metaboliten ohne antibakterielle Eigenschaften entstehen, und zwar insbesondere der Hauptmetabolit BC-8041 (2*R*-Hydroxy-lefamulin). BC-8041 ist der einzige Metabolit im Plasma, der nach peroraler Gabe > 10 % (13,6 % bis 17,3 %) des gesamten vom Arzneimittel stammenden Materials ausmachte, während nach intravenöser Gabe keiner der Metaboliten einen Anteil von 10 % (≤ 6,7 %) überschritt.

Elimination

Die Elimination erfolgte in mehreren Phasen, und die terminale Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2}$ lag nach peroraler oder intravenöser Einzelanwendung im Bereich von 9 bis 10 Stunden. Insgesamt wurde Lefamulin primär auf dem nicht-renalen Weg eliminiert. Zwischen 9,6 % und 14,1% einer

intravenösen Lefamulin-Dosis wurden als unverändertes Arzneimittel mit dem Urin ausgeschieden. Die vollständige Körper-Clearance und die renale Clearance nach einer intravenösen Infusion von 150 mg betrug ca. 20 l/h bzw. 1,6 l/h.

Besondere Patientengruppen

Basierend auf Geschlecht, ethnischer Herkunft oder Körpergewicht wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Lefamulin beobachtet.

Ältere Patienten
Bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie stieg die Exposition gegenüber Lefamulin mit zunehmendem Alter tendenziell an, mit einem Anstieg der AUC_{0-24} im Steady-State um ca. 50 % bei Patienten im Alter von ≥ 85 Jahren im Vergleich zu Patienten im Alter von < 65 Jahren.

Nierenfunktionsstörung
Es wurde eine Studie zum Vergleich der Pharmakokinetik von Lefamulin nach intravenöser Anwendung von 150 mg bei 8 Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und 7 gegenübergestellten gesunden Kontrollprobanden durchgeführt. Weitere 8 dialysepflichtige Patienten erhielten unmittelbar vor der Dialyse (aktive Dialyse) oder an einem Tag ohne Dialyse (Dialysepause) 150 mg Lefamulin intravenös. Die AUC, C_{max} und Clearance von Lefamulin und seinem Hauptmetaboliten waren zwischen den Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und den gegenübergestellten gesunden Probanden sowie dialysepflichtigen Patienten (ob unter aktiver Dialyse oder Dialysepause) vergleichbar. Lefamulin und sein Hauptmetabolit waren nicht dialysierbar. Die Elimination von Lefamulin wurde durch eine Nierenfunktionsstörung nicht beeinflusst.

Leberfunktionsstörung
Es wurde eine Studie zum Vergleich der Pharmakokinetik von Lefamulin nach intravenöser Anwendung von 150 mg bei 8 Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B), 8 Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) und 11 gegenübergestellten gesunden Kontrollprobanden durchgeführt. Zwischen Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung und gegenübergestellten gesunden Kontrollprobanden wurden keine klinisch bedeutsamen Veränderungen der Gesamt-AUC, -C_{max} und -Clearance von Lefamulin und seinem Hauptmetaboliten beobachtet. Die Elimination von Lefamulin über die Leber wurde durch eine Leberfunktionsstörung nicht bedeutsam beeinflusst. Die Plasmaproteinbindung nahm mit zunehmender Funktionsstörung ab.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Ratten sind keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität aufgetreten, denen ein Zusammenhang mit Lefamulin zugeschrieben wurde. Lefamulin und seine Metaboliten gehen in die Milch von laktierenden Ratten über. Die Höchstkonzentrationen der Radioaktivität im Plasma und in der Milch betrugen nach einer Einzeldosis von 30 mg/kg radioaktiv markiertem Lefamulin 3,29 µg-Äquivalente/g bzw. 10,7 µg-Äquivalente/g. Lefamulin und seine Metaboliten waren bei trächtigen Ratten plazentagängig. Im Plasma gesäugter Rattenjungen wurde in jeder der Gruppen mit mittlerer und hoher Dosis an Tag 4 nach der Geburt nur bei 1 von 3 Würfen behandelter Muttertiere eine Exposition gegenüber Lefamulin nachgewiesen. An Tag 20 nach der Geburt wurden keine Testelemente im Plasma der Jungen quantifiziert.

Folgende Nebenwirkungen traten bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf und sind als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten:

In der embryofetalen Entwicklungsstudie an Ratten zur Anwendung von Lefamulin während der Organogenese (GD 6-17) gab es in der Kontrollgruppe sowie in der Gruppe mit niedriger, mittlerer und hoher Dosis 1, 0, 2 bzw. 1 Fötus/Feten mit Fehlbildungen. Unter anderem wurden bei den

mittleren und hohen Dosen Fehlbildungen (Gaumenspalte, verkürzter Unterkiefer, Fehlbildungen von Wirbeln und Rippen und eine Zysteim Halsbereich) festgestellt, jedoch gilt der Zusammenhang mit der Behandlung als nicht eindeutig. Eine verminderte oder ausbleibende Verknöcherung in einer Reihe von Skelettelementen in allen Behandlungsgruppen weist möglicherweise bei allen untersuchten Dosen auf eine behandlungsbedingte Entwicklungsverzögerung hin.

