

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xenleta 600 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient de l'acétate de léfamuline équivalant à 600 mg de léfamuline. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé bleu, ovale, (19,8 mm de longueur et 9,7 mm de largeur), portant l'inscription «LEF 600» en noir sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Xenleta est indiqué dans le traitement des pneumonies communautaires (PC) chez les adultes lorsque les antibiotiques habituellement recommandés dans le traitement initial de la PC sont jugés inappropriés ou lorsque ceux-ci n'ont pas été efficaces (voir rubrique 5.1).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée de léfamuline est décrite dans le tableau 1.

Les patients peuvent être traités par la léfamuline par voie orale pendant toute la période de traitement en fonction de leur état clinique. Le traitement initial par voie intraveineuse (voir le résumé des caractéristiques du produit de Xenleta solution pour perfusion) peut être suivi par un traitement oral selon le contexte clinique.

Tableau 1: Posologie de Xenleta

| Posologie | Durée du traitement |
|--|---|
| Léfamuline par voie orale uniquement: 1 comprimé de Xenleta 600 mg par voie orale toutes les 12 heures | 5 jours |
| Léfamuline par voie intraveineuse, pouvant être suivie par la léfamuline par voie orale: 150 mg de Xenleta toutes les 12 heures par perfusion intraveineuse pendant 60 minutes, ce traitement initial pouvant être suivi par 1 comprimé de Xenleta 600 mg par voie orale toutes les 12 heures | 7 jours de traitement au total, par voie intraveineuse ou par voie intraveineuse suivie par la voie orale |

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale, y compris ceux sous hémodialyse (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la léfamuline chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés en entier avec de l'eau. Xenleta doit être pris à jeun, au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas (voir section 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypersensibilité à toute autre substance appartenant à la classe des pleuromutilines.

Administration concomitante d'inducteurs modérés ou puissants du CYP3A (par exemple, éfavirenz, phénytoïne, rifampicine) ou d'inhibiteurs puissants du CYP3A (par exemple, clarithromycine, itraconazole, ritonavir) (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante de substrats du CYP3A (par exemple, neuroleptiques, érythromycine, antidépresseurs tricycliques) prolongeant l'intervalle QT (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante de médicaments qui prolongent l'intervalle QT tels que les médicaments antiarythmiques de classe IA (par exemple, quinidine, procaïnamide) ou de classe III (par exemple, amiodarone, sotalol) (voir rubrique 4.5).

Allongement connu de l'intervalle QT.

Déséquilibre électrolytique, notamment hypokaliémie non corrigée.

Bradycardie cliniquement significative, insuffisance cardiaque congestive ou antécédents d'arythmies ventriculaires symptomatiques.

Administration concomitante de substrats du CYP2C8 (par exemple, répaglinide) (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Allongement de l'intervalle QTc et conditions cliniques potentiellement associées à un allongement de l'intervalle QTc

Des modifications de l'électrophysiologie cardiaque ont été observées dans des études cliniques et non cliniques portant sur la léfamuline. Lors d'essais cliniques menés chez des patients présentant une pneumonie communautaire, la variation moyenne de l'intervalle QTcF aux Jours 3 à 4 par rapport à la valeur initiale était de 11,4 ms. Des allongements de l'intervalle QTcF supérieurs à 30 ms et supérieurs à 60 ms par rapport à la valeur initiale ont été observés chez 17,9 % et chez 1,7 % des patients, respectivement, et étaient plus fréquents à la suite d'une administration intraveineuse qu'après une administration orale.

La léfamuline doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale nécessitant une dialyse, car les perturbations métaboliques associées à l'insuffisance rénale peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QT.

La léfamuline doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une cirrhose légère, modérée ou sévère, car les troubles métaboliques associés à une insuffisance hépatique peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QT.

Diarrhée associée à *Clostridioides* (anciennement *Clostridium*) *difficile*

Des cas de diarrhée associée à *C. difficile* (DACD) sous léfamuline ont été rapportés et peuvent varier d'une diarrhée modérée jusqu'à une colite mortelle. Une DACD doit être envisagée chez tous les patients présentant une diarrhée pendant ou après l'administration de léfamuline (voir rubrique 4.8). Un examen minutieux des antécédents médicaux est nécessaire, étant donné que des cas de DACD ont été rapportés plus de deux mois après l'administration de médicaments antibactériens.

Si une DACD est suspectée ou confirmée, il peut être nécessaire d'interrompre le traitement en cours par l'antibiotique non dirigé contre *C. difficile*. Un traitement symptomatique approprié ainsi que l'administration d'un traitement spécifique contre *Clostridioides difficile* doivent être envisagés.

Micro-organismes non sensibles

Une utilisation prolongée peut entraîner une prolifération de micro-organismes non sensibles pouvant nécessiter une interruption du traitement ou d'autres mesures appropriées.

Effets sur les transaminases hépatiques

La surveillance des transaminases hépatiques (ALAT, ASAT) est recommandée au cours du traitement, en particulier chez les patients dont le taux de transaminases est élevé à l'état basal (voir rubrique 4.8).

Insuffisance hépatique

Les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B du score de Child-Pugh) ou sévère (classe C du score de Child-Pugh) ont un taux de liaison aux protéines plasmatiques plus faible par rapport à des sujets sains ou à des sujets présentant une insuffisance hépatique légère (classe A du score de Child-Pugh). Le traitement doit être instauré chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère uniquement après une évaluation minutieuse du rapport bénéfices/risques en raison de potentiels effets indésirables liés à des concentrations libres plus élevées de léfamuline, dont un allongement de l'intervalle QTcF. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement «sans sodium».

4.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Interactions pharmacodynamiques

L'administration concomitante de léfamuline et d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Interactions pharmacocinétiques

Effets d'autres médicaments sur la léfamuline

Utilisation avec des inducteurs modérés et puissants du CYP3A ou de la P-gp

Les médicaments qui sont des inducteurs modérés ou puissants du CYP3A (par exemple, la rifampicine, le millepertuis [*Hypericum perforatum*], la carbamazépine, la phénytoïne, le bosentan, l'éfavirenz, la primidone) peuvent diminuer significativement la concentration plasmatique de léfamuline et conduire à une réduction de l'effet thérapeutique de la léfamuline. L'administration concomitante de ces médicaments et de léfamuline est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Utilisation avec des inhibiteurs puissants du CYP3A ou de la P-gp

Les médicaments qui sont des inhibiteurs puissants du CYP3A et de la P-gp (par exemple, la clarithromycine, le diltiazem, l'itraconazole, le kétoconazole, le néfazodone, le posaconazole, les schémas thérapeutiques contenant du ritonavir, le voriconazole) peuvent modifier l'absorption de la léfamuline et donc augmenter les concentrations plasmatiques de léfamuline. L'administration concomitante de léfamuline et de ces médicaments ou de jus de pamplemousse est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Effets possibles de la léfamuline sur d'autres médicaments

La léfamuline est un inhibiteur modéré du CYP3A, mais n'a pas de potentiel d'induction.

L'administration concomitante de léfamuline par voie orale et de médicaments métabolisés par le CYP3A, tels que l'alprazolam, l'alfentanil, l'ibrutinib, la lovastatine, la simvastatine, le triazolam, le vardénafil et le vérapamil, peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments (voir le tableau 2).

L'administration concomitante de léfamuline et de médicaments métabolisés par le CYP2C8 (par exemple, le répaglinide) peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments. L'administration concomitante de substrats du CYP2C8 est contre-indiquée (voir rubrique 4.3 et tableau 2).

Dans une étude clinique d'interaction médicamenteuse, aucune interaction cliniquement pertinente n'a été observée en cas d'administration concomitante de léfamuline et de digoxine, un substrat de la P-gp. Des études cliniques d'interaction médicamenteuse avec la léfamuline et les substrats d'autres transporteurs n'ont pas été réalisées. Des études in vitro ont montré que la léfamuline agit comme inhibiteur des transporteurs OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OCT1 et MATE1. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de l'administration concomitante de léfamuline et de substrats de ces transporteurs, en particulier pour les substrats à marge thérapeutique étroite.

Le tableau 2 résume les effets sur les concentrations plasmatiques de léfamuline et sur les médicaments administrés de façon concomitante, exprimés sous la forme de rapports des moyennes calculées par la méthode des moindres carrés (intervalle de confiance à 90 %). La direction de la flèche indique la direction de la variation des expositions (C_{max} et ASC), ↑ indique une augmentation de plus de 25 %, ↓ une diminution de plus de 25 %, et ↔ indique qu'il n'y a eu aucun changement (diminution ou augmentation inférieure ou égale à 25 %). Le tableau ci-dessous n'est pas exhaustif.

