

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xenleta 600 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat lefamuline-acetaat, overeenkomend met 600 mg lefamuline.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Blauwe, ovale, filmomhulde tablet met op één zijde in het zwart het opschrift 'LEF 600'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Xenleta is geïndiceerd voor de behandeling van buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie (CAP) bij volwassenen wanneer gewoonlijk aanbevolen antibacteriële middelen voor de initiële behandeling van CAP niet geschikt worden geacht of hebben gefaald (zie rubriek 5.1).

De officiële richtsnoeren voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen moeten in aanmerking worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering voor Xenleta wordt beschreven in tabel 1.

Patiënten kunnen afhankelijk van hun klinische toestand gedurende de hele behandeling met oraal lefamuline worden behandeld. Patiënten bij wie de behandeling wordt gestart via de intraveneuze route (zie de samenvatting van de productkenmerken voor Xenleta oplossing voor infusie) kunnen worden overgezet op de orale tabletten indien klinisch geïndiceerd.

Tabel 1: Dosering van Xenleta

Dosering	Behandelingsduur
Alleen oraal lefamuline: Xenleta 600 mg tablet oraal om de 12 uur	5 dagen
Intraveneus lefamuline met de mogelijkheid om over te schakelen op oraal lefamuline: 150 mg Xenleta om de 12 uur via intraveneuze infusie gedurende 60 minuten met de mogelijkheid om over te schakelen op Xenleta 600 mg tablet oraal om de 12 uur	in totaal 7 dagen behandeling via de intraveneuze of gecombineerde intraveneuze en orale routes

Bijzondere populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig voor ouderen (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met nierfunctiestoornis, met inbegrip van patiënten die hemodialyse ondergaan (zie rubriek 4.4. en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van lefamuline bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De tabletten moeten in hun geheel met water worden doorgeslikt. Xenleta moet op een lege maag worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Overgevoeligheid voor andere middelen die behoren tot de pleuromutiline-groep.

Gelijktijdige toediening met matige of sterke CYP3A-inductoren (bijvoorbeeld efavirenz, fenytoïne, rifampicine) of met sterke CYP3A-remmers (bijvoorbeeld claritromycine, itraconazol, ritonavir) (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening met CYP3A-substraten (bijvoorbeeld antipsychotica, erytromycine, tricyclische antidepressiva) die het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, zoals antiaritmica klasse IA (bijvoorbeeld kinidine, procainamide) of klasse III (bijvoorbeeld amiodaron, sotalol) (zie rubriek 4.5).

Bekende QT-verlenging.

Verstoring van de elektrolytenhuishouding, met name niet-gecorrigeerde hypokaliëmie.

Klinisch relevante bradycardie, instabiel congestief hartfalen of een voorgeschiedenis van symptomatische ventriculaire aritmieën.

Gelijktijdige toediening met gevoelige CYP2C8-substraten (bijvoorbeeld repaglinide) (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Verlenging van het QTc-interval en potentiële klinische aandoeningen gerelateerd aan verlenging van het QTc-interval

Er zijn veranderingen in de cardiale elektrofysiologie waargenomen in niet-klinische en klinische onderzoeken met lefamuline. In klinische proeven bij patiënten met buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie bedroeg de gemiddelde verandering in QTcF van baseline tot dag 3 tot 4 11,4 msec. Bij 17,9% en 1,7% van de patiënten werden QTcF-stijgingen na baseline waargenomen van respectievelijk >30 msec en >60 msec, en deze traden vaker op na intraveneuze toediening van lefamuline ten opzichte van orale toediening.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van lefamuline bij patiënten met nierfalen die dialyse nodig hebben omdat metabole stoornissen die in verband worden gebracht met nierfalen tot QT-verlenging kunnen leiden.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van lefamuline bij patiënten met lichte, matige of ernstige cirrose omdat metabole stoornissen die in verband worden gebracht met leverinsufficiëntie tot QT-verlenging kunnen leiden.

Clostridioides (voorheen aangeduid als *Clostridium*) *difficile*-geassocieerde diarree

C. difficile-geassocieerde diarree (CDAD) werd gemeld bij gebruik van lefamuline en kan in ernst variëren van lichte diarree tot fatale colitis. Bij alle patiënten die tijdens of na de toediening van lefamuline diarree krijgen, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van CDAD (zie rubriek 4.8). Een zorgvuldige medische voorgeschiedenis is noodzakelijk aangezien melding werd gemaakt van het optreden van CDAD tot twee maanden na de toediening van antibacteriële geneesmiddelen.

Als CDAD vermoed of bevestigd wordt, moet het lopende gebruik van antibacteriële middelen dat niet gericht is tegen *C. difficile* mogelijk worden gestaakt. Passende ondersteunende maatregelen en toediening van een specifieke behandeling voor *Clostridioides difficile* moeten in overweging worden genomen.

Niet-gevoelige micro-organismen

Langdurig gebruik kan leiden tot overgroei van niet-gevoelige organismen waardoor het noodzakelijk kan zijn de behandeling te onderbreken of andere passende maatregelen te nemen.

Effecten op levertransaminasen

Controle van levertransaminasen (ALT, AST) wordt aanbevolen tijdens de behandeling, met name bij patiënten bij wie transaminasen bij baseline verhoogd zijn (zie rubriek 4.8).

Leverfunctiestoornis

Patiënten met matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) of ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) hebben een verminderde eiwitbinding van lefamuline ten opzichte van gezonde proefpersonen of proefpersonen met lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A). De behandeling mag bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis alleen worden gestart na een zorgvuldige baten-risicobeoordeling, vanwege mogelijke bijwerkingen in verband met hogere vrije concentraties lefamuline, waaronder verlenging van het QTcF-interval. Patiënten moeten tijdens de behandeling nauwlettend worden gecontroleerd.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, wat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Gelijktijdige toediening van lefamuline en andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze het QT-interval verlengen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Farmacokinetische interacties

Effecten van andere geneesmiddelen op lefamuline

Gebruik met matige en sterke CYP3A/P-gp-inductoren

Geneesmiddelen die matige of sterke CYP3A-inductoren zijn (bijvoorbeeld rifampicine, sint-janskruid [*Hypericum perforatum*], carbamazepine, fenytoïne, bosentan, efavirenz, primidon) kunnen de plasmaconcentratie van lefamuline significant verlagen en kunnen leiden tot een verminderd therapeutisch effect van lefamuline. Gelijktijdige toediening van dergelijke geneesmiddelen en lefamuline is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Gebruik met sterke CYP3A/P-gp-remmers

Geneesmiddelen die sterke CYP3A- en P-gp-remmers zijn (bijvoorbeeld claritromycine, diltiazem, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, posaconazol, behandelingsschema's die ritonavir bevatten, voriconazol) kunnen de absorptie van lefamuline wijzigen en de plasmaconcentraties van lefamuline dus verhogen. Gelijktijdige toediening van dergelijke geneesmiddelen of grapefruitsap en lefamuline is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

De mogelijkheid dat lefamuline van invloed is op de werking van andere geneesmiddelen

Lefamuline is een matige CYP3A-remmer maar heeft geen inductiepotentieel.

Gelijktijdige toediening van lefamuline en middelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A zoals alprazolam, alfentanil, ibrutinib, lovastatine, simvastatine, triazolam, vardenafil en verapamil kunnen leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen. Zie Tabel 2.

Gelijktijdige toediening van lefamuline en middelen die worden gemetaboliseerd door CYP2C8 (b.v. repaglinide) kunnen leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen. Gelijktijdige toediening met gevoelige CYP2C8-substraten is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3 en tabel 2).

In een klinische geneesmiddelinteractiestudie werd geen klinisch relevante interactie waargenomen wanneer lefamuline gelijktijdig werd toegediend met het P-gp-substraat digoxine. Er zijn geen klinische geneesmiddelinteractiestudies met lefamuline en substraten van andere transporters uitgevoerd. *In-vitro*-studies wezen erop dat lefamuline fungeert als een remmer van de transporters OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OCT1 en MATE1. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer lefamuline gelijktijdig wordt toegediend met gevoelige substraten van deze transporters, vooral bij substraten met een smal therapeutisch venster.

Tabel 2 geeft een overzicht van de effecten op plasmaconcentraties van lefamuline en op gelijktijdig toegediende geneesmiddelen, uitgedrukt als de verhouding van het kleinste-kwadraten-gemiddelde (90% betrouwbaarheidsinterval). De richting van de pijl wijst op de richting van de verandering in de blootstellingen (C_{max} en AUC), waarbij ↑ wijst op een stijging van meer dan 25%, ↓ wijst op een daling van meer dan 25% en ↔ wijst op geen wijziging (stijging of daling gelijk aan of minder dan 25%). De onderstaande tabel is niet alomvattend.

Tabel 2: Interacties en dosisaanbevelingen voor orale Xenleta met andere geneesmiddelen