In der embryofetalen Entwicklungsstudie an Kaninchen zur Anwendung von Lefamulin während der Organogenese (GD 6-18) wurde die Interpretation der Studie durch eine geringe Anzahl lebender Feten im Uterus in den Behandlungsgruppen eingeschränkt. Zusätzliche Befunde in der mit der hohen Dosis behandelten Gruppe waren unter anderem vermindertes Gewicht der Feten und verminderte oder ausbleibende Verknöcherung von Skelettelementen, was möglicherweise auf eine Entwicklungsverzögerung hinweist.

In einer Studie zur pränatalen und postnatalen Entwicklung an Ratten war der Lebendgeburtenindex der Jungen in der mit der hohen Dosis behandelten Gruppe reduziert (87,4 %). Mangels damit zusammenhängender Befunde bei derselben Dosisstufe in der embryofetalen Entwicklungsstudie an Ratten wurden Totgeburten als ein Effekt des späten Schwangerschaftsstadiums oder des Geburtsvorgangs eingestuft.

Anzeichen einer dosisabhängigen regenerativen Anämie in beiden Tierarten wiesen darauf hin, dass Lefamulin bei Konzentrationen, die zehnmal höher sind als die Konzentration der klinisch angewendeten Infusionslösung, potenziell hämolytisch ist. Dieser Effekt war bei einer *In-vitro*-Untersuchung der Blutkompatibilität unter Verwendung von menschlichem Blut bei einer Konzentration von 0,6 mg/ml nicht ersichtlich.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Konzentrat

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

Lösungsmittel

Citronensäure
Natriumcitrat
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

Nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Haltbarkeit der verdünnten Lösung nach Anbruch wurde bei Raumtemperatur für 24 Stunden und bei 2–8 °C für 48 Stunden nachgewiesen. Vom mikrobiologischen Gesichtspunkt aus sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbrauchfristen und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Verabreichung in der Verantwortung des Anwenders; sie

betragen in der Regel nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C, es sei denn, die Verdünnung ist unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Konzentrat

Im Kühlschrank aufbewahren (2 °C bis 8 °C). Nicht einfrieren.

Lösungsmittel

Unter 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Konzentrat
Durchstechflasche aus Glas mit Chlorbutyl-Kautschuk-Stopfen und Aluminiumversiegelung mit Kunststoff-Flip-Off-Kappe.

Lösungsmittel
Polypropylen-Infusionsbeutel

Packungsgröße
Eine Packung enthält: 2 Durchstechflaschen mit je 15 ml Konzentrat und:
2 Beutel mit je 250 ml Lösungsmittel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

Jede Durchstechflasche und jeder Infusionsbeutel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.
Für die Herstellung und Anwendung der Lösung sind standardmäßige aseptische Verfahren anzuwenden.

Anweisungen für die Verdünnung und Infusion

Xenleta-Konzentrat muss in den Lösungsmittelbeutel, der 250 ml Lösung von mit 10 mM Citrat gepuffertem Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung enthält, gegeben, mit dieser Lösung vermischt und per Infusion angewendet werden.

1. Unter aseptischen Bedingungen 15 ml Xenleta aus der Konzentrat-Durchstechflasche aufziehen.
2. Konzentrat in den Lösungsmittelbeutel, der 250 ml Lösung von mit 10 mM Citrat gepuffertem Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung enthält, überführen.
3. Nicht verwendete Mengen aus der Konzentrat-Durchstechflasche entsorgen. Die Konzentrat-Durchstechflasche und der Beutel mit Lösungsmittellösung sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.
4. Die verdünnte Lösung sollte klar und farblos sein. Parenteral angewendete Arzneimittel sind vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung zu untersuchen, sofern die Beschaffenheit von Lösung und Behältnis dies zulassen.
5. Die intravenöse Infusion mittels direkter Infusion oder über ein möglicherweise bereits vorhandenes Infusionsbesteck für die intravenöse Infusion mit Y-Teil über einen Zeitraum von 60 Minuten anwenden. Intravenöse Schnellinfusion oder Bolusinfusion vermeiden.
6. Nur mittels intravenöser Infusion anwenden.

Die Verträglichkeit von rekonstituiertem Xenleta mit intravenösen Arzneimitteln, Zusatzstoffen oder anderen Substanzen als mit 10 mM Citrat gepufferte Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung und Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung ist nicht erwiesen. Wenn ein und derselbe intravenöse Zugang zur Anwendung anderer Arzneimittel zusätzlich zu Xenleta angewendet wird, ist der Zugang vor und nach jeder Anwendung von Xenleta mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung zu spülen.