Tableau 2: Interactions de Xenleta par voie orale avec d'autres médicaments et recommandations cliniques

| Médicament par classe thérapeutique/mécanisme d'interaction possible | Effets sur les concentrations de médicaments | C_{max} | ASC | Recommandations cliniques |
|--|--|---------------------|---------------------|---|
| ANTIARYTHMIQUES | | | | |
| Digoxine Dose unique de 0,5 mg (inhibition de la P-gp) | — Digoxine | 1,05 (0,88-1,26) | 1,11 (0,98-1,27) | Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. |
| ANTIDÉPRESSEURS | | | | |

| Médicament par classe thérapeutique/mécanisme d'interaction possible | Effets sur les concentrations de médicaments | C_{max} | ASC | Recommandations cliniques |
|---|---|------------------------|---------------------|---|
| Fluvoxamine* 100 mg deux fois par jour (inhibition légère du CYP3A) | Non étudié Attendu ↔ Léfamuline | | | Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. |
| ANTIDIABÉTIQUES | | | | |
| Metformine Dose unique de 1 000 mg (inhibition de MATE, OCT1, OCT2) | Non étudié | | | La prudence est recommandée. L'administration concomitante de léfamuline peut conduire à des expositions plus élevées de metformine. Les patients doivent faire l'objet d'un suivi. |
| Répaglinide* Dose unique de 0,25 mg (inhibition de CYP3A4, CYP2C8) | Non étudié Attendu ↑ Répaglinide | | | L'administration concomitante de léfamuline peut entraîner une augmentation des expositions de répaglinide et est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). |
| ANTIFONGIQUES | | | | |
| Kétoconazole 200 mg deux fois par jour (inhibition forte du CYP3A4) | ↑ Léfamuline | 1,58 (1,38-1,81) | 2,65 (2,43-2,90) | L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A, tels que le kétoconazole, peut entraîner une augmentation des expositions de léfamuline et est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). |
| Fluconazole* 400 mg le 1 ^{er} jour + 200 mg une fois par jour (inhibition modérée du CYP3A) | Non étudié Attendu ↑ Léfamuline | | | L'administration concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). |
| ANTIMYCOBACTÉRIENS | | | | |
| Rifampicine 600 mg une fois par jour (induction forte du CYP3A) | ↓ Léfamuline | 0,43 (0,37-0,50) | 0,28 (0,25-0,31) | L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A peut entraîner une diminution de l'effet thérapeutique de la léfamuline et est |

| Médicament par classe thérapeutique/mécanisme d'interaction possible | Effets sur les concentrations de médicaments | C_{max} | ASC | Recommandations cliniques |
|---|---|------------------------|------------|---|
| | | | | contre-indiquée (voir rubrique 4.3). |
| PRODUITS CONTENANT DE L'ÉTHINYLESTRADIOL | | | | |
| Éthinylestradiol* (EE) 35 µg une fois par jour (inhibition du CYP3A4) | Non étudié | | | À utiliser avec prudence. (voir rubrique 4.6). |
| AGENTS ANTIVIRAUX CONTRE LE VIH | | | | |
| Éfavirenz * 600 mg une fois par jour (induction modérée du CYP3A4) | Non étudié Attendu ↓ Léfamuline | | | L'administration concomitante d'inducteurs modérés du CYP3A peut entraîner une diminution de l'effet thérapeutique de la léfamuline et est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). |
| ANTAGONISTE DES RÉCEPTEURS DE LA BENZODIAZÉPINE BZ1 | | | | |
| Zolpidem* Dose unique de 10 mg (inhibition du CYP3A4) | Non étudié Attendu ↑ Zolpidem | | | Surveiller les effets indésirables lors de l'administration concomitante de la léfamuline. Envisager une adaptation posologique du zolpidem [#] . |
| SUPPRESSEURS ET NEUTRALISANTS DE L'ACIDE GASTRIQUE | | | | |
| Oméprazole | Non étudié Attendu: ↔ Léfamuline | | | Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. |
| PHYTOTHÉRAPIE | | | | |
| Millepertuis (induction forte du CYP3A4) | Non étudié Attendu: ↓ Léfamuline | | | L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A peut entraîner une diminution de l'effet thérapeutique de la léfamuline et est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). |
| INHIBITEURS DE LA HMG-COA RÉDUCTASE | | | | |
| Rosuvastatine Dose unique de 20 mg Atorvastatine, Lovastatine, Pravastatine (inhibition du CYP3A, BCRP, OATP1) | Non étudié | | | À utiliser avec prudence. |
| AGENTS SÉDATIFS | | | | |

| Médicament par classe thérapeutique/mécanisme d'interaction possible | Effets sur les concentrations de médicaments | C_{max} | ASC | Recommandations cliniques |
|---|---|------------------------|---------------------|--|
| Midazolam Dose orale unique de 2 mg (inhibition du CYP3A4) | — Midazolam | 2,03 (1,84-2,23) | 3,07 (2,75-3,43) | La prudence est recommandée lorsqu'il est administré avec de la léfamuline orale. Envisager une adaptation posologique du midazolam [#] . |

*Sur la base d'études d'interactions *in vitro*, un modèle PBPK (pharmacocinétique/physiologique) a été développé et utilisé pour la prédiction.

[#]Se référer au RCP correspondant.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Xenleta. Les femmes qui prennent des contraceptifs oraux doivent utiliser une méthode de contraception mécanique supplémentaire.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la léfamuline chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une augmentation de l'incidence de la mortalité (voir rubrique 5.3).

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Xenleta n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si la léfamuline et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Les données pharmacocinétiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de la léfamuline et de ses métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3).

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par Xenleta.

Fertilité

Les effets de la léfamuline sur la fertilité chez les humains n'ont pas été étudiés.

La léfamuline n'a entraîné aucune altération de la fertilité ou de la reproduction chez le rat (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Xenleta n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la diarrhée (7 %), les nausées (4 %), les vomissements (2 %), l'augmentation du taux d'enzymes hépatiques (2 %), les maux de tête (1 %), l'hypokaliémie (1 %) et l'insomnie (1 %).

Les troubles gastro-intestinaux étaient principalement liés à la formulation orale de léfamuline et ont conduit à l'arrêt du traitement dans moins de 1 % des cas.

L'effet indésirable grave le plus fréquemment rapporté est la fibrillation auriculaire (< 1 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Sur la base de données regroupées issues des essais de phase III pour les formulations intraveineuse et orale, les effets indésirables suivants ont été rapportés avec la léfamuline. Les effets indésirables sont classés en fonction de la classe de systèmes d'organes et de la fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3: Fréquence des effets indésirables issus des essais cliniques par classe de systèmes d'organes

| Classe de systèmes d'organes | Fréquent | Peu fréquent |
|--|--|---|
| Infections et infestations | | Colite à <i>Clostridioides difficile</i> Candidose oropharyngée Infection mycotique vulvovaginale |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | Anémie Thrombocytopénie |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Hypokaliémie | |
| Troubles psychiatriques | Insomnie | Anxiété |
| Affections du système nerveux | Maux de tête | Étourdissements Somnolence |
| Affections cardiaques | Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme | Fibrillation auriculaire Palpitations |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | Douleurs oropharyngées |
| Affections gastro-intestinales | Diarrhée Nausées Vomissements | Douleurs abdominales Douleur abdominale haute Constipation Dyspepsie Inconfort épigastrique Gastrite Gastrite érosive |
| Affections hépatobiliaires | Alanine aminotransférase augmentée* Aspartate aminotransférase augmentée* | Phosphatase alcaline sanguine augmentée Gamma-glutamyltransférase augmentée |
| Affections du rein et des voies urinaires | | Rétention urinaire |
| Investigations | | Créatinine phosphokinase augmentée |

*Dans les essais de phase III (données regroupées pour les formulations intraveineuse et orale), des taux d'alanine aminotransférase $> 3x$ et $> 5x$ la limite supérieure de la normale (LSN) lors de la période initiale de traitement ont été observés chez 5 % et 2 % des patients sous Xenleta contre 5 % et 1 % chez les patients sous moxifloxacine. Des taux d'aspartate aminotransférase lors de la période initiale de traitement $> 3x$ et $> 5x$ LSN ont été observés chez 4 % et 1 % des patients sous Xenleta, contre 2 % et 1 % des patients sous moxifloxacine. Ces patients étaient asymptomatiques avec des

résultats d'analyses réversibles, un pic ayant été généralement atteint au cours de la première semaine d'administration de Xenleta. Aucun patient sous Xenleta n'a répondu aux critères de la loi de Hy.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Les doses uniques les plus élevées administrées lors d'essais cliniques ont été de 750 mg par voie orale chez des sujets sains, sans être reliées à des effets indésirables graves. L'intervalle QT peut augmenter avec une exposition croissante à la léfamuline. En cas de surdosage de léfamuline, une surveillance du patient doit être effectuée et un traitement symptomatique doit être mis en place. L'hémodialyse n'éliminera pas de manière significative la léfamuline de la circulation générale.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antibactériens à usage systémique, autres antibactériens, code ATC: **J01XX12**.

Mécanisme d'action

La léfamuline est un antibiotique de la famille des pleuromutilines. Il inhibe la synthèse protéique bactérienne en interagissant avec les sites A et P du centre peptidyl transférase (CPT) dans la partie centrale du domaine V de l'ARNr 23S de la sous-unité 50S du ribosome, empêchant le positionnement correct de l'ARNt.

Résistance

La résistance à la léfamuline chez des espèces habituellement sensibles peut être due à des mécanismes incluant une protection spécifique ou une modification de la cible ribosomale par les protéines ABC-F telles que les protéines *vga* (A, B, E), la méthyltransférase Cfr, ou par mutations des protéines ribosomales L3 et L4 ou dans le domaine V de l'ARNr 23S.

Le Cfr confère généralement une résistance croisée avec les oxazolidinones, les lincosamides, les phénicolés et les streptogramines du groupe A. Les protéines ABC-F peuvent conférer une résistance croisée avec les lincosamides et les streptogramines du groupe A.

Les organismes résistants aux autres antibiotiques de la classe des pleuromutilines sont généralement résistants à la léfamuline.

L'activité de la léfamuline n'est pas affectée par des mécanismes conférant une résistance aux bêtalactamines, macrolides, quinolones, tétracyclines, inhibiteurs de la synthèse des folates, à la mupirocine et aux glycopeptides.

La résistance intrinsèque à la léfamuline se manifeste chez les *Enterobacterales* (par exemple, *Klebsiella pneumoniae*) et les aérobies Gram négatif non fermentantes (par exemple, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*).