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden/mogelijk interactiemechanisme	Effect op concentratie geneesmiddel	C_{max}	AUC	Klinische opmerkingen
ANTIARITMICA				
Digoxine 0,5 mg enkelvoudige dosis (Remming van of P-gp)	— Digoxine	1,05 (0,88-1,26)	1,11 (0,98-1,27)	Er is geen dosisaanpassing nodig.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden/mogelijk interactiemechanisme	Effect op concentratie geneesmiddel	C_{max}	AUC	Klinische opmerkingen
ANTIDEPRESSIVA				
Fluvoxamine* 100 ml tweemaal daags (Lichte remming van CYP3A)	Niet onderzocht Verwacht ↔ Lefamuline			Er is geen dosisaanpassing nodig.
ANTIDIABETICA				
Metformine 1000 mg enkelvoudige dosis (Remming van MATE, OCT1, OCT2)	Niet onderzocht			Voorzichtigheid is geboden. Gelijktijdige toediening met lefamuline kan leiden tot hogere blootstelling van metformine. Patiënten moeten worden gecontroleerd.
Repaglinide* 0,25 mg enkelvoudige dosis (Remming van CYP3A4, CYP2C8)	Niet onderzocht Verwacht ↑ Repaglinide			Gelijktijdige toediening met lefamuline kan leiden tot hogere blootstelling aan repaglinide en is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
ANTISCHIMMELMIDDELEN				
Ketoconazol 200 ml tweemaal daags (Sterke remming van CYP3A4)	↑ Lefamuline	1,58 (1,38-1,81)	2,65 (2,43-2,90)	Gelijktijdige toediening met krachtige CYP3A-remmers zoals ketoconazol kan leiden tot verhoogde blootstelling aan lefamuline en is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Fluconazol* 400 mg dag 1 + 200 mg eenmaal daags (Matige remming van CYP3A)	Niet onderzocht Verwacht ↑ Lefamuline			Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze het QT-interval verlengen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
ANTIMYCOBACTERIËLE MIDDELEN				
Rifampicine 600 mg eenmaal daags (Sterke inductie van CYP3A)	↓ Lefamuline	0,43 (0,37-0,50)	0,28 (0,25-0,31)	Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A-inductoren kan leiden tot een verminderd therapeutisch effect van lefamuline en is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden/mogelijk interactiemechanisme	Effect op concentratie geneesmiddel	C_{max}	AUC	Klinische opmerkingen
MIDDELEN DIE ETHINYLESTRADIOL BEVATTEN				
Ethinylestradiol*(EE) 35 µg eenmaal daags (Remming van CYP3A4)	Niet onderzocht			Voorzichtigheid is geboden bij gebruik. (zie rubriek 4.6).
HIV-ANTIVIRALE MIDDELEN				
Efavirenz * 600 mg eenmaal daags (Matige inductie van CYP3A4)	Niet onderzocht Verwacht ↓ Lefamuline			Gelijktijdige toediening van matige CYP3A-inductoren kan leiden tot een verminderd therapeutisch effect van lefamuline en is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
BENZODIAZEPINE BZ1-RECEPTORANTAGONIST				
Zolpidem* 10 mg enkelvoudige dosis (Remming van CYP3A4)	Niet onderzocht Verwacht ↑ Zolpidem			Controleren op bijwerkingen tijdens gelijktijdige toediening met lefamuline. Overweeg dosisaanpassing van zolpidem [#] .
MAAGZUURREMMENDE/-NEUTRALISERENDE MIDDELEN				
Omeprazol	Niet onderzocht Verwacht: ↔ Lefamuline			Er is geen dosisaanpassing nodig.
KRUIDENGENEESMIDDELEN				
Sint-janskruid (Sterke inductie van CYP3A4)	Niet onderzocht Verwacht: ↓ Lefamuline			Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A-inductoren kan leiden tot een verminderd therapeutisch effect van lefamuline en is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
HMG-COA-REDUCTASEREMMERS				
Rosuvastatine 20 mg enkelvoudige dosis Atorvastatine, lovastatine, pravastatine (Remming van CYP3A, BCRP, OATP1)	Niet onderzocht			Voorzichtigheid is geboden bij gebruik.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden/mogelijk interactiemechanisme	Effect op concentratie geneesmiddel	C _{max}	AUC	Klinische opmerkingen
SEDATIVA				
Midazolam 2 mg enkelvoudige orale dosis (Remming van CYP3A4)	— Midazolam	2,03 (1,84-2,23)	3,07 (2,75-3,43)	Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening met orale lefamuline. Overweeg dosisaanpassing van midazolam [#] .

*Op basis van *in-vitro*-interactie-onderzoeken werd een fysiologisch gebaseerd farmacokinetisch model ontwikkeld en gebruikt om voorspellingen te doen.

[#]Zie de respectieve SPC.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens de behandeling met Xenleta effectieve anticonceptie gebruiken. Vrouwen die orale anticonceptie gebruiken, moeten een aanvullende barrièremethode als anticonceptie gebruiken.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van lefamuline bij zwangere vrouwen.

Uit onderzoek bij dieren is een verhoogde incidentie van doodgeboorte gebleken (zie rubriek 5.3).

Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft embryo-foetale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Xenleta wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of lefamuline/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden.

Uit beschikbare farmacokinetische gegevens bij dieren blijkt dat lefamuline/metabolieten in melk wordt/worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3).

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Xenleta.

Vruchtbaarheid

De effecten van lefamuline op de vruchtbaarheid bij de mens zijn niet onderzocht.

Lefamuline veroorzaakte bij ratten geen vermindering van de vruchtbaarheid of de reproductieprestaties (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Xenleta heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen zijn diarree (7%), misselijkheid (4%), braken (2%), verhoging van leverenzymen (2%), hoofdpijn (1%), hypokaliëmie (1%) en slaperigheid (1%).

Maag-darmstelselaandoeningen werden voornamelijk in verband gebracht met de orale formulering van lefamuline en leidden bij <1% tot stopzetting van de behandeling.

De meest gemelde ernstige bijwerking is atriumfibrillatie (<1%).

Tabel met de lijst van bijwerkingen

Op basis van samengevoegde gegevens van fase 3-onderzoeken voor zowel intraveneuze als orale formuleringen werden de volgende bijwerkingen vastgesteld voor lefamuline. Bijwerkingen zijn geclassificeerd volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 3: Frequentie van bijwerkingen per systeem/orgaanklasse afkomstig van klinische proeven

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms
Infecties en parasitaire aandoeningen		<i>Clostridioides difficile</i> -colitis Orofaryngeale candidiasis Vulvovaginale schimmelinfectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Anemie Trombocytopenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie	
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	Angst
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid Slaperigheid
Hartaandoeningen	Elektrocardiogram QT verlengd	Atriumfibrillatie Hartkloppingen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Orofaryngeale pijn
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree Misselijkheid Braken	Buikpijn Pijn in de bovenbuik Obstipatie Dyspepsie Epigastrisch ongemak Gastritis Erosieve gastritis
Lever- en galaandoeningen	Verhoogde concentratie alanine-aminotransferase* Verhoogde concentratie aspartaataminotransferase*	Alkalinefosfatase verhoogd Gamma-glutamyltransferase verhoogd
Nier- en urinewegaandoeningen		Urineretentie
Onderzoeken		Creatininefosfokinase verhoogd

*In fase 3-onderzoeken (samengevoegde gegevens voor intraveneuze en orale formuleringen) kwamen na baseline alanine-aminotransferasewaarden voor van >3x en >5x ULN bij 5% en 2% van de patiënten die Xenleta toegediend kregen ten opzichte van 5% en 1% van de patiënten die moxifloxacin kregen. Aspartaataminotransferasewaarden na baseline van >3x en >5x ULN kwamen voor bij 4% en 1% van de patiënten die Xenleta toegediend kregen ten opzichte van 2% en 1% van de patiënten die moxifloxacin kregen. De patiënten bij wie dit het geval was, waren asymptomatisch met omkeerbare klinische laboratoriumbevindingen die doorgaans in de eerste week van het gebruik van Xenleta een piek bereikten. Er waren geen Xenleta-patiënten die voldeden aan de criteria van de wet van Hy.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

De hoogste in klinische proeven toegediende enkelvoudige doses lefamuline waren 750 mg oraal bij gezonde proefpersonen; deze werden niet in verband gebracht met ernstige bijwerkingen. Het QT-interval kan stijgen naarmate de blootstelling aan lefamuline stijgt. De behandeling van overdosering met lefamuline moet bestaan uit observatie en algemene ondersteunende maatregelen. Hemodialyse leidt niet tot een significante verwijdering van lefamuline uit de systemische circulatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, pleuromutilinen, ATC-code: J01XX12.

Werkingsmechanisme

Lefamuline is een antibacterieel middel dat tot de pleuromutiline-groep behoort. Het remt bacteriële eiwitsynthese door interactie met de A- en P-bindingsplaatsen van het peptidyltransferasecentrum (PTC) in het centrale deel van domein V van de 23S rRNA van de 50S ribosomale subeenheid, waardoor de juiste positionering van het tRNA wordt verhinderd.

Resistentie

Resistentie tegen lefamuline bij normaal gesproken gevoelige soorten kan het gevolg zijn van mechanismen zoals specifieke bescherming of modificatie van het ribosomale doel door ABC-F-eiwitten zoals *vga* (A, B, E), Cfr methyltransferase, of door mutaties van de ribosomale eiwitten L3 en L4 of in domein V van 23S rRNA.

Cfr leidt doorgaans tot kruisresistentie met oxazolidinonen, lincosamiden, fenicolen en groep A-streptograminen. ABC-F-eiwitten kunnen leiden tot kruisresistentie met lincosamiden en groep A-streptograminen.

Organismen die resistent zijn tegen andere antibacteriële middelen die behoren tot de pleuromutiline-groep zijn doorgaans kruisresistent tegen lefamuline.

De werking van lefamuline wordt niet beïnvloed door mechanismen die leiden tot resistentie tegen bètalactamantibiotica, macroliden, chinolonen, tetracyclinen, folaatrouteremmers, mupirocine en glycopeptiden.

Inherente resistentie tegen lefamuline treedt op bij *Enterobacterales* (bijvoorbeeld *Klebsiella pneumoniae*) en niet-fermenterende gramnegatieve aeroben (bijvoorbeeld *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*).

Antibacteriële werking in combinatie met andere antibacteriële middelen

In-vitro-onderzoeken wezen niet op antagonisme tussen lefamuline en amikacine, azitromycine, aztreonam, ceftriaxon, levofloxacin, linezolid, meropenem, penicilline, tigecycline, trimethoprim/sulfamethoxazol en vancomycine.

Interpretatieve criteria voor gevoeligheidstests

De minimale remmende concentratiebreekpunten (MIC-breekpunten) zoals vastgesteld op basis van het door het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST) aanbevolen interpretatieve criteria zijn:

Organisme	Minimale remmende concentraties (mg/l)	
	Gevoelig ($\leq S$)	Resistent ($> R$)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25

PK/PD-relatie

De antimicrobiële werking van lefamuline tegen *S. pneumoniae* en *S. aureus* correleerde het beste met de verhouding van de oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve van vrij geneesmiddel gedurende 24 uur ten opzichte van de minimale remmende concentratie (AUC/MIC-verhouding 24u).