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Venipharm
4, Bureaux de la Colline
92210 Saint-Cloud
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1457/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 27. Juli 2020.
Datum der letzten Erneuerung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xenleta 600 mg Filmtabletten
Lefamulin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Lefamulinacetat entsprechend 600 mg Lefamulin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Venipharm
4, Bureaux de la Colline
92210 Saint-Cloud
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1457/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Xenleta

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERFOLIE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xenleta 600 mg Filmtabletten
Lefamulin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Venipharm

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DES KITS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xenleta 150 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung
Lefamulin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche mit Konzentrat enthält Lefamulinacetat entsprechend 150 mg Lefamulin

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Konzentrat:
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

Lösungsmittelbeutel:
Natriumchlorid
Natriumcitrat
Citronensäure
Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

2 Durchstechflaschen mit Lefamulin-Konzentrat
2 Lösungsmittelbeutel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung nach Verdünnung.
Nur zum einmaligen Gebrauch.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Venipharm
4, Bureaux de la Colline
92210 Saint-Cloud
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1457/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

[Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.]

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xenleta 150 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Lefamulin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält Lefamulinacetat entsprechend 150 mg Lefamulin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung nach Verdünnung.
Nur zur einmaligen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Venipharm
4, Bureaux de la Colline
92210 Saint-Cloud
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1457/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Karton mit i.v. Lösungsmittel für die Verdünnung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lösungsmittel für Xenleta
Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

2. WIRKSTOFF(E)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, Natriumcitrat und Citronensäure in Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung
2 Beutel zu je 250 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung.
Zur einmaligen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Unter 25 °C lagern.
Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Venipharm
4, Bureaux de la Colline
92210 Saint-Cloud
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1457/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

KONZENTRAT-DURCHSTECHFLASCHE (15 ml)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xenleta 150 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Lefamulin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält Lefamulinacetat entsprechend 150 mg Lefamulin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natriumchlorid und Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat für
Infusionslösung

15 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung nach Verdünnung.
Zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

, Venipharm
4, Bureaux de la Colline

92210 Saint-Cloud, Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1457/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

Etikett für Infusionsbeutel mit Lösungsmittel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lösungsmittel für Xenleta
i.v.

2. WIRKSTOFF(E)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Jeder Beutel enthält: Natriumchlorid, Natriumcitrat und Citronensäure in Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

250 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intravenösen Anwendung.

Einmaliger Gebrauch.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Unter 25 °C lagern.
Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

, Venipharm
4, Bureaux de la Colline
92210 Saint-Cloud, Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1457/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Xenleta 600 mg Filmtabletten
Lefamulin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Xenleta und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xenleta beachten?
3. Wie ist Xenleta einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xenleta aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Xenleta und wofür wird es angewendet?

Xenleta ist ein Antibiotikum, das den Wirkstoff Lefamulin enthält. Es gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als „Pleuromutiline“ bezeichnet werden.

Lefamulin wirkt, indem es bestimmte Bakterien, die Infektionen verursachen, abtötet.

Xenleta wird zur Behandlung von Erwachsenen mit bakteriellen Infektionen der Lunge, auch als Pneumonie bezeichnet, angewendet, wenn andere Behandlungen gegen Pneumonie nicht als geeignet erachtet werden.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Xenleta beachten?

Xenleta darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie **allergisch gegen Lefamulin** oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie **allergisch gegen andere Arzneimittel** aus der Gruppe der Pleuromutiline sind
- wenn Sie **bestimmte Arzneimittel einnehmen**, die möglicherweise zu Wechselwirkungen mit Xenleta führen. Der Grund hierfür ist, dass manche Arzneimittel bei gleichzeitiger Gabe von Xenleta möglicherweise nicht mehr wirken oder zu Nebenwirkungen führen. Beispiele finden Sie unten unter **Einnahme von Xenleta zusammen mit anderen Arzneimitteln**.
- wenn Sie **Medikamente einnehmen**, die eine Veränderung der elektrischen, mittels EKG festgestellten Aktivität des Herzens verursachen können (siehe unten unter **Einnahme von Xenleta zusammen mit anderen Arzneimitteln).** Der Grund hierfür ist, dass Lefamulin einen Zustand verursachen kann, der als „Verlängerung des QT-Intervalls“ bezeichnet wird, also eine abnormale elektrische Aktivität, die den Herzrhythmus beeinflusst.