Activité antibactérienne en association avec d'autres antibiotiques

Les études *in vitro* n'ont pas démontré d'antagonisme entre la léfamuline et l'amikacine, l'azithromycine, l'aztréonam, la ceftriaxone, la lévofloxacine, le linézolide, le méropénème, la pénicilline, la tigécycline, l'association triméthoprim/sulfaméthoxazole et la vancomycine.

Concentrations critiques

Les valeurs critiques des concentrations minimales inhibitrices (CMI) établies par l'*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) sont les suivantes:

| Organisme | Concentrations minimales inhibitrices (mg/L) | |
|---------------------------------|--|--------------------|
| | Sensible (\leq S) | Résistant ($>$ R) |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 0,5 | 0,5 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 0,25 | 0,25 |

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

Le rapport entre l'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps de la fraction libre du médicament sur 24 heures et la concentration minimale inhibitrice (ratio ASC/CIM sur 24 h) est le paramètre le mieux corrélé à l'activité antimicrobienne de la léfamuline vis-à-vis de *S. pneumoniae* et de *S. aureus*.

Efficacité clinique vis-à-vis de pathogènes spécifiques

L'efficacité a été démontrée dans des études cliniques vis-à-vis de bactéries pathogènes, celles-ci étant sensibles *in vitro* à la léfamuline, listées ci-après selon l'indication:

Pneumonie communautaire

- Bactéries à Gram positif:
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Staphylococcus aureus*
- Bactéries à Gram négatif:
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Legionella pneumophila*
- Autres bactéries:
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Chlamydia pneumoniae*

L'efficacité clinique n'a pas été établie vis-à-vis des bactéries pathogènes suivantes qui sont pertinentes au regard des indications approuvées, même si des études *in vitro* suggèrent que ces bactéries devraient être sensibles à la léfamuline en l'absence de mécanismes de résistance acquis:

- Bactéries à Gram négatif:
 - *Haemophilus parainfluenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xenleta dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication pneumonie communautaire (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Informations issues des essais cliniques

Dans une analyse en sous-groupes post-hoc de deux essais de phase 3 menés chez des patients présentant une pneumonie communautaire, les taux de guérison clinique lors d'une visite après traitement chez des patients ayant une culture d'expectoration positive, une hémoculture positive ou un test d'antigène urinaire positif pour *S. pneumoniae* étaient inférieurs chez les patients traités par la

léfamuline par rapport aux patients traités par la moxifloxacine. Lors de l'instauration du traitement par voie intraveineuse, les taux de guérison étaient de 28/36 [77,8 %; (intervalles de confiance (IC) à 95 %, de 60,8 % à 89,9 %)] pour la léfamuline, versus 26/31 [83,9 %; (IC 95 %, de 66,3 % à 94,6 %)] pour la moxifloxacine. Lors de l'instauration du traitement par voie orale, les taux de guérison étaient de 19/25 [76 %; IC à 95 %, de 55,9 % à 90,6 %] versus 30/32 [93,8 %; (IC 95 %, de 79,2 % à 99,2 %)], respectivement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale d'un comprimé de 600 mg à libération immédiate, la biodisponibilité orale de léfamuline dans des conditions de jeûne était de 25,8 %. L'exposition au Jour 1 (ASC_{0-12h}) était équivalente à l'exposition obtenue avec 150 mg de léfamuline administrés par voie intraveineuse.

L'administration concomitante d'un petit déjeuner riche en graisses et en calories avec une dose orale unique de 600 mg de léfamuline (comprimé à libération immédiate) a entraîné une biodisponibilité absolue légèrement réduite (21,0 %).

Distribution

La léfamuline est modérément à fortement liée aux protéines plasmatiques (glycoprotéine acide alpha-1 > albumine humaine sérique) dans une proportion de 88 à 97 % à une concentration de 1 µg/mL, de 83 à 94 % à 3 µg/mL, et de 73 à 86 % à 10 µg/mL (en fonction du dosage), démontrant une liaison saturable et non linéaire entre 1 et 10 µg/mL. Le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) est de 2,5 L/kg environ. La distribution rapide de la léfamuline dans la peau et les tissus mous a été démontrée par microdialyse, et la distribution dans le liquide sécrété par l'épithélium respiratoire a été démontrée par lavage bronchoalvéolaire.

Biotransformation

Dans le plasma, entre 24 et 42 % de la léfamuline est métabolisée principalement par des réactions de phase I du CYP3A, conduisant majoritairement à des métabolites hydroxylés dépourvus de propriétés antibactériennes, en particulier le principal métabolite BC-8041 (2R-hydroxy léfamuline). BC-8041 est le seul métabolite présent dans le plasma qui représente plus de 10 % (13,6 à 17,3 %) du total des substances liées au médicament après administration par voie orale, alors qu'aucun métabolite ne dépasse 10 % ($\leq 6,7$ %) après administration par voie intraveineuse.

Élimination

L'élimination était multiphasique et la $t_{1/2}$ terminale se situait entre 9 et 10 heures après une administration unique par voie orale ou intraveineuse. Globalement, la léfamuline a été principalement éliminée par la voie non rénale. Entre 9,6 % et 14,1 % d'une dose intraveineuse de léfamuline était excrétée dans l'urine sous forme inchangée dans l'urine. La clairance corporelle totale et la clairance rénale après perfusion intraveineuse de 150 mg étaient d'environ 20 L/h et 1,6 L/h, respectivement.

Populations particulières

Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique de la léfamuline n'a été observée en fonction du sexe, de la race ou du poids.

Personnes âgées

Chez les patients atteints de PC, il a été observé une tendance à l'augmentation de l'exposition à la léfamuline avec l'âge, avec une augmentation aux environs de 50 % de l' ASC_{0-24} à l'état d'équilibre chez les patients âgés de 85 ans ou plus par rapport aux patients âgés de moins de 65 ans.

Insuffisance rénale

Une étude a été réalisée afin de comparer la pharmacocinétique de la léfamuline après administration par voie intraveineuse de 150 mg à 8 sujets présentant une insuffisance rénale sévère et à 7 sujets témoins sains. Huit autres sujets nécessitant une hémodialyse ont reçu 150 mg de léfamuline par voie intraveineuse immédiatement avant la dialyse (sous dialyse) et un jour sans dialyse (hors dialyse). L'ASC, la C_{max} , et la CL de la léfamuline et de son principal métabolite étaient comparables entre les sujets présentant une insuffisance rénale sévère et les sujets sains correspondants, et chez les sujets nécessitant une hémodialyse, qu'ils soient sous dialyse ou hors dialyse. La léfamuline et son principal métabolite n'étaient pas dialysables. L'insuffisance rénale n'a pas eu d'incidence sur l'élimination de la léfamuline.

Insuffisance hépatique

Une étude a été menée pour comparer la pharmacocinétique de la léfamuline après administration intraveineuse de 150 mg à 8 sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B du score de Child-Pugh), à 8 sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C du score de Child-Pugh) et à 11 sujets témoins sains. Aucune modification cliniquement pertinente de l'ASC totale, de la C_{max} et de la CL de la léfamuline et de son principal métabolite n'a été observée entre les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère et les sujets témoins sains. L'insuffisance hépatique n'a pas eu d'impact significatif sur l'élimination de la léfamuline. La liaison aux protéines plasmatiques a diminué avec la progression de l'insuffisance hépatique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et de génotoxicité, ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme.

Chez les rats, aucun effet sur la fertilité masculine ou féminine n'a été considéré comme lié à la léfamuline. La léfamuline et ses métabolites sont excrétés dans le lait des rates allaitantes. Les concentrations maximales de radioactivité dans le plasma et dans le lait étaient respectivement de 3,29 et de 10,7 $\mu\text{g/g}$, après administration d'une dose unique de 30 mg/kg de léfamuline radiomarquée. La léfamuline et ses métabolites ont traversé le placenta des rates gestantes. Dans le plasma des rats nouveaux-nés non sevrés, l'exposition à la léfamuline n'a été observée que pour 1 des 3 portées de femelles traitées dans chacun des groupes à doses moyennes et élevées au 4^e jour postnatal. La substance active n'a pas été quantifiée dans le plasma des rats nouveaux-nés au 20^e jour postnatal.

Les effets indésirables suivants ont été observés chez des animaux ayant des niveaux d'exposition semblables à ceux obtenus en utilisation clinique, et pourraient avoir une signification clinique:

Dans l'étude de développement embryofœtal, portant sur l'effet de la léfamuline pendant la période d'organogenèse chez le rat (GD 6-17), il y a eu 1, 0, 2 et 1 fœtus malformés dans le groupe témoin, le groupe de la faible dose, le groupe de la dose intermédiaire, et le groupe de la forte dose, respectivement. Des malformations (de type fente palatine, mâchoire inférieure courte, malformations des vertèbres et des côtes, et un kyste dans la région du cou) ont été constatées aux doses intermédiaire et forte, mais le lien avec le traitement a été jugé équivoque. La diminution ou l'absence d'ossification d'un certain nombre d'éléments du squelette au sein de tous les groupes traités peut indiquer un retard de développement lié au traitement à toutes les doses évaluées.

Dans l'étude de développement embryofœtal chez le lapin, conduite pendant la période d'organogenèse (GD 6-18), le faible nombre de fœtus vivants in utero dans les groupes traités a limité l'interprétation de l'étude. Les observations faites dans le groupe des animaux traités à la forte dose comprenaient une diminution du poids fœtal et une diminution ou une absence d'ossification d'éléments du squelette, ce qui pourrait indiquer un retard dans le développement.