Klinische werkzaamheid tegen specifieke pathogenen

In klinische onderzoeken is werkzaamheid aangetoond tegen pathogenen die *in vitro* gevoelig zijn voor lefamuline die bij elk van de indicaties vermeld worden:

Buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie

- Grampositieve bacteriën:
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Staphylococcus aureus*
- Gramnegatieve bacteriën:
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Legionella pneumophila*
- Anderen bacteriën:
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Chlamydia pneumoniae*

De klinische werkzaamheid tegen de volgende pathogenen die relevant zijn voor de goedgekeurde indicaties is niet vastgesteld hoewel *in-vitro*-onderzoeken erop wijzen dat ze gevoelig zijn voor lefamuline bij het ontbreken van verworven resistentiemechanismen:

- Gramnegatieve bacteriën:
 - *Haemophilus parainfluenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Xenleta in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Informatie voor klinische onderzoeken

In een post-hocsubgroepanalyse van twee fase 3-onderzoeken bij patiënten met buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie, waren de klinische genezingspercentages bij een bezoek na de behandeling bij patiënten met een positieve sputumkweek, een positieve bloedkweek of een positieve urineantigeentest voor *S. pneumoniae* lager bij patiënten die met lefamuline werden behandeld dan bij patiënten die met moxifloxacin werden behandeld. Wanneer de behandeling werd gestart via intraveneuze toediening waren de genezingspercentages 28/36 [77,8%; (95%-betrouwbaarheidsintervallen (BI's) 60,8%-89,9%)] voor lefamuline vs. 26/31 [83,9%; (95%-BI 66,3%-94,6%)] voor moxifloxacin. Wanneer de

behandeling werd gestart via orale toediening waren de genezingspercentages respectievelijk 19/25 (76%; 95%-BI 55,9%-90,6%) vs. 30/32 (93,8%; 95%-BI 79,2%-99,2%).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van een tabletformulering van 600 mg met onmiddellijke afgifte was de orale biologische beschikbaarheid van lefamuline in nuchtere toestand 25,8%. De blootstelling op dag 1 (AUC_{0-12u}) was equivalent aan de blootstelling die werd verkregen met lefamuline 150 mg intraveneus.

Gelijktijdige toediening van een vetrijk, calorierijk ontbijt en een enkelvoudige orale dosis van 600 mg lefamuline (tablet met onmiddellijke afgifte) leidde tot een licht verminderde absolute biologische beschikbaarheid (21,0%).

Distributie

Lefamuline wordt matig tot sterk gebonden aan plasma-eiwitten (alfa-1-zuur-glycoproteïne > humaan serumalbumine) met een spreiding van 88-97% bij een concentratie van 1 µg/ml, 83-94% bij 3 µg/ml en 73-86% bij 10 µg/ml (afhankelijk van de test), wat wijst op verzadigbare, niet-lineaire binding tussen 1 en 10 µg/ml. Het steady-state distributievolume (V_{ss}) is ongeveer 2,5 l/kg. Snelle weefseldistributie van lefamuline in de huid en weke delen werd aangetoond door middel van microdialyse, en in de epitheel aflijnende vloeistof (ELF) door middel van bronchoalveolaire lavage.

Biotransformatie

In plasma wordt tussen 24 en 42% van lefamuline voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A-fase I-reacties, die vooral leiden tot gehydroxyeerde metabolieten zonder antibacteriële eigenschappen, met name de belangrijkste metaboliet BC-8041 (2R-hydroxy-lefamuline). BC-8041 is de enige metaboliet in plasma die verantwoordelijk is voor >10% (13,6% tot 17,3%) van het totale geneesmiddelgerelateerde materiaal na orale toediening terwijl na intraveneuze toediening geen enkele metaboliet de 10% ($\leq 6,7\%$) overschreed.

Eliminatie

Eliminatie was multifasisch en de terminale $t_{1/2}$ lag tussen 9 en 10 uur na een enkelvoudige orale of intraveneuze toediening. Over het geheel genomen werd lefamuline voornamelijk via de non-renale route geëlimineerd. Tussen 9,6% en 14,1% van een intraveneuze dosis lefamuline werd onveranderd in de urine uitgescheiden. De totale lichaamsklaring en de renale klaring na intraveneuze infusie van 150 mg waren respectievelijk ongeveer 20 l/u en 1,6 l/u.

Bijzondere populaties

Er werden geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van lefamuline waargenomen op basis van geslacht, ras of gewicht.

Ouderen

Bij patiënten met CAP was sprake van een trend van toenemende blootstelling aan lefamuline met het ouder worden, met een stijging van ~50% in de AUC_{0-24} bij steady-state bij patiënten van 85 jaar en ouder ten opzichte van patiënten jonger dan 65 jaar.

Nierfunctiestoornis

Er werd een onderzoek uitgevoerd om de farmacokinetiek van lefamuline na intraveneuze toediening van 150 mg bij 8 proefpersonen met ernstige nierfunctiestoornis te vergelijken met die bij 7 gematchte gezonde controlepersonen. Acht andere personen die hemodialyse nodig hadden, kregen op een dialyzedag (onmiddellijk vóór dialyse) en op een niet-dialyzedag intraveneus 150 mg lefamuline toegediend. De AUC, C_{max} en CL van lefamuline en de belangrijkste metaboliet ervan bij

proefpersonen met ernstige nierfunctiestoornis waren vergelijkbaar met die van gematchte gezonde proefpersonen en proefpersonen die hemodialyse nodig hadden, zowel tijdens als voor/na dialyse. Lefamuline en de belangrijkste metaboliet ervan waren niet dialyseerbaar. Nierfunctiestoornis heeft geen effect op de eliminatie van lefamuline.

Leverfunctiestoornis

Er werd een onderzoek uitgevoerd om de farmacokinetiek van lefamuline na intraveneuze toediening van 150 mg bij 8 proefpersonen met matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B), 8 proefpersonen met ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) en 11 gematchte gezonde controlepersonen te vergelijken. Er werden geen klinische betekenisvolle veranderingen in de totale AUC, C_{\max} en CL van lefamuline en de belangrijkste metaboliet ervan waargenomen bij proefpersonen met matige of ernstige leverfunctiestoornis ten opzichte van gematchte gezonde controlepersonen. Leverfunctiestoornis heeft geen significant effect op de eliminatie van lefamuline. De plasma-eiwitbinding daalde bij een toegenomen leverfunctiestoornis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Bij ratten werden geen effecten op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen die geacht werden gerelateerd te zijn aan lefamuline. Lefamuline/metabolieten wordt/worden uitgescheiden in de melk van zogende ratten. De maximale concentraties van radioactiviteit in plasma en melk waren respectievelijk 3,29 en 10,7 μg equivalent/g na een enkelvoudige dosis van 30 mg/kg radioactief gelabeld lefamuline. Lefamuline/metabolieten passeerde(n) de placenta bij drachtige ratten. In elk van de groepen met een middelhoge en hoge dosis werd in slechts 1 van de 3 nesten van behandelde moederdieren op dag 4 na de worp in het plasma van speenratten blootstelling aan lefamuline aangetoond. Op dag 20 na de worp werd geen testitem gekwantificeerd in het plasma van jongen.

Bij dieren zijn bij blootstellingsniveaus vergelijkbaar met de klinische blootstellingsniveaus bijwerkingen waargenomen. Het betreft de volgende bijwerkingen die relevant zouden kunnen zijn voor klinisch gebruik:

In het onderzoek naar de embryo-foetale ontwikkeling bij ratten bij gebruik van lefamuline tijdens de organogenese (GD 6-17) was er sprake van 1, 0, 2 en 1 misvormde foetussen in respectievelijk de controlegroep, de groep met een lage dosis, de groep met een middelhoge dosis en die met een hoge dosis. Tot de bevindingen behoorden misvormingen (gespleten gehemelte, korte onderkaak, wervel- en ribmisvormingen en een cyste in het nekgebied) bij de middelhoge en hoge doses, maar het verband met de behandeling wordt twijfelachtig geacht. Verminderde of geen ossificatie in een aantal skeletelementen in alle behandelde groepen wijst mogelijk op een met de behandeling samenhangende vertraagde ontwikkeling bij alle beoordeelde doses.

In het onderzoek naar de embryo-foetale ontwikkeling bij konijnen bij gebruik van lefamuline tijdens de organogenese (GD 6-18) beperkte het lage aantal levende intra-uteriene foetussen in de behandelde groepen de interpretatie van het onderzoek. Aanvullende bevindingen in de groep met een hoge dosis waren daling van het foetale gewicht en verminderde of geen ossificatie van skeletelementen, wat mogelijk wijst op een vertraagde ontwikkeling.

In een onderzoek naar de prenatale en postnatale ontwikkeling bij ratten daalde de levende geboortefindex van jongen in de groep met een hoge dosis (87,4%). Door het ontbreken van gerelateerde bevindingen bij hetzelfde dosisniveau in het onderzoek naar de embryo-foetale ontwikkeling bij ratten werd doodgeboorte beschouwd als een effect van de laatste fase van de dracht of de worp.

Bewijs van dosisafhankelijke regeneratieve anemie bij beide diersoorten duidde erop dat lefamuline potentieel hemolytisch is bij concentraties die hoger zijn dan de concentratie van de infusieoplossing

die klinisch zal worden gebruikt. Dit effect bleek niet uit een *in-vitro*-beoordeling van de bloedcompatibiliteit met menselijk bloed bij een concentratie van 0,6 mg/ml.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Mannitol (E421)
Povidon (K30)
Microkristallijne cellulose (E460)
Croscarmellose-natrium (E468)
Talk
Colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Omhulling van de tablet

Poly(vinylalcohol) (gedeeltelijk gehydrolyseerd) (E1203)
Titaandioxide
Macrogol/PEG
Talk
Indigokarmijn aluminiumlak (E132)

Opdruk op tablet

Schellak
Zwart ijzeroxide (E172)
Propyleenglycol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel gelden geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eén verpakking bevat: PVC/PE/PCTFE/Aluminium blisterverpakking met 10 filmomhulde tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

Dublin 4
D04 C7H2
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1457/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 juli 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xenleta 150 mg concentraat en oplosmiddel voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon met concentraat bevat lefamuline-acetaat, overeenkomend met 150 mg lefamuline in 15 ml normale zoutoplossing (0,9% natriumchloride), te verdunnen tot een uiteindelijke concentratie van 0,6 mg/ml.

Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 1055 mg natrium per dosis, wat overeenkomt met 52,75% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat en oplosmiddel voor oplossing voor infusie.

Het concentraat is een kleurloze oplossing.

Het oplosmiddel is een kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Xenleta is geïndiceerd voor de behandeling van buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie (CAP) bij volwassenen wanneer het gebruik van antibacteriële middelen die vaak worden aanbevolen voor de initiële behandeling van CAP niet geschikt wordt geacht of heeft gefaald (zie rubriek 5.1).

De officiële richtsnoeren voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen moeten in aanmerking worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering voor Xenleta wordt beschreven in tabel 1.

Patiënten kunnen afhankelijk van hun klinische toestand gedurende de hele behandeling met intraveneus lefamuline worden behandeld. Patiënten bij wie de behandeling wordt gestart via de intraveneuze route kunnen worden overgezet op de orale tabletten (zie de samenvatting van de productkenmerken voor Xenleta 600 mg tabletten) indien klinisch geïndiceerd.