- wenn der **Salzhaushalt im Blut gestört ist** (insbesondere bei niedrigen Kaliumspiegeln im Blut)
- wenn Sie einen **unregelmäßigen Herzrhythmus oder einen anormalen EKG-Befund, eine sogenannte QT-Verlängerung**, haben oder hatten;
- wenn Sie einen **sehr langsamen Herzschlag** haben (Bradykardie)
- wenn Ihr **Herz nicht gut genug arbeitet** (Herzversagen)

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Ihnen Xenleta gegeben wird,
- wenn Sie an **Nierenversagen** leiden und dialysepflichtig sind
- wenn Sie an Zirrhose (**schwere Lebererkrankung**) leiden

Wenn einer der oben genannten Umstände auf Sie zutrifft oder Sie nicht sicher sind, sprechen Sie vor der Einnahme von Xenleta mit Ihrem Arzt

Wenn bei Ihnen schwerer Durchfall auftritt, während oder nachdem Sie Xenleta-Tabletten einnehmen oder eingenommen haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, weil Sie unter Umständen Ihr Arzneimittel absetzen oder ein weiteres Arzneimittel zur Behandlung des Durchfalls einnehmen müssen. Antibiotika können zu einer Überbesiedelung Ihres Darms mit bestimmten Bakterien führen, die den Darm schädigen und starken Durchfall verursachen können.

Wenn sich Ihre Haut gelb färbt (Gelbsucht [Ikterus]) oder der weiße Teil Ihrer Augen gelb wird (skleraler Ikterus), sprechen Sie mit Ihrem Arzt, weil Sie möglicherweise die Einnahme von Xenleta oder anderer Arzneimittel abbrechen müssen.

Andere Infektionen
Es besteht eine geringe Wahrscheinlichkeit, dass bei Ihnen während oder nach der Behandlung mit Xenleta eine andere Infektion auftritt, die von einem anderen Bakterium verursacht wird. Ihr Arzt wird Sie engmaschig auf neue Infektionen aufmerksam beobachten und Ihnen erforderlichenfalls eine andere Behandlung verabreichen.

Kinder und Jugendliche
Xenleta wird zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter einem Alter von 18 Jahren **nicht empfohlen.**

Einnahme von Xenleta zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, da einige von ihnen Xenleta beeinflussen oder von Xenleta beeinflusst werden könnten. Die nachstehende Liste enthält nur einige Beispiele von Arzneimitteln, die während der Einnahme von Lefamulin vermieden werden sollten oder bei denen Vorsicht geboten ist. Ihr Arzt wird Sie beraten, ob die Einnahme von Lefamulin für Sie geeignet ist.

Sie dürfen keines der folgenden Arzneimittel zusammen mit Lefamulin einnehmen:
- Carbamazepin, Phenytoin, Primidon (zur Behandlung von Epilepsie);
- Efavirenz, Ritonavir- (zur Behandlung von HIV)
- Johanniskraut, ein pflanzliches Präparat (zur Behandlung von Depressionen oder Niedergeschlagenheit)
- Bosentan, Diltiazem, Amiodaron, Sotalol, Chinidin, Procainamid (zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck oder Herzrhythmusstörungen)
- Rifampicin, Clarithromycin, Erythromycin (Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen)
- Fluconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol (zur Behandlung von Pilzinfektionen)
- Ketoconazol (zur Behandlung von Morbus Cushing)
- Repaglinid (zur Behandlung von Diabetes)
- Nefazodon, Amitryptyllin oder Pimozid (zur Behandlung von Depressionen oder anderen psychischen Erkrankungen)

Ihr Arzt muss möglicherweise die Dosis einiger Arzneimittel anpassen, während Sie Lefamulin einnehmen. Hierzu zählen u. a. die folgenden Arzneimittel:

- Alprazolam, Midazolam, Triazolam oder andere Arzneimittel, die als Benzodiazepine (zur Behandlung von Angstzuständen) bezeichnet werden
- Alfentanil (ein Opioid gegen Schmerzen)
- Vardenafil (zur Behandlung von erektiler Dysfunktion)
- Ibrutinib (für bestimmte Arten von Krebs)
- Lovastatin, Rusovastatin oder Simvastatin (zur Senkung des Cholesterinspiegels)

* Metformin (bei Diabetes)
* Zolpidem (zur Behandlung von Schlaflosigkeit)
* Ethinylestradiol (in Verhütungsmitteln)
* Verapamil (gegen Bluthochdruck)

Einnahme von Xenleta zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken
Xenleta sollte auf leeren Magen mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Der Grund hierfür ist, dass Lebensmittel und einige Getränke die Wirkweise von Arzneimitteln beeinflussen können.

Während der Behandlung mit Xenleta dürfen Sie keine Grapefruits essen bzw. keinen Grapefruitsaft trinken, da dadurch eine Wechselwirkung mit Xenleta und verstärkt Nebenwirkungen auftreten könnten.