Dans une étude chez le rat portant sur le développement prénatal et postnatal, l'indice de naissance d'animaux vivants a été réduit (87,4 %) dans le groupe d'animaux traités à la forte dose. En l'absence de résultats identiques obtenus à ce même niveau de dose au cours de l'étude de développement embryofœtal chez le rat, la mortinatalité a été considérée comme un effet lié à la gestation à un stade avancé ou un effet lié à la mise-bas.

La mise en évidence d'anémie régénérative dose-dépendante chez les deux espèces a indiqué que la léfamuline était potentiellement hémolytique à des concentrations supérieures à la concentration de la solution de perfusion qui sera utilisée en clinique. Cet effet n'est pas apparu lors d'une évaluation de compatibilité sanguine *in vitro* avec du sang humain à une concentration de 0,6 mg/mL.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Mannitol (E421)
Povidone
Cellulose microcristalline (E460)
Croscarmellose sodique (E468)
Talc
Dioxyde de silicium Stéarate
de magnésium

Pelliculage

Poly (alcool vinylique) (hydrolysé partiellement) (E1203)
Dioxyde de titane
Macrogol Talc
Laque d'aluminium à l'indigotine (carmin d'indigo) (E132)

Encre d'impression

Gomme-laque
Oxyde de fer noir (E172)
Propylène glycol

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en PVC/PE/PCTFE/Alu contenant 10 comprimés pelliculés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1457/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 27 juillet 2020.

Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xenleta 150 mg solution à diluer et solvant pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de 15 mL de solution à diluer contient de l'acétate de léfamuline équivalant à 150 mg de léfamuline, à diluer jusqu'à une concentration finale de 0,6 mg/mL.

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient 1 055 mg de sodium par dose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer (Concentré) et solvant pour solution pour perfusion.

Le concentré est une solution incolore.

Le solvant est une solution incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Xenleta est indiqué dans le traitement des pneumonies communautaires (PC) chez les adultes lorsque les antibiotiques habituellement recommandés dans le traitement initial de la PC, sont jugés inappropriés ou lorsque ceux-ci n'ont pas été efficaces (voir rubrique 5.1).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée de Xenleta est décrite dans le tableau 1.

Les patients peuvent être traités par la léfamuline par voie intraveineuse pendant toute la période de traitement en fonction de leur état clinique. Le traitement initial par voie intraveineuse peut être suivi par un traitement oral (voir le résumé des caractéristiques du produit de Xenleta 600 mg comprimés pelliculés) selon le contexte clinique.

Tableau 1: Posologie de Xenleta

| Posologie | Durée du traitement |
|---|---------------------|
| Léfamuline par voie intraveineuse uniquement: 150 mg de Xenleta, toutes les 12 heures, par perfusion intraveineuse pendant 60 minutes par perfusion directe ou par l'intermédiaire d'un dispositif de perfusion intraveineuse de type Y qui peut déjà être en place. | 7 jours |

| Posologie | Durée du traitement |
|---|--|
| <p>Léfamuline par voie intraveineuse, pouvant être suivie par la léfamuline par voie orale:</p> <p>150 mg de Xenleta toutes les 12 heures par perfusion intraveineuse pendant 60 minutes, ce traitement initial pouvant être suivi par 1 comprimé de Xenleta 600 mg par voie orale toutes les 12 heures</p> | <p>7 jours de traitement au total, par voie intraveineuse ou par voie intraveineuse suivie par la voie orale</p> |

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale, y compris ceux sous hémodialyse (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la léfamuline chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Xenleta est administré par perfusion intraveineuse pendant 60 minutes dans un volume de perfusion de 250 mL. La vitesse de perfusion recommandée ne doit pas être dépassée.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypersensibilité à toute autre substance appartenant à la classe des pleuromutilines.

Administration concomitante d'inducteurs modérés ou puissants du CYP3A (par exemple, éfavirenz, phénytoïne, rifampicine) (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante de substrats du CYP3A (par exemple, neuroleptiques, érythromycine, antidépresseurs tricycliques) prolongeant l'intervalle QT (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante de médicaments qui prolongent l'intervalle QT tels que les médicaments antiarythmiques de classe IA (par exemple, quinidine, procaïnamide) ou de classe III (par exemple, amiodarone, sotalol) (voir rubrique 4.5).

Allongement connu de l'intervalle QT.

Désordre électrolytique, notamment hypokaliémie non corrigée.

Bradycardie cliniquement significative, insuffisance cardiaque congestive ou antécédents d'arythmies ventriculaires symptomatiques.

Administration concomitante de substrats du CYP2C8 (par exemple, répaglinide) (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Allongement de l'intervalle QTc et conditions cliniques potentiellement associées à un allongement de l'intervalle QTc

Des modifications de l'électrophysiologie cardiaque ont été observées dans des études cliniques et non cliniques portant sur la léfamuline. Lors d'essais cliniques menés chez des patients présentant une pneumonie communautaire, la variation moyenne de l'intervalle QTcF aux Jours 3 à 4 par rapport à la valeur initiale était de 11,4 ms. Des allongements de l'intervalle QTcF supérieurs à 30 ms et supérieurs à 60 ms par rapport à la valeur initiale ont été observés chez 17,9 % et chez 1,7 % des patients, respectivement, et étaient plus fréquents à la suite d'une administration intraveineuse qu'après une administration orale.

L'ampleur de l'allongement de l'intervalle QT peut augmenter avec l'augmentation des concentrations de léfamuline ou l'augmentation de la vitesse de perfusion de la formulation intraveineuse. Par conséquent, la dose et la vitesse de perfusion recommandées ne doivent pas être dépassées.

La léfamuline doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale nécessitant une dialyse, car les perturbations métaboliques associées à l'insuffisance rénale peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QT.

La léfamuline doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une cirrhose légère, modérée ou sévère, car les troubles métaboliques associés à une insuffisance hépatique peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QT.

Diarrhée associée à *Clostridioides* (anciennement *Clostridium*) *difficile*

Des cas de diarrhée associée à *C. difficile* (DACD) sous léfamuline ont été rapportés et peuvent varier d'une diarrhée modérée jusqu'à une colite mortelle. Une DACD doit être envisagée chez tous les patients présentant une diarrhée pendant ou après l'administration de léfamuline (voir rubrique 4.8). Un examen minutieux des antécédents médicaux est nécessaire, étant donné que des cas de DACD ont été rapportés plus de deux mois après l'administration de médicaments antibactériens.

Si une DACD est suspectée ou confirmée, il peut être nécessaire d'interrompre le traitement en cours par l'antibiotique non dirigé contre *C. difficile*. Un traitement symptomatique approprié ainsi que l'administration d'un traitement spécifique contre *Clostridioides difficile* doivent être envisagés.

Micro-organismes non sensibles

Une utilisation prolongée peut entraîner une prolifération de micro-organismes non sensibles pouvant nécessiter une interruption du traitement ou d'autres mesures appropriées.

Effets sur les transaminases hépatiques

La surveillance des transaminases hépatiques (ALAT, ASAT) est recommandée au cours du traitement, en particulier chez les patients dont le taux de transaminases est élevé à l'état basal (voir rubrique 4.8).

Insuffisance hépatique

Les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B du score de Child-Pugh) ou sévère (classe C du score de Child-Pugh) ont un taux de liaison aux protéines plasmatiques plus faible par rapport à des sujets sains ou à des sujets présentant une insuffisance hépatique légère (classe A du score de Child-Pugh). Le traitement doit être instauré chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère uniquement après une évaluation minutieuse du rapport bénéfices/risques en raison de potentiels effets indésirables liés à des concentrations libres plus élevées.

de léfamuline, dont un allongement de l'intervalle QTcF. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement.

Excipients

Ce médicament contient 1 055 mg de sodium par dose, ce qui équivaut à 52,75 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Interactions pharmacodynamiques

L'administration concomitante d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Interactions pharmacocinétiques

Effets d'autres médicaments sur la léfamuline

Utilisation avec des inducteurs modérés et puissants du CYP3A ou de la P-gp

Les médicaments qui sont des inducteurs modérés ou puissants du CYP3A (par exemple, la rifampicine, le millepertuis [*Hypericum perforatum*], la carbamazépine, la phénytoïne, le bosentan, l'éfavirenz, la primidone) peuvent diminuer significativement la concentration plasmatique de léfamuline et conduire à une réduction de l'effet thérapeutique de la léfamuline. L'administration concomitante de ces médicaments et de léfamuline est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Effets possibles de la léfamuline sur d'autres médicaments

L'administration concomitante de léfamuline et de substrats du CYP2C8, tels que le répaglinide, peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments. L'administration concomitante de substrats du CYP2C8 est contre-indiquée (voir rubrique 4.3 et tableau 2).

Dans une étude clinique d'interaction médicamenteuse, aucune interaction cliniquement pertinente n'a été observée en cas d'administration concomitante de léfamuline et de digoxine, un substrat de la P-gp. Des études cliniques d'interaction médicamenteuse avec la léfamuline et les substrats d'autres transporteurs n'ont pas été réalisées. Des études in vitro ont montré que la léfamuline agit comme inhibiteur des transporteurs OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OCT2 et MATE1. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de l'administration concomitante de léfamuline et de substrats de ces transporteurs, en particulier pour les substrats à marge thérapeutique étroite.