Tabel 1: Dosering van Xenleta

Dosering	Behandelingsduur
Alleen intraveneus lefamuline: 150 mg Xenleta om de 12 uur via intraveneuze infusie gedurende 60 minuten	7 dagen

Dosering	Behandelingsduur
Intraveneus lefamuline met de mogelijkheid om over te schakelen op oraal lefamuline: 150 mg Xenleta om de 12 uur via intraveneuze infusie gedurende 60 minuten met de mogelijkheid om over te schakelen op Xenleta 600 mg tablet oraal om de 12 uur	in totaal 7 dagen behandeling via de intraveneuze of gecombineerde intraveneuze en orale routes

Bijzondere populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig voor ouderen (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met nierfunctiestoornis, met inbegrip van patiënten die hemodialyse ondergaan (zie rubriek 4.4. en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van lefamuline bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Xenleta wordt via intraveneuze infusie gedurende 60 minuten toegediend met een infusievolume van 250 ml. De aanbevolen infusiesnelheid mag niet worden overschreden.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Overgevoeligheid voor andere middelen die behoren tot de pleuromutiline-groep.

Gelijktijdige toediening met matige of sterke CYP3A-inductoren (bijvoorbeeld efavirenz, fenytoïne, rifampicine) (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening met CYP3A-substraten (bijvoorbeeld antipsychotica, erytromycine, tricyclische antidepressiva) die het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, zoals antiaritmica klasse IA (bijvoorbeeld kinidine, procaïnamide) of klasse III (bijvoorbeeld amiodaron, sotalol) (zie rubriek 4.5).

Bekende QT-verlenging.

Verstoring van de elektrolytenhuishouding, met name ongecorrigeerde hypokaliëmie.

Klinisch relevante bradycardie, instabiel congestief hartfalen en een voorgeschiedenis van symptomatische ventriculaire aritmieën.

Gelijktijdige toediening met gevoelige CYP2C8-substraten (bijvoorbeeld repaglinide) (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Verlenging van het QTc-interval en potentiële klinische aandoeningen gerelateerd aan verlenging van het QTc-interval

Er zijn veranderingen in de cardiale elektrofysiologie waargenomen in niet-klinische en klinische onderzoeken met lefamuline. In klinische proeven bij patiënten met buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie bedroeg de gemiddelde verandering in QTcF ten opzichte van baseline tot dag 3 tot 4 11,4 msec. Bij 17,9% en 1,7% van de patiënten werden QTcF-stijgingen na baseline waargenomen van respectievelijk >30 msec en >60 msec, en deze traden vaker op na intraveneuze toediening van lefamuline ten opzichte van orale toediening.

De omvang van de QT-verlenging kan toenemen naarmate de concentraties lefamuline toenemen of de infusiesnelheid van de intraveneuze formulering toeneemt. De aanbevolen dosis en infusiesnelheid mogen derhalve niet worden overschreden.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van lefamuline bij patiënten met nierfalen die dialyse nodig hebben omdat metabole stoornissen die in verband worden gebracht met nierfalen tot QT-verlenging kunnen leiden.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van lefamuline bij patiënten met lichte, matige of ernstige cirrose omdat metabole stoornissen die in verband worden gebracht met leverinsufficiëntie tot QT-verlenging kunnen leiden.

Clostridioides (voorheen aangeduid als *Clostridium*) *difficile*-geassocieerde diarree

C. difficile-geassocieerde diarree (CDAD) werd gemeld bij gebruik van lefamuline en kan in ernst variëren van lichte diarree tot fatale colitis. Bij alle patiënten die tijdens of na de toediening van lefamuline diarree krijgen, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van CDAD (zie rubriek 4.8). Een zorgvuldige medische voorgeschiedenis is noodzakelijk aangezien melding werd gemaakt van het optreden van CDAD tot twee maanden na de toediening van antibacteriële geneesmiddelen.

Als CDAD vermoed of bevestigd wordt, moet het lopende gebruik van antibacteriële middelen dat niet gericht is tegen *C. difficile* mogelijk worden gestaakt. Passende ondersteunende maatregelen en toediening van een specifieke behandeling voor *Clostridioides difficile* moeten in overweging worden genomen.

Niet-gevoelige micro-organismen

Langdurig gebruik kan leiden tot overgroei van niet-gevoelige organismen waardoor het noodzakelijk kan zijn de behandeling of andere passende maatregelen te onderbreken.

Effecten op levertransaminasen

Controle van levertransaminasen (ALT, AST) wordt aanbevolen tijdens de behandeling, met name bij patiënten bij wie de transaminasen bij baseline verhoogd zijn (zie rubriek 4.8).

Leverfunctiestoornis

Patiënten met matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) of ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) hebben een verminderde eiwitbinding van lefamuline ten opzichte van gezonde proefpersonen of proefpersonen met lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A). De behandeling mag bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis alleen worden gestart na een zorgvuldige baten-risicobeoordeling, vanwege mogelijke bijwerkingen in verband met hogere

vrije concentraties lefamuline, waaronder verlenging van het QTc-interval. Patiënten moeten tijdens de behandeling nauwlettend worden gecontroleerd.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 1055 mg natrium per dosis, wat overeenkomt met 52,75% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze het QT-interval verlengen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Farmacokinetische interacties

Effecten van andere geneesmiddelen op lefamuline

Gebruik met matige en sterke CYP3A/P-gp-inductoren

Geneesmiddelen die matige of sterke CYP3A-inductoren zijn (bijvoorbeeld rifampicine, sint-janskruid [*Hypericum perforatum*], carbamazepine, fenytoïne, bosentan, efavirenz, primidon) kunnen de plasmaconcentratie van lefamuline significant verlagen en kunnen leiden tot een verminderd therapeutisch effect van lefamuline. Gelijktijdige toediening van dergelijke geneesmiddelen en lefamuline is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

De mogelijkheid dat lefamuline van invloed is op de werking van andere geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van lefamuline en gevoelige CYP2C8-substraten zoals repaglinide kunnen leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen. Gelijktijdige toediening met gevoelige substraten van CYP2C8 is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3 en tabel 2).

In een klinische geneesmiddelinteractiestudie werd geen klinisch relevante interactie waargenomen wanneer lefamuline gelijktijdig werd toegediend met het P-gp-substraat digoxine. Er zijn geen klinische geneesmiddelinteractiestudies met lefamuline en substraten van andere transporters uitgevoerd. In-vitro-studies wezen erop dat lefamuline fungeert als een remmer van de transporters OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OCT1 en MATE1. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer lefamuline gelijktijdig wordt toegediend met gevoelige substraten van deze transporters, vooral bij substraten met een klein therapeutisch toepassingsgebied.

Tabel 2 geeft een overzicht van de effecten op plasmaconcentraties van lefamuline en op gelijktijdig toegediende geneesmiddelen, uitgedrukt als de verhouding van het kleinste-kwadraten-gemiddelde (90% betrouwbaarheidsinterval). De richting van de pijl wijst op de richting van de verandering in de blootstellingen (C_{max} en AUC), waarbij ↑ wijst op een stijging van meer dan 25%, ↓ wijst op een daling van meer dan 25% en ↔ wijst op geen wijziging (stijging of daling gelijk aan of minder dan 25%). De onderstaande tabel is niet alomvattend.

Tabel 2: Interacties en dosisaanbevelingen voor intraveneus Xenleta met andere geneesmiddelen

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden/mogelijk interactiemechanisme	Effect op concentratie geneesmiddel	C_{max}	AUC	Klinische opmerkingen
ANTIDEPRESSIVA				
Fluvoxamine* 100 ml tweemaal daags	Niet onderzocht Verwacht ↔ Lefamuline			Er is geen dosisaanpassing van intraveneus lefamuline nodig.

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden/mogelijk interactiemechanisme	Effect op concentratie geneesmiddel	C_{max}	AUC	Klinische opmerkingen
(Lichte remming van CYP3A)				
ANTIDIABETICA				
Metformine 1000 mg enkelvoudige dosis (Remming van MATE, OCT1, OCT2)	Niet onderzocht			Voorzichtigheid is geboden. Gelijktijdige toediening met lefamuline kan leiden tot hogere blootstelling van metformine. Patiënten moeten worden gecontroleerd.
Repaglinide* 0,25 mg enkelvoudige dosis (Remming van CYP3A4, CYP2C8)	Niet onderzocht Verwacht ↑Repaglinide			Gelijktijdige toediening met lefamuline kan leiden tot hogere blootstelling van repaglinide en is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
ANTISCHIMMELMIDDELEN				
Ketoconazol 200 ml tweemaal daags (Sterke remming van CYP3A4)	↑ Lefamuline	1,06 (0,96-1,16)	1,26 (1,14-1,41)	Geen dosisaanpassing voor intraveneus lefamuline.
Fluconazol* 400 mg dag 1 + 200 mg eenmaal daags (Matige remming van CYP3A)	Niet onderzocht Verwacht ↔ Lefamuline			Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze het QT-interval verlengen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
ANTIMYCOBACTERIËLE MIDDELEN				
Rifampicine 600 mg eenmaal daags (Sterke inductie van CYP3A)	↓ Lefamuline	0,92 (0,87-0,97)	0,73 (0,70-0,76)	Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A-inductoren kan leiden tot een verminderd therapeutisch effect van lefamuline en is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
MIDDELEN DIE ETHINYLESTRADIOL BEVATTEN				
Ethinylestradiol*(EE) 35 µg eenmaal daags (Remming van CYP3A4)	Niet onderzocht Verwacht ↔ EE			Voorzichtigheid is geboden bij gebruik. (zie rubriek 4.6).
HIV-ANTIVIRALE MIDDELEN				
Efavirenz * 600 mg eenmaal daags	Niet onderzocht Verwacht ↓ Lefamuline			Gelijktijdige toediening van matige CYP3A-inductoren kan leiden tot een verminderd

Geneesmiddel naar therapeutische gebieden/mogelijk interactiemechanisme	Effect op concentratie geneesmiddel	C _{max}	AUC	Klinische opmerkingen
(Matige inductie van CYP3A4)				therapeutisch effect van lefamuline en is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
BENZODIAZEPINE BZ1-RECEPTORANTAGONIST				
Zolpidem* 10 mg enkelvoudige dosis (Remming van CYP3A4)	Niet onderzocht Verwacht — Zolpidem			Er is geen dosisaanpassing nodig.
KRUIDENGEEESMIDDELEN				
Sint-janskruid (Sterke inductie van CYP3A4)	Niet onderzocht Verwacht: ↓ Lefamuline			Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A-inductoren kan leiden tot een verminderd therapeutisch effect van lefamuline en is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
HMG-COA-REDUCTASEREMMERS				
Rosuvastatine 20 mg enkelvoudige dosis Atorvastatine, lovastatine, provastatine (Remming van BCRP, OATP1)	Niet onderzocht			Voorzichtigheid is geboden bij gebruik.
SEDATIVA				
Midazolam 2 mg enkelvoudige orale dosis (Remming van CYP3A4)	— Midazolam	1,03 (0,82-1,3)	1,17 (0,82-1,67)	Er is geen dosisaanpassing nodig bij gelijktijdige toediening met intraveneus lefamuline.