Schwangerschaft und Stillzeit
Nehmen Sie Xenleta nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder stillen. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Die Einnahme von Xenleta hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Xenleta enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Xenleta einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt eine 600-mg-Xenleta-Tablette alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 5 Tagen. Die Tabletten sollten im Ganzen mit Wasser geschluckt werden.

Xenleta-Tabletten können auch nach Beginn der Behandlung mit Xenleta-Infusionslösungeingenommen werden. Die Anzahl der Tage, an denen Sie dann Xenleta-Tabletten einnehmen müssen, hängt davon ab, wie viele Tage Sie die Infusion erhalten haben.

Ihr Arzt teilt Ihnen mit, wie lange Sie Xenleta einnehmen sollten. Es ist wichtig, dass Sie den Behandlungsplan abschließen.

Wenn Sie eine größere Menge von Xenleta eingenommen haben, als Sie sollten
Wenn Sie versehentlich zu viele Tabletten einnehmen, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Einnahme von Xenleta vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Setzen Sie Ihren Behandlungsverlauf mit der nächsten geplanten Dosis fort.

Wenn Sie die Einnahme von Xenleta abbrechen
Nehmen Sie alle von Ihrem Arzt gemäß dem Behandlungsplan verschriebenen Tabletten ein, und zwar auch dann, wenn Sie sich vor Einnahme der letzten Tablette besser fühlen. Wenn Sie die Einnahme der Tabletten zu früh abbrechen, kann die Infektion wiederkehren oder Ihre Erkrankung kann sich verschlechtern.

Einige Bakterien können zurückbleiben und eine Antibiotikaresistenz entwickeln, wenn Sie den Behandlungsplan nicht abschließen oder Ihre Tabletten nicht zum richtigen Zeitpunkt einnehmen. Dies kann dazu führen, dass die Infektion erneut auftritt oder das Antibiotikum bei erneutem Auftreten der Infektion nicht wirkt.

Wenn bei Ihnen eine Nebenwirkung auftritt, die Ihnen Sorgen bereitet, informieren Sie unverzüglich einen Arzt, um sich vor Einnahme der nächsten Dosis beraten zu lassen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen
- niedrige Kaliumspiegel im Blut (Hypokaliämie), was zu Muskelschwäche, Zucken oder Herzrhythmusstörungen führen kann
- Schlafstörungen (Insomnie)
- Kopfschmerzen
- Veränderung des Herzrhythmus (zu erkennen bei einem EKG, mit dem die elektrische Aktivität des Herzens überwacht wird)
- Durchfall
- Übelkeit oder Erbrechen
- Erhöhung bestimmter Leberenzyme im Blut (Transaminasen)

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen
- Entzündung des Darms, die zu Durchfall führt (Kolitis), aufgrund einer Infektion durch eine Bakterienart, die *Clostridioides difficile* genannt wird (früher *Clostridium difficile*)
- Pilz- (Hefe-)Infektion des Rachens und Mundes (Soor oder Candida-Infektion)
- Pilz- (Hefe-)Infektion der Vagina und Vulva (Soor oder Candida-Infektion)
- verminderte Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie), was zu blasser Haut führen und Schwäche oder Kurzatmigkeit verursachen kann
- verminderte Anzahl von Blutplättchen (Blutkörperchen, die der Blutgerinnung dienen), wodurch Ihr Risiko für Blutungen und blaue Flecken steigt
- Angstgefühl
- Schwindelgefühl
- Müdigkeit oder Benommenheit
- unregelmäßiger Herzschlag oder -rhythmus bzw. Herzklopfen
- Schmerzen im hinteren Teil der Nase oder im Rachen
- Magenschmerzen, Bauchschmerzen oder Schmerzen im Bereich um den Magen
- Verstopfung
- Verdauungsstörungen, Sodbrennen oder Entzündung der Magenschleimhaut (Gastritis)
- Erhöhung eines Leberenzyms im Blut (Gamma-Glutamyltransferase und alkalische Phosphatase)
- Erhöhung eines Muskelenzyms im Blut (Kreatinphosphokinase)

- Schwierigkeiten beim Wasserlassen oder beim vollständigen Entleeren der Blase (Harnretention)

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Xenleta aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Blister nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich.
Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Xenleta enthält
- Der Wirkstoff ist Lefamulin. Jede Filmtablette enthält Lefamulinacetat entsprechend 600 mg Lefamulin.
- Die sonstigen Bestandteile sind Siliciumdioxid (E551), Croscarmellose-Natrium (E468), Magnesiumstearat (E572), Mannitol (E421), mikrokristalline Cellulose (E460), Povidon K30, Talkum (E553b).
- Filmüberzug: Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132), Macrogol, Poly(vinylalkohol) (E1203), Talkum, Titandioxid(E171).
- Drucktinte: Schellack (E904), Eisen(II,II)-oxid (E172), Propylenglycol

Wie Xenleta aussieht und Inhalt der Packung
Xenleta 600 mg Filmtabletten sind blau, oval, mit dem schwarzen Aufdruck „LEF 600“ auf einer Seite.