Le tableau 2 résume les effets sur les concentrations plasmatiques de léfamuline et sur les médicaments administrés de façon concomitante, exprimés sous la forme de rapports des moyennes calculées par la méthode des moindres carrés (intervalle de confiance à 90 %). La direction de la flèche indique la direction de la variation des expositions (C_{max} et ASC), ↑ indique une augmentation de plus de 25 %, ↓ une diminution de plus de 25 %, et ↔ indique qu'il n'y a eu aucun changement (diminution ou augmentation inférieure ou égale à 25 %). Le tableau ci-dessous n'est pas exhaustif.

Tableau 2: Interactions de Xenleta par voie intraveineuse avec d'autres médicaments et recommandations cliniques

| Médicament par classe thérapeutique/mécanisme d'interaction possible | Effets sur les concentrations de médicaments | C_{max} | ASC | Recommandations cliniques |
|--|--|-----------|-----|-------------------------------------|
| ANTIDÉPRESSEURS | | | | |
| Fluvoxamine* 100 mg deux fois par jour | Non étudié | | | Aucune adaptation posologique de la |

| Médicament par classe thérapeutique/mécanisme d'interaction possible | Effets sur les concentrations de médicaments | C_{max} | ASC | Recommandations cliniques |
|---|---|------------------------|---------------------|---|
| (inhibition légère du CYP3A) | Attendu ↔ Léfamuline | | | léfamuline intraveineuse n'est nécessaire. |
| ANTIDIABÉTIQUES | | | | |
| Metformine Dose unique de 1 000 mg (inhibition de MATE, OCT1, OCT2) | Non étudié | | | La prudence est recommandée. L'administration concomitante de léfamuline peut conduire à des expositions plus élevées de metformine. Les patients doivent faire l'objet d'un suivi. |
| Répaglinide* Dose unique de 0,25 mg (inhibition du CYP3A4, CYP2C8) | Non étudié Attendu ↑ Répaglinide | | | L'administration concomitante de léfamuline peut entraîner une augmentation des expositions de répaglinide et est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). |
| ANTIFONGIQUES | | | | |
| Kétoconazole 200 mg deux fois par jour (inhibition forte du CYP3A4) | ↑ Léfamuline | 1,06 (0,96-1,16) | 1,26 (1,14-1,41) | Pas d'adaptation posologique pour la léfamuline par voie intraveineuse. |
| Fluconazole* 400 mg le 1 ^{er} jour + 200 mg une fois par jour (inhibition modérée du CYP3A) | Non étudié Attendu ↔ Léfamuline | | | L'administration concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). |
| ANTIMYCOBACTÉRIENS | | | | |
| Rifampicine 600 mg une fois par jour (induction forte du CYP3A) | ↓ Léfamuline | 0,92 (0,87-0,97) | 0,73 (0,70-0,76) | L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A peut entraîner une diminution de l'effet thérapeutique de la léfamuline et est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). |
| PRODUITS CONTENANT DE L'ÉTHINYLESTRADIOL | | | | |
| Éthinylestradiol* (EE) 35 µg une fois par jour (inhibition du CYP3A4) | Non étudié Attendu ↔ EE | | | À utiliser avec prudence. (voir rubrique 4.6). |
| AGENTS ANTIVIRAUX CONTRE LE VIH | | | | |

| Médicament par classe thérapeutique/mécanisme d'interaction possible | Effets sur les concentrations de médicaments | C _{max} | ASC | Recommandations cliniques |
|---|--|--------------------|---------------------|---|
| Éfavirenz * 600 mg une fois par jour (induction modérée du CYP3A4) | Non étudié Attendu ↓ Léfamuline | | | L'administration concomitante d'inducteurs modérés du CYP3A peut entraîner une diminution de l'effet thérapeutique de la léfamuline et est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). |
| ANTAGONISTE DES RÉCEPTEURS DE LA BENZODIAZÉPINE BZ1 | | | | |
| Zolpidem* Dose unique de 10 mg (inhibition du CYP3A4) | Non étudié Attendu — Zolpidem | | | Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. |
| PHYTOTHÉRAPIE | | | | |
| Millepertuis (induction forte du CYP3A4) | Non étudié Attendu: ↓ Léfamuline | | | L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A peut entraîner une diminution de l'effet thérapeutique de la léfamuline et est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). |
| INHIBITEURS DE LA HMG-COA RÉDUCTASE | | | | |
| Rosuvastatine Dose unique de 20 mg Atorvastatine, Lovastatine, Provastatine (inhibition de la BCRP, OATP1) | Non étudié | | | À utiliser avec prudence. |
| AGENTS SÉDATIFS | | | | |
| Midazolam Dose orale unique de 2 mg (inhibition du CYP3A4) | — Midazolam | 1,03 (0,82-1,3) | 1,17 (0,82-1,67) | Aucune adaptation posologique n'est nécessaire lorsqu'il est co-administré avec la léfamuline intraveineuse. |

*Sur la base d'études d'interactions *in vitro*, un modèle PBPK (pharmacocinétique/physiologique) a été développé et utilisé pour la prédiction.

#Se référer au RCP correspondant.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Xenleta. Les femmes qui prennent des contraceptifs oraux doivent utiliser une méthode de contraception mécanique supplémentaire.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la léfamuline chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une augmentation de l'incidence de la mortalité (voir rubrique 5.3).

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Xenleta n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si la léfamuline et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Les données pharmacocinétiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de la léfamuline et de ses métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3).

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par Xenleta.

Fertilité

Les effets de la léfamuline sur la fertilité chez les humains n'ont pas été étudiés.

La léfamuline n'a entraîné aucune altération de la fertilité ou de la reproduction chez le rat (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Xenleta n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les réactions au site d'administration (7 %), la diarrhée (7 %), les nausées (4 %), les vomissements (2 %), l'augmentation du taux d'enzymes hépatiques (2 %), les maux de tête (1 %), l'hypokaliémie (1 %) et l'insomnie (1 %).

Les réactions au site d'administration concernent l'administration par voie intraveineuse et ont entraîné l'arrêt du traitement dans moins de 1 % des cas. Les troubles gastro-intestinaux étaient principalement liés à la formulation orale de léfamuline et ont conduit à l'arrêt du traitement dans moins de 1 % des cas.

L'effet indésirable grave le plus fréquemment rapporté est la fibrillation auriculaire (< 1 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Sur la base de données regroupées issues des essais de phase III pour les formulations intraveineuse et orale, les effets indésirables suivants ont été rapportés avec la léfamuline. Les effets indésirables sont classés en fonction de la classe de systèmes d'organes et de la fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3: Fréquence des effets indésirables issus des essais cliniques par classe de systèmes d'organes

| Classe de systèmes d'organes | Fréquent | Peu fréquent |
|------------------------------|----------|--------------|
|------------------------------|----------|--------------|

| | | |
|---|--|---|
| Infections et infestations | | Colite à <i>Clostridioides difficile</i> Candidose oropharyngée Infection mycotique vulvovaginale |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | Anémie Thrombocytopénie |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Hypokaliémie | |
| Troubles psychiatriques | Insomnie | Anxiété |
| Affections du système nerveux | Maux de tête | Étourdissements Somnolence |
| Affections cardiaques | Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme | Fibrillation auriculaire Palpitations |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | Douleurs oropharyngées |
| Affections gastro-intestinales | Diarrhée Nausées Vomissements | Douleurs abdominales Douleur abdominale haute Constipation Dyspepsie Inconfort épigastrique Gastrite Gastrite érosive |
| Affections hépatobiliaires | Alanine aminotransférase augmentée* Aspartate aminotransférase augmentée* | Phosphatase alcaline sanguine augmentée Gamma-glutamyltransférase augmentée |
| Affections du rein et des voies urinaires | | Rétention urinaire |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Douleur au site de perfusion Phlébite au site de perfusion Érythème au site de perfusion | Ecchymoses au site de perfusion Sensation de froideur au site de perfusion |
| Investigations | | Créatinine phosphokinase augmentée |

*Dans les essais de phase III (données regroupées pour les formulations intraveineuse et orale), des taux d'alanine aminotransférase > 3x et > 5x la limite supérieure de la normale (LSN) lors de la période initiale de traitement ont été observés chez 5 % et 2 % des patients sous Xenleta contre 5 % et 1 % chez les patients sous moxifloxacine. Des taux d'aspartate aminotransférase lors de la période initiale de traitement > 3x et > 5x LSN ont été observés chez 4 % et 1 % des patients sous Xenleta, contre 2 % et 1 % des patients sous moxifloxacine. Ces patients étaient asymptomatiques, avec des résultats d'analyses réversibles, un pic ayant été généralement atteint au cours de la première semaine d'administration de Xenleta. Aucun patient sous Xenleta n'a répondu aux critères de la loi de Hy.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Les doses uniques les plus élevées de léfamuline administrées lors d'essais cliniques ont été de 400 mg par voie intraveineuse chez des sujets sains, sans être reliées à des effets indésirables graves. L'intervalle QT peut augmenter avec une exposition croissante à la léfamuline. En cas de surdosage de léfamuline, une surveillance du patient doit être effectuée et un traitement symptomatique doit être mis

en place. L'hémodialyse n'éliminera pas de manière significative la léfamuline de la circulation générale.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antibactériens à usage systémique, autres antibactériens, code ATC: J01XX12

Mécanisme d'action

La léfamuline est un antibiotique de la famille des pleuromutilines. Il inhibe la synthèse protéique bactérienne en interagissant avec les sites A et P du centre peptidyl transférase (CPT) dans la partie centrale du domaine V de l'ARNr 23S de la sous-unité 50S du ribosome, empêchant le positionnement correct de l'ARNt.

Résistance

La résistance à la léfamuline chez des espèces habituellement sensibles peut être due à des mécanismes incluant une protection spécifique ou une modification de la cible ribosomale par les protéines ABC-F telles que les protéines *vga* (A, B, E), la méthyltransférase Cfr, ou par mutations des protéines ribosomales L3 et L4 ou dans le domaine V de l'ARNr 23S.