*Op basis van in-vitro-interactie-onderzoeken werd een fysiologisch gebaseerd farmacokinetisch model ontwikkeld en gebruikt om voorspellingen te doen.

#Zie de respectieve SPC.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens de behandeling met Xenleta effectieve voorbehoedsmiddelen gebruiken. Vrouwen die orale anticonceptie gebruiken, moeten een aanvullende barrièremethode als anticonceptie gebruiken.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van lefamuline bij zwangere vrouwen. Uit onderzoek bij dieren is een verhoogde incidentie van doodgeboorte gebleken (zie rubriek 5.3).

Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft embryo-foetale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Xenleta wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of lefamuline/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden.

Uit beschikbare farmacokinetische gegevens bij dieren blijkt dat lefamuline/metabolieten in melk wordt/worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3).

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens de behandeling met Xenleta.

Vruchtbaarheid

De effecten van lefamuline op de vruchtbaarheid bij de mens zijn niet onderzocht.

Lefamuline veroorzaakte bij ratten geen vermindering van de vruchtbaarheid of de reproductieprestaties (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Xenleta heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen zijn reacties op de toedieningsplaats (7%), diarree (7%), misselijkheid (4%), braken (2%), verhoging van leverenzymen (2%), hoofdpijn (1%), hypokaliëmie (1%) en slapeeloosheid (1%).

Reacties op de toedieningsplaats hebben betrekking op intraveneuze toediening en leidden bij <1% tot stopzetting van de behandeling. Maag-darmstelselaandoeningen werden voornamelijk in verband gebracht met de orale formulering van lefamuline en leidden bij <1% tot stopzetting van de behandeling.

De meest gemelde ernstige bijwerking is atriumfibrillatie (<1%).

Tabel met de lijst van bijwerkingen

Op basis van samengevoegde gegevens van fase 3-onderzoeken voor zowel intraveneuze als orale formuleringen werden de volgende bijwerkingen vastgesteld voor lefamuline. Bijwerkingen zijn geclassificeerd volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 3: Frequentie van bijwerkingen per systeem/orgaanklasse afkomstig van klinische proeven

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms
Infecties en parasitaire aandoeningen		<i>Clostridioides difficile</i> -colitis Orofaryngeale candidiasis Vulvovaginale schimmelinfectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Anemie Trombocytopenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie	
Psychische stoornissen	Slapeeloosheid	Angst

Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid Slaperigheid
Hartaandoeningen	Elektrocardiogram QT verlengd	Atriumfibrillatie Hartkloppingen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Orofaryngeale pijn
Maag-darmstelselaandoeningen	Diarree Misselijkheid Braken	Buikpijn Pijn in de bovenbuik Obstipatie Dyspepsie Epigastrisch ongemak Gastritis Erosieve gastritis
Lever- en galaandoeningen	Verhoogde concentratie alanine-aminotransferase* Verhoogde concentratie aspartaataminotransferase*	Alkalinefosfatase verhoogd Gamma-glutamyltransferase verhoogd
Nier- en urinewegaandoeningen		Urineretentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn op de infusieplaats Flebitis op de infusieplaats Erytheem op de infusieplaats	Bloeduitstorting op de infusieplaats Koud gevoel op de infusieplaats
Onderzoeken		Creatininefosfokinase verhoogd

*In fase 3-onderzoeken (samengevoegde gegevens voor intraveneuze en orale formuleringen) kwamen na baseline alanine-aminotransferasewaarden voor van >3x en >5x ULN bij 5% en 2% van de patiënten die Xenleta toegediend kregen ten opzichte van 5% en 1% van de patiënten die moxifloxacin kregen. Aspartaataminotransferasewaarden na baseline van >3x en >5x ULN kwamen voor bij 4% en 1% van de patiënten die Xenleta toegediend kregen ten opzichte van 2% en 1% van de patiënten die moxifloxacin kregen. De patiënten bij wie dit het geval was, waren asymptomatisch met omkeerbare klinische laboratoriumbevindingen die doorgaans in de eerste week van het gebruik van Xenleta een piek bereikten. Geen Xenleta-patiënten met de criteria van de wet van Hy.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

De hoogste in klinische proeven toegediende enkelvoudige doses lefamuline waren 400 mg intraveneus bij gezonde proefpersonen die niet werden geassocieerd met ernstige bijwerkingen. Het QT-interval kan stijgen naarmate de blootstelling aan lefamuline stijgt. De behandeling van overdosering met lefamuline moet bestaan uit observatie en algemene ondersteunende maatregelen. Hemodialyse leidt niet tot een significante verwijdering van lefamuline uit de systemische circulatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, pleuromutilinen, ATC-code: J01XX12

Werkingsmechanisme

Lefamuline is een antibacterieel middel dat tot de pleuromutiline-groep behoort. Het remt bacteriële eiwitsynthese door interactie met de A- en P-bindingsplaatsen van het peptidyltransferasecentrum (PTC) in het centrale deel van domein V van de 23S rRNA van de 50S ribosomale subeenheid, waardoor de juiste positionering van het tRNA wordt verhinderd.

Resistentie

Resistentie tegen lefamuline bij normaal gesproken gevoelige soorten kan het gevolg zijn van mechanismen zoals specifieke bescherming of modificatie van het ribosomale doel door ABC-F-eiwitten zoals *vga* (A, B, E), Cfr methyltransferase, of door mutaties van ribosomale eiwitten L3 en L4 of in domein V van 23S rRNA.

Cfr leidt doorgaans tot kruisresistentie met oxazolidinonen, lincosamiden, fenicolen en groep A-streptograminen. ABC-F-eiwitten kunnen leiden tot kruisresistentie met lincosamiden en groep A-streptograminen.

Organismen die resistent zijn tegen andere antibacteriële middelen die behoren tot de pleuromutiline-groep zijn doorgaans kruisresistent tegen lefamuline.

De activiteit van lefamuline wordt niet beïnvloed door mechanismen die leiden tot resistentie tegen bèta-lactamen, macroliden, chinolonen, tetracyclinen, folaatrouteremmers, mupirocine en glycopeptiden.

Inherente resistentie tegen lefamuline treedt op bij *Enterobacterales* (bijvoorbeeld *Klebsiella pneumoniae*) en niet-fermenterende gramnegatieve aeroben (bijvoorbeeld *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*).

Antibacteriële werking in combinatie met andere antibacteriële middelen

In-vitro-onderzoeken wezen niet op antagonisme tussen lefamuline en amikacine, azitromycine, aztreonam, ceftriaxon, levofloxacin, linezolid, meropenem, penicilline, tigecycline, trimethoprim/sulfamethoxazol en vancomycine.

Interpretatieve criteria voor gevoeligheidstests

De minimale remmende concentratiebreekpunten (MIC-breekpunten) zoals vastgesteld op basis van het door het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST) aanbevolen interpretatieve criteria zijn:

Organisme	Minimale remmende concentraties (mg/l)	
	Gevoelig (\leq S)	Resistent ($>$ R)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25

PK/PD-relatie

De antimicrobiële werking van lefamuline tegen *S. pneumoniae* en *S. aureus* correleerde het beste met de verhouding van het oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve van vrij geneesmiddel gedurende 24 uur ten opzichte van de minimale remmende concentratie (AUC/MIC-verhouding 24u).

Klinische werkzaamheid tegen specifieke pathogenen

In klinische onderzoeken is de werkzaamheid aangetoond tegen de pathogenen die *in vitro* gevoelig zijn voor lefamuline die bij elke indicatie vermeld worden:

Buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie

- Grampositieve bacteriën:
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Staphylococcus aureus*
- Gramnegatieve bacteriën:
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Legionella pneumophila*
- Andere bacteriën:
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Chlamydia pneumoniae*

De klinische werkzaamheid tegen de volgende pathogenen die relevant zijn voor de goedgekeurde indicaties is niet vastgesteld hoewel in-vitro-onderzoeken erop wijzen dat ze gevoelig zijn voor lefamuline bij het ontbreken van verworven resistentiemechanismen:

- Gramnegatieve bacteriën:
 - *Haemophilus parainfluenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Xenleta in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Informatie voor klinische onderzoeken

In een subgroepanalyse achteraf van twee fase 3-onderzoeken bij patiënten met buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie, waren de klinische genezingspercentages bij een bezoek na de behandeling bij patiënten met een positieve sputumkweek, positieve bloedkweek of een positieve urineantigeentest voor *S. pneumoniae*, lager bij patiënten die met lefamuline werden behandeld dan bij patiënten die met moxifloxacin werden behandeld. Wanneer de behandeling werd gestart via intraveneuze toediening waren de genezingspercentages 28/36 [77,8%; (95% betrouwbaarheidsintervallen (BI's) 60,8%-89,9%)] voor lefamuline vs. 26/31 [83,9%; (95% BI 66,3%-94,6%)] voor moxifloxacin. Wanneer de behandeling werd gestart via orale toediening waren de genezingspercentages respectievelijk 19/25 (76%; 95% BI 55,9%-90,6%) vs. 30/32 (93,8%; 95% BI 79,2%-99,2%).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Niet van toepassing.

Distributie

Lefamuline is matig tot sterk gebonden aan plasma-eiwitten (alfa-1-zuur-glycoproteïne > humaan serumalbumine) binnen een bereik van 88-97% bij een concentratie van 1 µg/ml, 83-94% bij 3 µg/ml en 73-86% bij 10 µg/ml (afhankelijk van de test), wat wijst op verzadigbare, niet-lineaire binding. Het steady-state distributievolume (V_{ss}) is ongeveer 2,5 l/kg. Snelle weefseldistributie van lefamuline in de huid en weke delen werd aangetoond door middel van microdialyse, en in de epitheel aflijnende vloeistof (ELF) door middel van bronchoalveolaire lavage.

Biotransformatie

In plasma wordt tussen 24 en 42% van de lefamuline voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A-fase I-reacties, die vooral leiden tot gehydroxileerde metabolieten zonder antibacteriële eigenschappen, met

name de belangrijkste metaboliet BC-8041(2R-hydroxy-lefamuline). BC-8041 is de enige metaboliet in plasma die verantwoordelijk is voor >10% (13,6% tot 17,3%) van het totale geneesmiddelgerelateerde materiaal na orale toediening terwijl na intraveneuze toediening geen enkele metaboliet de 10% ($\leq 6,7\%$) overschreed.