Xenleta Filmtabletten sind in Blisterpackungen zu je 10 Tabletten erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer
Venipharm
4, Bureaux de la Colline
92210 Saint-Cloud
Frankreich

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Xenleta 150 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung
Lefamulin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihnen dieses Arzneimittel gegeben wird, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Xenleta und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Xenleta bei Ihnen angewendet wird?
3. Wie wird Xenleta angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xenleta aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Xenleta und wofür wird es angewendet?

Xenleta ist ein Antibiotikum, das den Wirkstoff Lefamulin enthält. Es gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als „Pleuromutiline“ bezeichnet werden.

Lefamulin wirkt, indem es bestimmte Bakterien, die Infektionen verursachen, abtötet.

Xenleta wird zur Behandlung von Erwachsenen mit bakteriellen Infektionen der Lunge, auch als Pneumonie bezeichnet, angewendet, wenn andere Behandlungen gegen Pneumonie nicht als geeignet erachtet werden.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Xenleta bei Ihnen angewendet wird?

Xenleta darf nicht angewendet werden:
- wenn Sie **allergisch gegen Lefamulin** oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie **allergisch gegen andere Arzneimittel** aus der Gruppe der Pleuromutiline sind
- wenn Sie **bestimmte Arzneimittel einnehmen**, die möglicherweise zu Wechselwirkungen mit Xenleta führen. Der Grund hierfür ist, dass manche Arzneimittel bei gleichzeitiger Gabe von Xenleta möglicherweise nicht mehr wirken oder zu Nebenwirkungen führen können. Beispiele finden Sie unten unter **Einnahme von Xenleta zusammen mit anderen Arzneimitteln**.
- wenn Sie **Arzneimittel einnehmen**, die eine Veränderung der elektrischen, mittels EKG festgestellten Aktivität des Herzens verursachen können (siehe **Einnahme von Xenleta zusammen mit anderen Arzneimitteln**). Der Grund hierfür ist, dass Lefamulin einen Zustand verursachen kann, der als „Verlängerung des QT-Intervalls“ bezeichnet wird, also eine abnormale elektrische Aktivität, die den Herzrhythmus beeinflusst.

- wenn der **Salzhaushalt im Blut gestört ist** (insbesondere bei niedrigen Kaliumspiegeln im Blut)
- wenn Sie einen **unregelmäßigen Herzrhythmus oder einen anormalen EKG-Befund, eine sogenannte QT-Verlängerung**, haben oder hatten
- wenn Sie einen **sehr langsamen Herzschlag** haben (Bradykardie)
- wenn Ihr **Herz nicht gut genug arbeitet** (Herzversagen)

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Ihnen Xenleta verabreicht wird,
- wenn Sie an **Nierenversagen** leiden und dialysepflichtig sind
- wenn Sie an Zirrhose (**schwere Lebererkrankung**) leiden

Wenn einer der oben genannten Umstände auf Sie zutrifft oder Sie nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Ihnen Xenleta verabreicht wird.

Wenn bei Ihnen starker Durchfall auftritt, während oder nachdem Sie Xenleta einnehmen oder eingenommen haben, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, da Ihre Behandlung unter Umständen unterbrochen werden muss. Antibiotika können zu einer Überbesiedelung Ihres Darms mit bestimmten Bakterien führen, die den Darm schädigen und starken Durchfall verursachen können.

Wenn sich Ihre Haut gelb färbt (Gelbsucht [Ikterus]) oder der weiße Teil Ihrer Augen gelb wird (skleraler Ikterus), sprechen Sie mit Ihrem Arzt, weil Sie möglicherweise die Einnahme von Xenleta oder anderer Arzneimittel abbrechen müssen.

Andere Infektionen
Es besteht eine geringe Wahrscheinlichkeit, dass bei Ihnen während oder nach der Behandlung mit Xenleta eine andere Infektion auftritt, die von einem anderen Bakterium verursacht wird. Ihr Arzt wird Sie engmaschig auf neue Infektionen aufmerksam beobachten und Ihnen erforderlichenfalls eine andere Behandlung verabreichen.

Kinder und Jugendliche
Xenleta wird zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter einem Alter von 18 Jahren **nicht empfohlen.**

Einnahme von Xenleta zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, da einige von ihnen Xenleta beeinflussen oder von Xenleta beeinflusst werden könnten. Die nachstehende Liste enthält nur einige Beispiele von Arzneimitteln, die während der Einnahme von Lefamulin vermieden werden sollten oder bei denen Vorsicht geboten ist. Ihr Arzt wird Sie beraten, ob die Einnahme von Lefamulin für Sie ist.