Le Cfr confère généralement une résistance croisée avec les oxazolidinones, les lincosamides, les phénicols et les streptogramines du groupe A. Les protéines ABC-F peuvent conférer une résistance croisée avec les lincosamides et les streptogramines du groupe A.

Les organismes résistants aux autres antibiotiques de la classe des pleuromutilines sont généralement résistants à la léfamuline.

L'activité de la léfamuline n'est pas affectée par des mécanismes conférant une résistance aux bêta-lactamines, macrolides, quinolones, tétracyclines, inhibiteurs de la synthèse des folates, à la mupirocine et aux glycopeptides.

La résistance intrinsèque à la léfamuline se manifeste chez les *Enterobacterales* (par exemple, *Klebsiella pneumoniae*) et les aérobies Gram négatif non fermentantes (par exemple, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*).

Activité antibactérienne en association avec d'autres antibiotiques

Les études *in vitro* n'ont pas démontré d'antagonisme entre la léfamuline et l'amikacine, l'azithromycine, l'aztréonam, la ceftriaxone, la lévofloxacine, le linézolide, le méropénème, la pénicilline, la tigécycline, l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole et la vancomycine.

Concentrations critiques

Les valeurs critiques des concentrations minimales inhibitrices (CMI) établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont les suivantes:

| Organisme | Concentrations minimales inhibitrices (mg/L) | |
|---------------------------------|--|----------------|
| | Sensible (≤S) | Résistant (>R) |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 0,5 | 0,5 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 0,25 | 0,25 |

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

Le rapport entre l'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps de la fraction libre du médicament sur 24 heures et la concentration minimale inhibitrice (ratio ASC/CIM sur 24 h) est le paramètre le mieux corrélé à l'activité antimicrobienne de la léfamuline vis-à-vis de *S. pneumoniae* et de *S. aureus*.

Efficacité clinique vis-à-vis de pathogènes spécifiques

L'efficacité a été démontrée dans des études cliniques vis-à-vis de bactéries pathogènes, celles-ci étant sensibles *in vitro* à la léfamuline, listées ci-après selon l'indication:

Pneumonie communautaire

- Bactéries à Gram positif:
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Staphylococcus aureus*
- Bactéries à Gram négatif:
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Legionella pneumophila*
- Autres bactéries:
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Chlamydia pneumoniae*

L'efficacité clinique n'a pas été établie vis-à-vis des bactéries pathogènes suivantes, qui sont pertinentes au regard des indications approuvées, même si des études *in vitro* suggèrent que ces bactéries devraient être sensibles à la léfamuline en l'absence de mécanismes de résistance acquis:

- Bactéries à Gram négatif:
 - *Haemophilus parainfluenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xenleta dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication pneumonie communautaire (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Informations issues des essais cliniques

Dans une analyse en sous-groupes post-hoc de deux essais de phase 3 menés chez des patients présentant une pneumonie communautaire, les taux de guérison clinique lors d'une visite après traitement chez des patients ayant une culture d'expectoration positive, une hémoculture positive ou un test d'antigène urinaire positif pour *S. pneumoniae* étaient inférieurs chez les patients traités par la léfamuline par rapport aux patients traités par la moxifloxacine. Lors de l'instauration du traitement par voie intraveineuse, les taux de guérison étaient de 28/36 [77,8 %; (intervalles de confiance (IC) à 95 %, de 60,8 % à 89,9 %)] pour la léfamuline, versus 26/31 [83,9 %; (IC 95 %, de 66,3 % à 94,6 %)] pour la moxifloxacine. Lors de l'instauration du traitement par voie orale, les taux de guérison étaient de 19/25 [76 %; IC à 95 %, de 55,9 % à 90,6 %)] versus 30/32 [93,8 %; (IC 95 %, de 79,2 % à 99,2 %)], respectivement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Sans objet.

Distribution

La léfamuline est modérément à fortement liée aux protéines plasmatiques (glycoprotéine acide alpha-1 > albumine humaine sérique) dans une proportion de 88 à 97 % à une concentration de 1 µg/mL, de 83 à 94 % à 3 µg/mL, et de 73 à 86 % à 10 µg/mL (en fonction du dosage), démontrant une liaison saturable et non linéaire. Le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) est de 2,5 L/kg environ. La distribution rapide de la léfamuline dans la peau et les tissus mous a été démontrée par microdialyse, et la distribution dans le liquide sécrété par l'épithélium respiratoire a été démontrée par lavage bronchoalvéolaire.

Biotransformation

Dans le plasma, entre 24 et 42 % de la léfamuline est métabolisée principalement par des réactions de phase I du CYP3A, conduisant majoritairement à des métabolites hydroxylés dépourvus de propriétés antibactériennes, en particulier le principal métabolite BC-8041 (2R-hydroxy léfamuline). BC-8041 est le seul métabolite présent dans le plasma qui représente plus de 10 % (13,6 à 17,3 %) du total des substances liées au médicament après administration par voie orale, alors qu'aucun métabolite ne dépasse 10 % (≤ 6,7 %) après administration par voie intraveineuse.

Élimination

L'élimination était multiphasique et la $t_{1/2}$ terminale se situait entre 9 et 10 heures après une administration unique par voie orale ou intraveineuse. Globalement, la léfamuline a été principalement éliminée par la voie non rénale. Entre 9,6 % et 14,1 % d'une dose intraveineuse de léfamuline était excrétée dans l'urine sous forme inchangée dans l'urine. La clairance corporelle totale et la clairance rénale après perfusion intraveineuse de 150 mg étaient d'environ 20 L/h et 1,6 L/h, respectivement.

Populations particulières

Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique de la léfamuline n'a été observée en fonction du sexe, de la race ou du poids.

Personnes âgées

Chez les patients atteints de PC, il a été observé une tendance à l'augmentation de l'exposition à la léfamuline avec l'âge, avec une augmentation aux environs de 50 % de l'ASC₀₋₂₄ à l'état d'équilibre chez les patients âgés de 85 ans ou plus par rapport aux patients âgés de moins de 65 ans.

Insuffisance rénale

Une étude a été réalisée afin de comparer la pharmacocinétique de la léfamuline après administration par voie intraveineuse de 150 mg à 8 sujets présentant une insuffisance rénale sévère et à 7 sujets témoins sains. Huit autres sujets nécessitant une hémodialyse ont reçu 150 mg de léfamuline par voie intraveineuse immédiatement avant la dialyse (sous dialyse) et un jour sans dialyse (hors dialyse). L'ASC, la C_{max}, et la CL de la léfamuline et de son principal métabolite étaient comparables entre les sujets présentant une insuffisance rénale sévère et les sujets sains correspondants, et chez les sujets nécessitant une hémodialyse, qu'ils soient sous dialyse ou hors dialyse. La léfamuline et son principal métabolite n'étaient pas dialysables. L'insuffisance rénale n'a pas eu d'incidence sur l'élimination de la léfamuline.

Insuffisance hépatique

Une étude a été menée pour comparer la pharmacocinétique de la léfamuline après administration intraveineuse de 150 mg à 8 sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B du score de Child-Pugh), à 8 sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C du score de Child-Pugh) et à 11 sujets témoins sains. Aucune modification cliniquement pertinente de l'ASC totale, de la C_{max} et de la CL de la léfamuline et de son principal métabolite n'a été observée entre les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère et les sujets témoins sains. L'insuffisance hépatique n'a pas eu d'impact significatif sur l'élimination de la léfamuline. La liaison aux protéines plasmatiques a diminué avec la progression de l'insuffisance hépatique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et de génotoxicité ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme.

Chez les rats, aucun effet sur la fertilité masculine ou féminine n'a été considéré comme lié à la léfamuline. La léfamuline et ses métabolites sont excrétés dans le lait des rates en lactation. Les concentrations maximales de radioactivité dans le plasma et dans le lait étaient respectivement de 3,29 et de 10,7 µg/g, après administration d'une dose unique de 30 mg/kg de léfamuline radiomarquée. La léfamuline et ses métabolites ont traversé le placenta chez les rates gestantes. Dans le plasma des rats nouveaux-nés non sevrés, l'exposition à la léfamuline n'a été observée que pour 1 des 3 portées de femelles traitées dans chacun des groupes à doses moyennes et élevées au 4^e jour postnatal. Aucun élément de test n'a été quantifié dans le plasma des rats nouveaux-nés au 20^e jour postnatal.

Les effets indésirables suivants ont été observés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme et pourraient avoir une signification clinique :

Dans l'étude sur le développement embryofœtal portant sur la léfamuline pendant l'organogenèse chez le rat (GD 6-17), il y avait 1, 0, 2 et 1 fœtus malformés dans le groupe témoin, le groupe des doses faibles, le groupe des doses moyennes et le groupe des doses élevées. Des malformations (fente palatine, mâchoire inférieure courte, malformations des vertèbres et des côtes et un kyste dans la région du cou) à des doses moyennes et élevées ont été constatées, mais le lien avec le traitement est jugé équivoque. La diminution ou l'absence d'ossification d'un certain nombre d'éléments squelettiques dans tous les groupes traités peut indiquer un retard de développement lié au traitement à toutes les doses évaluées.

Dans l'étude sur le développement embryofœtal des lapins pendant l'organogenèse (GD 6-18), le nombre peu élevé de fœtus vivants in utero dans les groupes traités a limité l'interprétation de l'étude. Les autres résultats dans le groupe traité à la dose élevée comprenaient une diminution du poids fœtal et une diminution ou une absence d'ossification des éléments squelettiques, ce qui pourrait indiquer un retard dans le développement.