Eliminatie

Eliminatie was multifasisch en de terminale $t_{1/2}$ lag tussen 9 en 10 uur na enkelvoudige orale of intraveneuze toediening. Over het geheel genomen werd lefamuline voornamelijk via de non-renale route geëlimineerd. Tussen 9,6% en 14,1% van een intraveneuze dosis lefamuline werd onveranderd in de urine uitgescheiden. De totale lichaamsklaring en de renale klaring na intraveneuze infusie van 150 mg waren respectievelijk ongeveer 20 l/u en 1,6 l/u.

Bijzondere populaties

Er werden geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van lefamuline waargenomen op basis van geslacht, ras of gewicht.

Ouderen

Bij patiënten met CAP was sprake van een trend van toenemende blootstelling aan lefamuline met het ouder worden, met een stijging van ~50% in AUC_{0-24} bij steady-state bij patiënten van 85 jaar en ouder ten opzichte van patiënten jonger dan 65 jaar.

Nierfunctiestoornis

Er werd een onderzoek uitgevoerd om de farmacokinetiek van lefamuline na intraveneuze toediening van 150 mg bij 8 proefpersonen met ernstige nierfunctiestoornis te vergelijken met die bij 7 gematchte gezonde controlepersonen. Acht andere personen die hemodialyse nodig hadden, kregen op een dialyzedag (onmiddellijk vóór dialyse) en op een niet-dialyzedag intraveneus 150 mg lefamuline toegediend. De AUC, C_{max} en CL van lefamuline en de belangrijkste metaboliet ervan bij proefpersonen met ernstige nierfunctiestoornis waren vergelijkbaar met die van gematchte gezonde proefpersonen en proefpersonen die hemodialyse nodig hebben, zowel tijdens als voor/na dialyse. Lefamuline en de belangrijkste metaboliet ervan waren niet dialyseerbaar. Nierfunctiestoornis heeft geen effect op de eliminatie van lefamuline.

Leverfunctiestoornis

Er werd een onderzoek uitgevoerd om de farmacokinetiek van lefamuline na intraveneuze toediening van 150 mg bij 8 proefpersonen met matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B), 8 proefpersonen met ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) en 11 gematchte gezonde controlepersonen te vergelijken. Er werden geen klinische betekenisvolle veranderingen in de totale AUC, C_{max} en CL van lefamuline en de belangrijkste metaboliet ervan waargenomen bij proefpersonen met matige of ernstige leverfunctiestoornis ten opzichte van gematchte gezonde controlepersonen. Leverfunctiestoornis heeft geen significant effect op de eliminatie van lefamuline. De plasma-eiwitbinding daalde bij een toegenomen leverfunctiestoornis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Bij ratten werden geen effecten op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen die geacht werden gerelateerd te zijn aan lefamuline. Lefamuline/metabolieten wordt/worden uitgescheiden in de melk van zogende ratten. De maximale concentraties radioactiviteit in plasma en melk waren respectievelijk 3,29 en 10,7 μg equivalent/g, na een enkelvoudige dosis van 30 mg/kg radioactief gelabelde lefamuline. Lefamuline/metabolieten passeerde(n) de placenta bij drachtige ratten. In elk van de groepen met een middelhoge en hoge dosis werd in slechts 1 van de 3 nesten van behandelde moederdieren op dag 4 na de worp in het plasma van speenratten blootstelling aan

lefamuline aangetoond. Op dag 20 na de worp werd geen testitem gekwantificeerd in het plasma van jongen.

Bij dieren zijn bij soortgelijke blootstellingsniveaus als de klinische blootstellingsniveaus bijwerkingen waargenomen. Het betreft de volgende bijwerkingen die relevant zouden kunnen zijn voor klinische doeleinden:

In het onderzoek naar de embryo-foetale ontwikkeling bij ratten bij gebruik van lefamuline tijdens de organogenese (GD 6-17) was er sprake van 1, 0, 2 en 1 misvormde foetussen in respectievelijk de controlegroep, de groep met een lage dosis, de groep met een middelhoge dosis en die met een hoge dosis. Tot de bevindingen behoorden misvormingen (gespleten gehemelte, korte onderkaak, wervel- en ribmisvormingen en een cyste in het nekgebied) bij de middelhoge en hoge doses, maar het verband met de behandeling wordt twijfelachtig geacht. Verminderde of geen ossificatie in een aantal skeletelementen in alle behandelde groepen wijst mogelijk op een met de behandeling samenhangende vertraagde ontwikkeling bij alle beoordeelde doses.

In het onderzoek naar de embryo-foetale ontwikkeling bij konijnen bij gebruik van lefamuline tijdens de organogenese (GD 6-18) beperkte het lage aantal levende intra-uteriene foetussen in de behandelde groepen de interpretatie van het onderzoek. Aanvullende bevindingen in de groep met een hoge dosis waren daling van het foetale gewicht en verminderde of geen ossificatie van skeletelementen, wat mogelijk wijst op een vertraagde ontwikkeling.

In een onderzoek naar de prenatale en postnatale ontwikkeling bij ratten daalde de levende geboorte-index van jongen in de groep met een hoge dosis (87,4%). Door het ontbreken van gerelateerde bevindingen bij hetzelfde dosisniveau in het onderzoek naar de embryo-foetale ontwikkeling bij ratten werd doodgeboorte beschouwd als een effect van de laatste fase van de dracht of de worp.

Het bewijs van dosisafhankelijke regeneratieve anemie bij beide diersoorten was potentieel hemolytisch bij concentraties die tien keer zo hoog zijn als de concentratie van de infusieoplossing die klinisch zal worden gebruikt. Dit effect bleek niet uit een in-vitro-beoordeling van de bloedcompatibiliteit met menselijk bloed bij een concentratie van 0,6 mg/ml.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Concentraat

Natriumchloride
Water voor injecties

Oplosmiddel

Citroenzuur
Natriumcitraat
Natriumchloride
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

Na verdunning

De chemische en fysische stabiliteit van de verdunde oplossing tijdens het gebruik is aangetoond voor de duur van 24 uur bij kamertemperatuur en voor 48 uur bij 2 °C tot 8 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden na opening en de bewaarcondities vóór gebruik onder de verantwoordelijkheid van de bereider; deze zijn normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij de verdunning is uitgevoerd onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Concentraat

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Oplosmiddel

Bewaren beneden 25 °C. Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eén verpakking bevat:

Type I-glas, afgedicht met een stop (chlorbutylrubber) en verzegeld met een flip-off-dop, 2 flacons met 15 ml concentraat.

Infuuszakken van polypropyleen (PP), 2 zakken met 250 ml oplosmiddel.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene voorzorgsmaatregelen

Elke flacon en infuuszak is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Voor de bereiding en toediening van de oplossing moeten standaard aseptische technieken worden gebruikt.

Instructies voor verdunning en infusie

Xenleta-concentraat moet worden gemengd in de zak met oplosmiddel die 250 ml oplossing bestaande uit 10 mM met citraat gebufferde zoutoplossing bevat, en moet via infusie worden toegediend.

1. Trek op aseptische wijze 15 ml Xenleta op uit de flacon met concentraat.
2. Breng het concentraat over naar de zak met oplosmiddel die 250 ml oplossing van 10 mM met citraat gebufferd 0,9% natriumchloride voor injectie bevat.
3. Gooi de ongebruikte inhoud van de flacon met concentraat weg. De flacon met concentraat en de zak met oplosmiddel zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik.
4. De verdunde oplossing moet helder en kleurloos zijn. Parenterale geneesmiddelen dienen vóór toediening visueel op deeltjes en verkleuring te worden geïnspecteerd, voor zover de oplossing en de verpakking dit toelaten.
5. Dien toe via intraveneuze infusie gedurende een periode van 60 minuten door middel van rechtstreekse infusie of via een reeds aanwezige Y-set voor infusie. Vermijd snelle intraveneuze infusie en bolusinfusie.
6. Dien alleen toe via intraveneuze infusie.

De compatibiliteit van gereconstitueerd Xenleta met intraveneuze geneesmiddelen, additieven of stoffen anders dan 10mM met citraat gebufferd 0,9% natriumchloride voor intraveneuze infusie en

0,9% natriumchloride voor intraveneuze infusie is niet vastgesteld. Als een gemeenschappelijke intraveneuze lijn wordt gebruikt om naast Xenleta andere geneesmiddelen toe te dienen, moet de lijn vóór en na elke toediening van Xenleta worden gespoeld met 0,9% natriumchloride voor intraveneuze infusie.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1457/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 juli 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xenleta 600 mg filmomhulde tabletten
lefamuline

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat lefamuline-acetaat, overeenkomend met 600 mg lefamuline.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET INDE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1457/002

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Xenleta

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERFOLIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xenleta 600 mg filmomhulde tabletten
lefamuline

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nabriva Therapeutics

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
KIT BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xenleta 150 mg concentraat en oplosmiddel voor oplossing voor infusie
lefamuline

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke flacon met concentraat bevat lefamuline-acetaat, overeenkomend met 150 mg lefamuline

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Concentraat:
Natriumchloride
Water voor injecties

Zak met oplosmiddel:
Natriumchloride
Natriumcitraat
Citroenzuur
Water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat en oplosmiddel voor oplossing voor infusie
2 flacons met lefamuline-concentraat
2 zakken met oplosmiddel

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik na verdunning.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1457/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS MET FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xenleta 150 mg concentraat voor oplossing voor infusie
lefamuline

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke flacon bevat lefamuline-acetaat, overeenkomend met 150 mg lefamuline.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride
Water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

2 flacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik na verdunning
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1457/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos met IV oplosmiddel voor verdunning

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oplosmiddel voor Xenleta
Oplosmiddel voor oplossing voor infusie

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride, natriumcitraat en citroenzuur in water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplosmiddel voor oplossing voor infusie
2 zakken 250 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik.
Eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET INDE HANDEL BRENGEN

Nabriva Therapeutics Ireland DAC

Alexandra House, Office 225/227
The Sweepstakes, Ballsbridge
Dublin 4, D04 C7H2
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1457/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLACON MET CONCENTRAAT (15 ml)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xenleta 150 mg concentraat voor oplossing voor infusie
lefamuline

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke flacon bevat lefamuline-acetaat, overeenkomend met 150 mg lefamuline

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat natriumchloride en water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Steriel concentraat
15 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik na verdunning
Eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET INDE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1457/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket voor infuuszak met oplosmiddel

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Oplosmiddel voor Xenleta
IV

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Elke zak bevat: natriumchloride, natriumcitraat en citroenzuur in water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplosmiddel voor oplossing voor infusie
250 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik.
Eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET INDE HANDEL BRENGEN

Nabriva Therapeutics Ireland DAC

Alexandra House, Ballsbridge
D04 C7H2, Dublin, Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1457/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Xenleta 600 mg filmomhulde tabletten lefamuline

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Xenleta en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Xenleta en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Xenleta is een antibioticum dat de werkzame stof lefamuline bevat. Het behoort tot een groep van geneesmiddelen die 'pleuromutilinen' worden genoemd.