Sie dürfen eines der folgenden Arzneimittel nicht zusammen mit Lefamulin einnehmen:
- Carbamazepin, Phenytoin, Primidon (zur Behandlung von Epilepsie);
- Efavirenz (zur Behandlung von HIV)
- Johanniskraut, ein pflanzliches Präparat (zur Abhilfe bei Depressionen oder Niedergeschlagenheit)
- Bosentan, Diltiazem, Amiodaron, Sotalol, Chinidin, Procainamid (zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck oder Herzrhythmusstörungen)
- Rifampicin, Clarithromycin, Erythromycin (Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen)
- Fluconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol (zur Behandlung von Pilzinfektionen)
- Ketoconazol (zur Behandlung von Morbus Cushing)
- Repaglinid (zur Behandlung von Diabetes)
- Nefazodon, Amitryptyllin oder Pimozid (zur Behandlung von Depressionen oder anderen psychischen Erkrankungen)

Ihr Arzt muss möglicherweise die Dosis einiger Arzneimittel anpassen, während Sie Lefamulin einnehmen. Hierzu zählen die folgenden Arzneimittel:

* Lovastatin, Rosuvastatin oder Simvastatin (zur Senkung des Cholesterinspiegels)
* Metformin (zur Behandlung von Diabetes)
* Ethinylestradiol (in Verhütungsmitteln enthalten)

Schwangerschaft und Stillzeit
Sie dürfen Xenleta nicht erhalten, wenn Sie schwanger sind oder stillen. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Rat, bevor Ihnen dieses Arzneimittel verabreicht wird.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Die Einnahme von Xenleta hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Xenleta enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält 1055 mg Natrium (Hauptbestandteil von Koch-/Tafelsalz) pro Dosiseinheit. Dies entspricht 53 % der empfohlenen maximalen über die Nahrung aufgenommenen Tagesdosis an Natrium für einen Erwachsenen.

3. Wie wird Xenleta angewendet?

Xenleta wird Ihnen von einem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal gegeben.

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt 150 mg alle 12 Stunden. Sie wird Ihnen durch eine Tropfinfusion direkt in eine Vene (intravenös) über einen Zeitraum von 1 Stunde gegeben.

Ein Behandlungszyklus dauert in der Regel 7 Tage oder länger, falls Ihr Arzt dies empfiehlt.

Ihr Arzt wird bei Ihnen möglicherweise von einer Tropfinfusion zu Xenleta auf die Einnahme von Xenleta-Tabletten umstellen und Ihre Behandlung über einen Zeitraum von insgesamt 7 Tagen (Tropfinfusion und Tablette) abschließen.

Wenn Sie mehr Xenleta erhalten haben, als Sie sollten
Xenleta wird Ihnen im Krankenhaus vom Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal verabreicht. Es ist daher unwahrscheinlich, dass Ihnen zu viel gegeben wird. Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie befürchten, dass Ihnen zu viel Xenleta gegeben wurde.

Wenn Sie eine Xenleta-Dosis versäumen
Xenleta wird Ihnen im Krankenhaus vom Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal gegeben. Es ist daher unwahrscheinlich, dass Sie eine Dosis versäumen. Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie befürchten, dass Sie eine Dosis versäumt haben.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen
- niedrige Kaliumspiegel im Blut (Hypokaliämie), was zu Muskelschwäche, Zittern oder Herzrhythmusstörungen führen kann
- Schlafstörungen (Insomnie)
- Kopfschmerzen
- Durchfall
- Übelkeit oder Erbrechen
- Erhöhung bestimmter Leberenzyme im Blut (Transaminasen)

- Rötung oder Schwellung oder Schmerzen an der Infusionsstelle
- Veränderung des Herzrhythmus (zu erkennen bei einem EKG, mit dem die elektrische Aktivität des Herzens überwacht wird)

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen
- Entzündung des Darms, die zu Durchfall führt (Kolitis), aufgrund einer Infektion durch eine Bakterienart, die *Clostridioides difficile* genannt wird (früher *Clostridium difficile*)
- Pilz- (Hefe-)Infektion des Rachens und Mundes (Soor oder Candida-Infektion)
- Pilz- (Hefe-)Infektion der Vagina und Vulva (Soor oder Candida-Infektion)
- verminderte Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie), was zu blasser Haut führen und Schwäche und Kurzatmigkeit verursachen kann
- verminderte Anzahl von Blutplättchen (Blutkörperchen, die der Blutgerinnung dienen), wodurch das Risiko für Blutungen und blaue Flecken steigt
- Angstgefühl
- Schwindelgefühl
- Müdigkeit oder Benommenheit
- unregelmäßiger Herzschlag oder -rhythmus bzw. Herzklopfen
- Schmerzen im hinteren Teil der Nase oder im Rachen
- Magenschmerzen, Bauchschmerzen oder Schmerzen im Bereich um den Magen
- Verstopfung
- Verdauungsstörungen, Sodbrennen oder Entzündung der Magenschleimhaut (Gastritis)
- Erhöhung eines Leberenzyms im Blut (Gamma-Glutamyltransferase und alkalische Phosphatase)
- Erhöhung eines Muskelenzyms im Blut (Kreatinphosphokinase)
- Schwierigkeiten beim Wasserlassen oder beim vollständigen Entleeren der Blase (Harnretention)

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V. aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Xenleta aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett der Durchstechflasche und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Konzentrat: Im Kühlschrank aufbewahren (2 °C bis 8 °C). Nicht einfrieren.