Dans le cadre d'une étude portant sur le développement prénatal et postnatal de rats, l'indice de naissance de petits vivants a été réduit (87,4 %) dans le groupe des doses élevées. En l'absence de résultats relatifs à ce niveau de dose dans l'étude de développement embryofœtal chez le rat, la mortalité a été considérée comme un effet de la grossesse à un stade avancé ou de l'accouchement.

La mise en évidence d'anémie régénérative dose-dépendante chez les deux espèces ont indiqué que la léfamuline était potentiellement hémolytique à des concentrations dix fois supérieures à la concentration de la solution de perfusion qui sera utilisée en clinique. Cet effet n'est pas apparu lors d'une évaluation de compatibilité sanguine *in vitro* avec du sang humain à une concentration de 0,6 mg/mL.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Solution à diluer

Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

Solvant

Acide citrique
Citrate de sodium
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

Après dilution

La stabilité chimique et physique de la solution diluée a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante et 48 heures entre 2 °C et 8 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation et en cours d'utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser les 24 heures entre 2 et 8 °C sauf si la dilution a été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Solution à diluer

À conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Ne pas congeler.

Solvant

À conserver en dessous de 25 °C. Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Solution à diluer

Flacon de verre avec bouchon en caoutchouc chlorobutyle et capsule en aluminium avec opercule amovible en plastique.

Solvant

Poche de perfusion en polypropylène

Un emballage contient : 2 flacons contenant chacun 15 ml de solution à diluer et 2 poches contenant chacune 250 ml de solvant.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Précautions générales

Chaque flacon et poche de perfusion est à usage unique seulement.

Il convient d'utiliser des techniques aseptiques standard pour la préparation et l'administration des solutions.

Instructions pour la dilution et la perfusion

La solution à diluer Xenleta doit être mélangée avec la poche de solvant contenant 250 mL de solution saline tamponnée au citrate 10 mM, puis administrée par perfusion.

1. Prélever de façon aseptique 15 mL du flacon de solution à diluer Xenleta.
2. Transférer la solution à diluer dans la poche de solvant contenant les 250 mL de solution à 0,9 % de chlorure de sodium tamponnée au citrate 10 mM.

3. Jeter toute quantité non utilisée du flacon de solution à diluer. Le flacon de solution à diluer et la poche de solution de solvant sont à usage unique exclusivement.
4. La solution diluée doit être limpide et incolore. Les médicaments administrés par voie parentérale doivent être inspectés visuellement à la recherche d'éventuelles particules et décoloration avant l'administration, lorsque la solution et le contenant le permettent.
5. Administrer par perfusion intraveineuse sur une période de 60 minutes par perfusion directe ou par perfusion intraveineuse de type Y, qui peut déjà être en place. Éviter la perfusion intraveineuse rapide ou en bolus.
6. Administrer exclusivement par perfusion intraveineuse.

La compatibilité de Xenleta reconstitué avec des médicaments par voie intraveineuse, des additifs ou des substances autres que la solution pour perfusion à 0,9 % de chlorure de sodium tamponnée au citrate 10 mM et le chlorure de sodium à 0,9 % pour perfusion n'a pas été établie. Si une ligne intraveineuse commune est utilisée pour administrer d'autres médicaments en plus de Xenleta, la ligne doit être rincée avant et après chaque administration de Xenleta avec une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 %.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1457/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 27 juillet 2020.
Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107c, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS POUR UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xenleta 600 mg comprimés pelliculés
léfamuline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient de l'acétate de léfamuline équivalent à 600 mg de léfamuline.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1457/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Xenleta

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xenleta 600 mg comprimés pelliculés
léfamuline

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Venipharm

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR DU KIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xenleta 150 mg solution à diluer et solvant pour solution pour perfusion
léfamuline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon de solution à diluer contient de l'acétate de léfamuline équivalant à 150 mg de léfamuline

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Solution à diluer:
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

Poche de solvant:
Chlorure de sodium
Citrates de sodium
Acide citrique
Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer et solvant pour solution pour perfusion
2 flacons de solution à diluer de léfamuline
2 poches de solvant

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse après dilution.
Pour usage unique exclusivement.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1457/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xenleta 150 mg solution à diluer pour perfusion
léfamuline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient de l'acétate de léfamuline équivalant à 150 mg de léfamuline.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

2 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse après dilution
Pour usage unique exclusivement.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1457/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Carton du solvant pour perfusion pour la dilution

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Solvant de Xenleta
Solvant pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium, citrate de sodium et acide citrique dans de l'eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solvant pour solution pour perfusion
2 poches de 250 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse.
À usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1457/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

FLACON DE SOLUTION À DILUER (15 ml)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xenleta 150 mg solution à diluer pour perfusion
léfamuline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient de l'acétate de léfamuline équivalent à 150 mg de léfamuline

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du chlorure de sodium et de l'eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour
perfusion

15 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après dilution
À usage unique.
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1457/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Étiquette de la poche de perfusion contenant le solvant

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Solvant de Xenleta
IV

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chaque poche contient: chlorure de sodium, citrate de sodium et acide citrique dans l'eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solvant pour solution pour perfusion
250 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse.
À usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1457/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

Xenleta 600 mg comprimés pelliculés léfamuline

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que Xenleta et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Xenleta
3. Comment prendre Xenleta
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Xenleta
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Xenleta et dans quels cas est-il utilisé

Xenleta un médicament antibiotique qui contient la substance active léfamuline. Il appartient au groupe des médicaments appelés «pleuromutilines».

La léfamuline agit en tuant certaines bactéries qui provoquent des infections.

Xenleta est utilisé pour le traitement des adultes présentant des infections bactériennes des poumons, également appelées pneumonies, lorsque d'autres traitements de la pneumonie ne sont pas considérés appropriés.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Xenleta

Ne prenez jamais Xenleta

- si vous êtes **allergique à la léfamuline** ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous êtes **allergique à d'autres médicaments** de la classe des pleuromutilines
- si vous **prenez certains médicaments** susceptibles d'interagir avec Xenleta. En effet, certains médicaments peuvent arrêter l'action de Xenleta ou entraîner des effets indésirables s'ils sont administrés avec Xenleta. Des exemples sont fournis dans la rubrique **Autres médicaments et Xenleta** ci-dessous.
- si vous **prenez des médicaments** pouvant entraîner des changements dans l'activité électrique du cœur, observés lors d'un ECG (voir la rubrique ci-dessous **Autres médicaments et Xenleta**). En effet, la léfamuline peut provoquer une affection appelée allongement de l'intervalle QT, c'est-à-dire une activité électrique anormale qui affecte le rythme cardiaque.
- si vous souffrez d'un **déséquilibre en sels** dans le sang (surtout pour des taux faibles de potassium ou de magnésium dans le sang)

- Si vous avez ou avez eu un **rythme cardiaque irrégulier** ou un **résultat d'ECG anormal appelé allongement de l'intervalle QT**
- si vous avez un **rythme cardiaque très lent** (bradycardie)
- si votre **cœur ne fonctionne pas assez bien** (défaillance cardiaque)

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre Xenleta

- si vous avez une **insuffisance rénale** et nécessitez la dialyse.
- si vous souffrez de cirrhose (**grave maladie du foie**).

Si vous êtes dans l'une des situations mentionnées ci-dessus ou en cas de doute, adressez-vous à votre médecin avant de prendre Xenleta.

Si vous développez une diarrhée grave pendant ou après avoir pris des comprimés de Xenleta, parlez-en à votre médecin parce que vous pourriez avoir besoin d'arrêter votre médicament, ou de prendre un autre médicament pour traiter la diarrhée. Les antibiotiques peuvent entraîner une croissance excessive de certaines bactéries dans votre intestin, qui peuvent l'endommager et causer une diarrhée sévère.

Si vous avez la peau jaune (jaunisse) ou si le blanc de vos yeux devient jaune (ictère scléral), parlez-en à votre médecin, car vous devrez peut-être arrêter de prendre du Xenleta ou d'autres médicaments.

Autres infections

Il existe une faible possibilité que vous contractiez une autre infection causée par une autre bactérie pendant ou après un traitement par Xenleta. Votre médecin vous surveillera de près pour rechercher toute nouvelle infection et vous administrer un autre traitement si nécessaire.

Enfants et adolescents

L'utilisation de Xenleta n'est **pas recommandée** chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Xenleta

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, étant donné que certains d'entre eux sont susceptibles d'avoir une incidence ou d'être influencés par Xenleta. Les listes ci-dessous ne fournissent que des exemples de médicaments qu'il convient d'éviter lorsque vous prenez de la léfamuline ou pour lesquels il convient de faire preuve de prudence. Votre médecin vous indiquera si la léfamuline est appropriée pour vous.