Lefamuline werkt door het doden van bepaalde bacteriën die infecties veroorzaken.

Xenleta wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met bacteriële infecties in de longen, ook wel longontsteking of pneumonie genoemd, wanneer andere behandelingen voor longontsteking niet geschikt worden geacht.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel**. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent **allergisch voor andere geneesmiddelen** die behoren tot de pleuromutiline-groep.
- U **neemt bepaalde geneesmiddelen in** die een wisselwerking kunnen hebben met Xenleta. De reden hiervoor is dat sommige geneesmiddelen de werking van Xenleta kunnen verhinderen of kunnen leiden tot bijwerkingen als ze in combinatie met Xenleta worden toegediend. Zie **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?** voor voorbeelden.
- U **neemt geneesmiddelen in** die veranderingen in de elektrische activiteit van het hart kunnen veroorzaken, zoals waargenomen op een ECG (zie **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?** hieronder). De reden hiervoor is dat lefamuline kan leiden tot een aandoening die verlengd QT-interval wordt genoemd. Dit is een abnormale elektrische activiteit die van invloed is op het hartritme.
- U heeft een **verstoorde zoutbalans** in het bloed (met name laag kaliumgehalte in het bloed).
- U heeft of had een **onregelmatig hartritme of een afwijkende ECG-bevinding die QT-verlenging wordt genoemd**.

- U heeft een **zeer trage hartslag** (bradycardie).
- Uw **hart werkt niet goed genoeg** (hartfalen).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt,

- als u **nierfalen** heeft en dialyse nodig heeft;
- als u lijdt aan cirrose (**ernstige leverziekte**)

Is een van deze punten op u van toepassing, of twijfelt u hierover? Neem dan contact op met uw arts voordat u Xenleta inneemt.

Als u tijdens of na het innemen van Xenleta-tabletten ernstige diarree krijgt, neem dan contact op met uw arts omdat u dan misschien moet stoppen met dit geneesmiddel of misschien een ander geneesmiddel moet innemen om de diarree te behandelen. Antibiotica kunnen leiden tot een overmatige groei van bepaalde bacteriën in uw darmen die de darmen kunnen beschadigen en ernstige diarree kunnen veroorzaken.

Als u een gele huid (geelzucht) krijgt of het oogwit geel wordt (icterus sclera), neem dan contact op met uw arts omdat u misschien moet stoppen met Xenleta of andere geneesmiddelen.

Andere infecties

Er is een kleine kans dat u tijdens of na de behandeling met Xenleta een andere infectie krijgt die door een andere bacterie wordt veroorzaakt. Uw arts zal u nauwlettend controleren op nieuwe infecties en u zo nodig een andere behandeling geven.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Xenleta wordt **niet aanbevolen** voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast Xenleta nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. De onderstaande lijsten bevatten alleen enkele voorbeelden van geneesmiddelen die moeten worden vermeden wanneer lefamuline wordt ingenomen of waarvoor voorzichtigheid is geboden. Uw arts zal beslissen of lefamuline geschikt is voor u.

U mag de volgende geneesmiddelen niet samen met lefamuline innemen:

- carbamazepine, fenytoïne, primidon (voor epilepsie);
- efavirenz, ritonavir (voor hiv)
- sint-janskruid, een kruidenmiddel (voor de behandeling van depressie en neerslachtigheid)
- bosentan, diltiazem, amiodaron, sotalol, kinidine, procaïnamide (voor een pijnlijk en drukkend gevoel op de borst, verhoogde bloeddruk of hartritmestoornissen)
- rifampicine, claritromycine, erytromycine (voor bacteriële infecties)
- fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol (voor schimmelinfecties)
- ketoconazol (voor de ziekte van Cushing)
- repaglinide (voor diabetes)
- nefazodon, amitriptyline of pimozide (voor depressie of andere psychische aandoeningen)

Uw arts moet de dosis van sommige geneesmiddelen misschien aanpassen zolang u lefamuline gebruikt. Die geneesmiddelen zijn onder meer:

- * alprazolam, midazolam, triazolam of andere geneesmiddelen die benzodiazepinen worden genoemd (voor angst)
- * alfentanil (een opioïde voor pijn)
- * vardenafil (voor erectiestoornissen)
- * ibrutinib (voor bepaalde soorten kanker)
- * lovastatine, rosuvastatine of simvastatine (om het cholesterolgehalte te verlagen)
- * metformine (voor diabetes)

- * zolpidem (voor slapeloosheid)
- * ethinylestradiol (gebruikt in anticonceptiepillen)
- * verapamil (voor verhoogde bloeddruk)

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Xenleta moet op een lege maag worden ingenomen, ten minste één uur vóór of twee uur na de maaltijd. Dit is omdat eten en drinken de werking van geneesmiddelen kan beïnvloeden.

U mag tijdens de behandeling met Xenleta geen grapefruit eten of grapefruitsap drinken, aangezien dit kan leiden tot een wisselwerking met Xenleta en een toename van bijwerkingen.

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik Xenleta niet als u zwanger bent of borstvoeding geeft. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Xenleta heeft geen invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

Xenleta bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, wat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is één tablet Xenleta 600 mg om de 12 uur gedurende 5 dagen. De tabletten moeten in hun geheel met water worden doorgeslikt.

Xenleta-tabletten kunnen ook worden ingenomen na aanvang van de behandeling met Xenleta-infusie via een indruppeling (een infuus) in een ader. Het aantal dagen dat u daarna Xenleta-tabletten moet innemen, is afhankelijk van het aantal dagen dat u bent behandeld via indruppeling.

Uw arts zal u vertellen hoe lang u Xenleta moet innemen. Het is belangrijk dat u de kuur afmaakt.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem contact op met uw arts of apotheker als u per ongeluk te veel tabletten heeft ingenomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. U moet met de volgende geplande dosis verdergaan met uw kuur.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Gebruik de volledige door uw arts voorgeschreven tablettenkuur, ook als u zich beter begint te voelen voordat alle tabletten op zijn. Als u te snel stopt met het innemen van de tabletten, kan de infectie terugkeren of kan uw toestand verergeren.

Sommige bacteriën kunnen achterblijven en resistent worden tegen antibiotica als u de kuur niet afmaakt of als u uw tabletten niet op het juiste moment inneemt. Dit kan ertoe leiden dat de infectie terugkeert of dat het antibioticum niet werkt als de infectie terugkeert.

Als u een bijwerking krijgt waarover u zich zorgen maakt, raadpleeg dan onmiddellijk een arts voordat u de volgende dosis inneemt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- * laag kaliumgehalte in uw bloed (hypokaliëmie), wat kan leiden tot spierzwakte, trillende spieren of een afwijkend hartritme
- * slapeloosheid (insomnie)
- * hoofdpijn
- * verandering van het hartritme (waargenomen op een ECG, waarmee de elektrische activiteit van het hart wordt gemeten)
- * diarree
- * misselijkheid of braken
- * stijging van een speciaal leverenzym in het bloed (transaminasen)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- * ontsteking van de darmen die diarree veroorzaakt (colitis) door een infectie met de bacterie *Clostridioides difficile* (voorheen aangeduid als *Clostridium difficile*)
- * schimmelinfectie (gistinfectie) van de keel en mond (spruw of candida-infectie)
- * schimmelinfectie (gistinfectie) van de vagina en vulva (spruw of candida-infectie)
- * daling van het aantal rode bloedcellen (anemie), wat kan leiden tot een bleke huid en zwakte of kortademigheid.
- * daling van het aantal bloedplaatjes (bloedcellen die het bloed helpen stollen) met als gevolg een groter risico op bloedingen of blauwe plekken
- * angst
- * duizeligheid
- * een vermoeid of slaperig gevoel
- * onregelmatige hartslag of onregelmatig hartritme of hartkloppingen
- * pijn achter in de neus en keel
- * maagpijn, buikpijn of pijn rond de maag
- * obstipatie (verstopping)
- * indigestie (probleem met de spijsvertering), brandend maagzuur of ontsteking van de maagwand (gastritis)
- * stijging van een leverenzym in het bloed (gamma-glutamyltransferase en alkalische fosfatase)
- * stijging van een spierenzym in het bloed (creatininefosfokinase)
- * moeite met plassen of het volledig legen van de blaas (urineretentie)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de blisterverpakking. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel gelden geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- * De werkzame stof in dit middel is lefamuline. Elke tablet bevat lefamuline-acetaat, overeenkomend met 600 mg lefamuline.
- * De andere stoffen in dit middel zijn colloïdaal siliciumdioxide (E551), croscarmellose natrium (E468), magnesiumstearaat (E572), mannitol (E421), microkristallijne cellulose (E460), povidon K30, talk (E553b).
- * Filmomhulling: zwart ijzeroxide (E172), indigokarmijnlak (E132), macrogol, poly(vinylalcohol) (E1203), propyleenglycol, schellak (E904), talk, titaandioxide (E171).

Hoe ziet Xenleta eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Xenleta 600 mg filmomhulde tabletten zijn blauwe, ovale, filmomhulde tabletten met op één zijde in het zwart het opschrift "LEF 600".

Xenleta filmomhulde tabletten worden geleverd in blisterverpakkingen met 10 tabletten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: Informatie voor de patiënt

Xenleta 150 mg concentraat en oplosmiddel voor oplossing voor infusie lefamuline

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Zie rubriek 4.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Xenleta en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Xenleta en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Xenleta is een antibioticum dat de werkzame stof lefamuline bevat. Het behoort tot een groep van geneesmiddelen die 'pleuromutilinen' worden genoemd.

Lefamuline werkt door het doden van bepaalde bacteriën die infecties veroorzaken.