Lösungsmittel: Unter 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

Nach Verdünnung:
Die Stabilität der verdünnten Lösung wurde bei Raumtemperatur für 24 Stunden und bei einer Temperatur von 2 °C bis 8 °C für 48 Stunden nachgewiesen. Unmittelbar nach der Verdünnung verabreichen. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbrauchfristen und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Verabreichung in der Verantwortung des Anwenders; sie betragen in der Regel nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C, es sei denn, die Verdünnung ist unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt.

Die verdünnte Lösung sollte klar und farblos sein und darf nicht angewendet werden, wenn Sie Partikel enthält oder trübe ist.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Xenleta enthält
- Der Wirkstoff ist Lefamulin. Jede Durchstechflasche enthält Lefamulinacetat entsprechend 150 mg Lefamulin.
- Die sonstigen Bestandteile des Konzentrats sind: Natriumchlorid und Wasser für Injektionszwecke.
- Die sonstigen Bestandteile des Lösungsmittel sind: Citronensäure (E330), Natriumcitrat (E331), Natriumchlorid und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Xenleta aussieht und Inhalt der Packung
Xenleta ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Das Konzentrat ist eine klare, farblose Lösung in einer Durchstechflasche aus Glas, die mit einem Gummistopfen und einem Flip-off-Schnappdeckel verschlossen ist.

Das Lösungsmittel ist eine klare, farblose Lösung in einem Infusionsbeutel aus Polypropylen.

Xenleta ist in einer Packung erhältlich, die 2 Durchstechflaschen mit je 15 ml Konzentrat und 2 Infusionsbeutel mit je 250 ml Lösungsmittel erhält.

Pharmazeutischer Unternehmer
Venipharm
4, Bureaux de la Colline
92210 Saint-Cloud
Frankreich

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu.

<----------->

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Anweisungen zur Verdünnung vor der Anwendung
Parenteral (intravenös) anzuwendende Arzneimittel sind vor der Anwendung visuell auf Partikel oder Verfärbung zu untersuchen. Nur Lösungen, die klar, farblos und frei von sichtbaren Partikeln sind, dürfen verdünnt werden.

Vorbereitung von Xenleta für die Anwendung

Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

Jede Durchstechflasche und jeder Infusionsbeutel sind nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Für die Herstellung und Anwendung der Lösung sind standardmäßige aseptische Verfahren anzuwenden.

Anweisungen für die Verdünnung und Infusion

Xenleta-Konzentrat muss in den Lösungsmittelbeutel, der 250 ml Lösung von mit 10 mM Citrat Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung enthält, gegeben, mit dieser Lösung vermischt und per Infusion verabreicht werden.

1. Unter aseptischen Bedingungen 15 ml Xenleta aus der Konzentrat-Durchstechflasche aufziehen.
2. Konzentrat in den Lösungsmittelbeutel, der 250 ml Lösung von mit 10 mM Citrat gepuffertem Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung enthält, überführen.
3. Nicht verwendete Mengen aus der Konzentrat-Durchstechflasche entsorgen. Die Konzentrat-Durchstechflasche und der Beutel mit Lösungsmittellösung sind nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.
4. Die verdünnte Lösung sollte klar und farblos sein. Parenteral angewendete Arzneimittel sind vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung zu untersuchen, sofern die Beschaffenheit von Lösung und Behälter dies zulassen.
5. Die intravenöse Infusion mittels direkter Infusion oder über ein möglicherweise bereits vorhandenes Infusionsbesteck für die intravenöse Infusion mit Y-Teil über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreichen. Intravenöse Schnellinfusion oder Bolusinfusionvermeiden.
6. Nur mittels intravenöser Infusion anwenden.

Die Verträglichkeit von rekonstituiertem Xenleta mit intravenösen Arzneimitteln, Zusatzstoffen oder anderen Substanzen als mit 10 mM Citrat gepufferte Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung,oder Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung ist nicht erwiesen. Wenn ein und derselbe intravenöse Zugang zur Anwendung anderer Arzneimittel zusätzlich zu Xenleta angewendet wird, ist der Zugang vor und nach jeder Anwendung von Xenleta mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung zu spülen.

Beseitigung
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.