Xenleta wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met bacteriële infecties in de longen, ook aangeduid als pneumonie, wanneer andere behandelingen voor pneumonie niet geschikt worden geacht.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent **allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel**. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent **allergisch voor andere geneesmiddelen** die behoren tot de pleuromutiline-groep.
- U **neemt bepaalde geneesmiddelen in** die een interactie kunnen hebben met Xenleta. De reden hiervoor is dat sommige geneesmiddelen de werking van Xenleta kunnen belemmeren of kunnen leiden tot bijwerkingen als ze in combinatie met Xenleta worden toegediend. Zie **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?** voor voorbeelden.
- U **neemt geneesmiddelen in** die veranderingen in de elektrische activiteit van het hart kunnen veroorzaken, zoals waargenomen op een ECG (zie **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?** hieronder). De reden hiervoor is dat lefamuline kan leiden tot een aandoening aangeduid als verlengd QT-interval, dat wil zeggen een abnormale elektrische activiteit die van invloed is op het hartritme.
- U heeft een **verstoorde zoutbalans** in het bloed (met name laag kaliumgehalte in het bloed).
- U heeft of had een **onregelmatig hartritme of een afwijkende ECG-bevinding aangeduid als QT-verlenging**

- U heeft een **zeer trage hartslag** (bradycardie).
- Uw **hart werkt niet goed genoeg** (hartfalen).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt toegediend:

- als u **nierfalen** heeft en dialyse nodig heeft;
- als u lijdt aan cirrose (**ernstige leverziekte**)

Is een van deze punten op u van toepassing, of twijfelt u hierover? Neem dan contact op met uw arts voordat Xenleta aan u wordt toegediend.

Als u tijdens of na de toediening van Xenleta ernstige diarree krijgt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts omdat het nodig kan zijn om uw behandeling te onderbreken. Antibiotica kunnen leiden tot een overmatige groei van bepaalde bacteriën in uw darmen die de darmen kunnen beschadigen en ernstige diarree kunnen veroorzaken.

Als u een gele huid (geelzucht) krijgt of het oogwit geel wordt (icterus sclera), neem dan contact op met uw arts omdat u het gebruik van Xenleta of andere geneesmiddelen mogelijk moet staken.

Andere infecties

Er is een kleine kans dat u tijdens of na de behandeling met Xenleta een andere infectie krijgt die door een andere bacterie wordt veroorzaakt. Uw arts zal u nauwlettend controleren op nieuwe infecties en u zo nodig een andere behandeling geven.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Xenleta wordt **niet aanbevolen** voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast Xenleta nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts. De onderstaande lijsten bevatten alleen enkele voorbeelden van geneesmiddelen die moeten worden vermeden wanneer lefamuline wordt ingenomen of waarvoor voorzichtigheid is geboden. Uw arts zal beslissen of lefamuline geschikt is voor u.

U mag de volgende geneesmiddelen niet samen met lefamuline innemen:

- carbamazepine, fenytoïne, primidon (voor epilepsie);
- efavirenz (voor hiv)
- sint-janskruid, een kruidenmiddel (voor de behandeling van depressie en neerslachtigheid)
- bosentan, diltiazem, amiodaron, sotalol, kinidine, procaïnamide (voor angina, verhoogde bloeddruk of hartritmestoornissen)
- rifampicine, claritromycine, erytromycine (voor bacteriële infecties)
- fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol (voor schimmelinfecties)
- ketoconazol (voor de ziekte van Cushing)
- repaglinide (voor diabetes)
- nefazodon, amitriptyline of pimozide (voor depressie of andere psychische aandoeningen)

Uw arts moet de dosis van sommige geneesmiddelen mogelijk aanpassen terwijl u lefamuline gebruikt. Die geneesmiddelen zijn onder meer:

- * lovastatine, rosuvastatine of simvastatine (om het cholesterolgehalte te verlagen)
- * metformine (voor diabetes)
- * ethinylestradiol (gebruikt in anticonceptiepillen)

Zwangerschap en borstvoeding

Xenleta mag niet aan u worden toegediend als u zwanger bent of borstvoeding geeft. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat dit geneesmiddel aan u wordt toegediend.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Xenleta heeft geen invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

Xenleta bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 1055 mg natrium (hoofdbestanddeel van keukenzout) in elke doseereenheid. Dit komt overeen met 53% van de aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium via de voeding voor een volwassene.

3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?

Xenleta wordt u toegediend **door een arts of verpleegkundige**.

De aanbevolen dosering volwassenen is 150 mg om de 12 uur. U krijgt het middel toegediend via indruppeling (infuus) rechtstreeks in een ader (intraveneus) gedurende een periode van één uur.

Een behandeling duurt gewoonlijk 7 dagen, of langer als uw arts dat adviseert.

Na aanvang van de behandeling met Xenleta via indruppeling kan uw arts besluiten over te schakelen op Xenleta-tabletten om de behandeling te voltooien. De totale behandelduur (indruppeling en tabletten) bedraagt niet meer dan zeven dagen.

Heeft u te veel van dit middel gekregen?

Xenleta wordt u in het ziekenhuis toegediend door een arts of verpleegkundige. Het is dan ook onwaarschijnlijk dat u te veel krijgt toegediend. Vertel het uw arts of verpleegkundige als u bang bent dat u mogelijk te veel Xenleta heeft gekregen.

Heeft u een dosis Xenleta overgeslagen?

Xenleta wordt u in het ziekenhuis toegediend door een arts of verpleegkundige. Het is dan ook onwaarschijnlijk dat u een dosis overslaat. Vertel het uw arts of verpleegkundige als u bang bent dat u een dosis heeft overgeslagen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vaak (kan bij maximaal 1 op de 10 personen voorkomen)

- laag kaliumgehalte in uw bloed (hypokaliëmie), wat kan leiden tot spierzwakte, trillende spieren of een afwijkend hartritme
- slapeloosheid (insomnie)
- hoofdpijn
- diarree
- misselijkheid of braken
- stijging van een speciaal leverenzym in het bloed (transaminasen)
- roodheid of zwelling of pijn op de injectieplaats
- verandering van het hartritme (waargenomen op een ECG, waarmee de elektrische activiteit van het hart wordt gemeten)

Soms (kan bij maximaal 1 op de 100 personen voorkomen)

- ontsteking van de darmen die diarree veroorzaakt (colitis) als gevolg van een infectie met een type bacteriën genaamd *Clostridioides difficile* (voorheen aangeduid als *Clostridium difficile*)
- schimmelinfectie (gistinfectie) van de keel en mond (spruw of candida-infectie)
- schimmelinfectie (gistinfectie) van de vagina en vulva (spruw of candida-infectie)
- daling van het aantal rode bloedcellen (anemie), wat kan leiden tot een bleke huid en zwakte of kortademigheid
- daling van het aantal bloedplaatjes (bloedcellen die het bloed helpen stollen) met als gevolg een groter risico op bloedingen of blauwe plekken

- angst
- duizeligheid
- een vermoeid of slaperig gevoel
- onregelmatige hartslag of onregelmatig hartritme of hartkloppingen
- pijn achter in de neus en keel
- maagpijn, buikpijn of pijn rond de maag
- obstipatie
- indigestie, brandend maagzuur of ontsteking van de maagwand (gastritis)
- stijging van een leverenzym in het bloed (gamma-glutamyltransferase en alkalische fosfatase)
- stijging van een spierenzym in het bloed (creatininefosfokinase)
- moeite met plassen of het volledig legen van de blaas (urineretentie)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de flacon en de buitenverpakking. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Concentraat: bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Oplosmiddel: bewaren beneden 25 °C. Niet in de vriezer bewaren.

Na verdunning:

De stabiliteit van de verdunde oplossing is aangetoond voor de duur van 24 uur bij kamertemperatuur en voor 48 uur bij 2 °C tot 8 °C. Onmiddellijk na verdunning gebruiken. Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden na opening en de bewaarcondities vóór gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker; deze zijn normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij de verdunning is uitgevoerd onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

De verdunde oplossing moet helder en kleurloos zijn en mag niet worden gebruikt als de oplossing deeltjes bevat of troebel is.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is lefamuline. Elke flacon bevat lefamuline-acetaat, overeenkomend met 150 mg lefamuline.
- De andere stoffen in dit middel zijn citroenzuur (E330), natriumcitraatdihydraat (E331), natriumchloride en water voor injectie.

Hoe ziet Xenleta eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Xenleta is een concentraat voor oplossing voor infusie.

Het concentraat is een heldere, kleurloze oplossing in een glazen flacon, afgedicht met een rubber stop en verzegeld met een afneembare dop.

Het oplosmiddel is een heldere kleurloze oplossing in een polypropyleen infusiezak.

Xenleta wordt geleverd in een verpakking met 2 flacons met concentraat en 2 infusiezakken met oplosmiddel.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

<.....>

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Instructies voor verdunning vóór toediening

Parenterale (intraveneuze) geneesmiddelen dienen vóór toediening visueel op deeltjes en verkleuring te worden geïnspecteerd. Alleen oplossingen die helder, kleurloos en vrij van zichtbare deeltjes zijn, mogen worden verdund.

Hoe Xenleta te bereiden voor toediening?

Algemene voorzorgsmaatregelen

Elke flacon en infuuszak is uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Voor de bereiding en toediening van de oplossing moeten standaard aseptische technieken worden gebruikt.

Instructies voor verdunning en infusie

Het Xenleta-concentraat moet worden gemengd in de zak met oplosmiddel die 250 ml oplossing bestaande uit 10 mM met citraat gebufferde zoutoplossing bevat, en moet via infusie worden toegediend.

1. Trek op aseptische wijze 15 ml Xenleta op uit de flacon met concentraat.
2. Breng het concentraat over naar de zak met oplosmiddel die 250 ml oplossing van 10 mM met citraat gebufferd 0,9% natriumchloride bevat.
3. Gooi de ongebruikte inhoud van de flacon met concentraat weg. De flacon met concentraat en de zak met oplosmiddel zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik.
4. De verdunde oplossing moet helder en kleurloos zijn. Parenterale geneesmiddelen dienen vóór toediening visueel op deeltjes en verkleuring te worden geïnspecteerd, voor zover de oplossing en de verpakking dit toelaten.
5. Dien toe via intraveneuze infusie gedurende een periode van 60 minuten door middel van rechtstreekse infusie of via een reeds aanwezige Y-set voor infusie. Vermijd snelle intraveneuze infusie en bolusinfusie.

6. Dien alleen toe via intraveneuze infusie.

De compatibiliteit van gereconstitueerd Xenleta met intraveneuze geneesmiddelen, additieven of stoffen anders dan 10mM met citraat gebufferd 0,9% natriumchloride voor intraveneuze infusie of 0,9% natriumchloride voor intraveneuze infusie is niet vastgesteld. Als een gemeenschappelijke intraveneuze lijn wordt gebruikt om naast Xenleta andere geneesmiddelen toe te dienen, moet de lijn vóór en na elke toediening van Xenleta worden gespoeld met 0,9% natriumchloride voor intraveneuze infusie.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.