Vous ne devez prendre aucun des médicaments suivants avec la léfamuline:

- la carbamazépine, la phénytoïne, la primidone (pour l'épilepsie)
 - l'éfavirenz, le ritonavir- (pour le VIH)
 - le millepertuis, un médicament à base de plantes (pour le traitement de la dépression ou de l'humeur maussade)
 - le bosentan, le diltiazem, l'amiodarone, le sotalol, la quinidine, le procaïnamide (pour l'angine, l'hypertension ou les troubles du rythme cardiaque)
 - la rifampicine, la clarithromycine, l'érythromycine (pour des infections bactériennes)
 - le fluconazole, l'itraconazole, le posaconazole, le voriconazole (pour des infections fongiques)
 - le kétoconazole (pour la maladie de Cushing)
 - le répaglinide (pour le diabète)
 - la néfazodone, l'amitriptylline ou le pimozide (pour la dépression ou d'autres maladies mentales)

Il est possible que votre médecin doive adapter la posologie de certains médicaments pendant le traitement par léfamuline. Ces médicaments comprennent:

- * l'alprazolam, le midazolam, le triazolam ou d'autres médicaments appelés benzodiazépines (pour l'anxiété)

- * l'alfentanil (un médicament antidouleur opioïde)
- * le vardénafil (pour le traitement de la dysfonction érectile)
- * l'ibrutinib (pour certains types de cancer)
- * la lovastatine, la rosuvastatine ou la simvastatine (pour réduire le taux de cholestérol)
- * la metformine (pour le diabète)
- * le zolpidem (pour l'insomnie)
- * l'éthinylestradiol (utilisé dans des pilules contraceptives)
- * le vérapamil (pour l'hypertension)

Xenleta avec des aliments et boissons

Xenleta doit être pris à jeun, au moins une heure avant ou deux heures après un repas. En effet, la nourriture et certaines boissons peuvent affecter le fonctionnement des médicaments.

Vous ne devez pas manger de pamplemousse ni boire de jus de pamplemousse pendant votre traitement par Xenleta, car cela pourrait interagir avec Xenleta et augmenter les effets secondaires.

Grossesse, allaitement

Ne prenez pas Xenleta si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

La prise de Xenleta n'influencera pas la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

Xenleta contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement «sans sodium».

3. Comment prendre Xenleta

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est d'un comprimé de 600 mg de Xenleta à prendre toutes les 12 heures pendant 5 jours. Les comprimés doivent être avalés en entier avec de l'eau.

Les comprimés de Xenleta peuvent également être pris en relais d'un traitement débuté avec Xenleta en perfusion intraveineuse. Le nombre de jours pendant lesquels vous devez prendre Xenleta en comprimés dépendra du nombre de jours de traitement par Xenleta en perfusion intraveineuse.

Votre médecin vous indiquera combien de temps vous devez prendre Xenleta. Il est important que vous terminiez le traitement.

Si vous avez pris plus de Xenleta que vous n'auriez dû

Si vous prenez accidentellement trop de comprimés, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Xenleta

Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre. Vous devez poursuivre votre traitement à partir de la prochaine dose programmée.

Si vous arrêtez de prendre Xenleta

Prenez la quantité totale de comprimés prescrits par votre médecin, même si vous commencez à vous sentir mieux avant de les avoir tous pris. Si vous arrêtez de prendre les comprimés trop tôt, l'infection peut revenir, ou votre état peut s'aggraver.

Certaines bactéries peuvent rester et devenir résistantes aux antibiotiques si vous ne terminez pas votre traitement ou si vous ne prenez pas vos comprimés au bon moment. Cela peut entraîner le retour de l'infection ou l'inefficacité de l'antibiotique si l'infection réapparaît.

Si vous ressentez un effet secondaire qui vous préoccupe, consultez immédiatement un médecin pour obtenir des conseils avant de prendre la dose suivante.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Fréquents: pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- * faibles teneurs en potassium dans votre sang (hypokaliémie), qui peut provoquer une faiblesse musculaire, des contractions musculaires ou un rythme cardiaque anormal
- * troubles du sommeil (insomnie)
- * maux de tête
- * changement du rythme cardiaque (observé à l'ECG, qui surveille l'activité électrique du cœur)
- * diarrhée
- * envie de vomir (nausées) ou vomissements
- * augmentation du taux d'une enzyme hépatique spécifique dans le sang (transaminases)

Peu fréquents: pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100

- * inflammation de l'intestin provoquant la diarrhée (colite) due à une infection par un type de bactéries appelé *Clostridioides difficile* (anciennement *Clostridium difficile*)
- * infection fongique (mycose) de la gorge et de la bouche (muguet ou infection à candida)
- * infection fongique (mycose) du vagin et de la vulve (muguet ou infection à candida)
- * réduction des globules rouges (anémie), susceptibles d'entraîner une pâleur de la peau, une faiblesse ou un essoufflement
- * réduction des plaquettes sanguines (cellules sanguines qui aident le sang à coaguler), ce qui augmente le risque de saignement ou d'ecchymoses
- * sensation d'anxiété
- * vertiges
- * sensation de fatigue ou de somnolence
- * battement ou rythme du cœur irrégulier ou palpitations
- * douleur à l'arrière du nez et de la gorge
- * douleurs au ventre, douleurs dans l'abdomen ou autour de l'estomac
- * constipation
- * indigestion, acidité de l'estomac (brûlures d'estomac), ou inflammation de la muqueuse de l'estomac (gastrite)
- * augmentation du taux d'enzymes hépatiques dans le sang (gamma-glutamyl transférase et phosphatase alcaline)
- * augmentation du taux d'une enzyme musculaire dans le sang (créatine phosphokinase)
- * difficulté à uriner ou à vider complètement votre vessie (rétention urinaire)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Xenleta

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette thermoformée et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation
Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Xenleta

- * La substance active est la léfamuline. Chaque comprimé pelliculé contient de l'acétate de léfamuline équivalant à 600 mg de léfamuline.
- * Les autres composants sont le dioxyde de silicium (E551), le croscarmellose sodique (E468), le stéarate de magnésium (E572), le mannitol (E421), la cellulose microcristalline (E460), la povidone K30, le talc (E553b).
- * Pelliculage : laque à l'indigotine (carmin d'indigo) (E132), macrogol, poly (alcool vinylique) (E1203), talc, dioxyde de titane (E171).
- * Encre d'impression : gomme laque (E904), oxyde de fer noir (E172), propylène glycol.

Comment se présente Xenleta et contenu de l'emballage extérieur

Xenleta 600 mg comprimés pelliculés sont bleus, ovales, portant sur une face l'inscription « LEF 600 ».

Les comprimés pelliculés de Xenleta sont fournis dans des plaquettes thermoformées de 10 comprimés.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments: <http://www.ema.europa.eu>.

Notice: Information du patient

Xenleta 150 mg solution à diluer et solvant pour solution pour perfusion léfamuline

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que Xenleta et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xenleta
3. Comment prendre Xenleta
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Xenleta
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Xenleta et dans quels cas est-il utilisé

Xenleta est un médicament antibiotique qui contient la substance active léfamuline. Il appartient au groupe des médicaments appelés «pleuromutilines».

La léfamuline agit en tuant certaines bactéries qui provoquent des infections.

Xenleta est utilisé pour le traitement des adultes présentant des infections bactériennes des poumons, également appelées pneumonies, lorsque d'autres traitements de la pneumonie ne sont pas considérés appropriés.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xenleta

Ne prenez jamais Xenleta

- si vous êtes **allergique à la léfamuline** ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous êtes **allergique à d'autres médicaments** de la classe des pleuromutilines
- si vous **prenez certains médicaments** susceptibles d'interagir avec Xenleta. En effet, certains médicaments peuvent arrêter l'action de Xenleta ou entraîner des effets indésirables s'ils sont administrés avec Xenleta. Des exemples sont fournis dans la rubrique **Autres médicaments et Xenleta** ci-dessous.
- si vous **prenez des médicaments** pouvant entraîner des changements dans l'activité électrique du cœur, observés lors d'un ECG (voir la rubrique ci-dessous **Autres médicaments et Xenleta**). En effet, la léfamuline peut provoquer une affection appelée allongement de l'intervalle QT, c'est-à-dire une activité électrique anormale qui affecte le rythme cardiaque.
- si vous souffrez d'un **déséquilibre en sels** dans le sang (surtout pour des taux faibles de potassium ou de magnésium dans le sang)
- Si vous avez ou avez eu un **rythme cardiaque irrégulier** ou un **résultat d'ECG anormal appelé allongement de l'intervalle QT**

- si vous avez un **rythme cardiaque très lent** (bradycardie)
- si votre **cœur ne fonctionne pas assez bien** (défaillance cardiaque)

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de prendre Xenleta

- si vous avez une **insuffisance rénale** et nécessitez la dialyse.
- si vous souffrez de cirrhose (**grave maladie du foie**).

Si vous êtes dans l'une des situations mentionnées ci-dessus, ou en cas de doute, adressez-vous à votre médecin avant que l'on vous administre Xenleta.

Si vous développez une diarrhée sévère pendant ou après l'administration de Xenleta, informez immédiatement votre médecin, car il peut être nécessaire d'interrompre votre traitement. Les antibiotiques peuvent entraîner une croissance excessive de certaines bactéries dans votre intestin, qui peuvent l'endommager et causer une diarrhée sévère.

Si vous avez la peau jaune (jaunisse) ou si le blanc de vos yeux devient jaune (ictère scléral), parlez-en à votre médecin, car vous devrez peut-être arrêter de prendre du Xenleta ou d'autres médicaments.

Autres infections

Il existe une faible possibilité que vous contractiez une autre infection causée par une autre bactérie pendant ou après un traitement par Xenleta. Votre médecin vous surveillera de près pour rechercher toute nouvelle infection et vous administrer un autre traitement si nécessaire.

Enfants et adolescents

L'utilisation de Xenleta **n'est pas recommandée** chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Xenleta

Informez votre médecin si vous prenez, vous avez récemment pris ou pourriez prendre d'autres médicaments, car certains d'entre eux sont susceptibles d'avoir une incidence ou d'être influencés par Xenleta. Les listes ci-dessous ne fournissent que des exemples de médicaments qu'il convient d'éviter lorsque vous prenez de la léfamuline ou pour lesquels il convient de faire preuve de prudence. Votre médecin vous indiquera si la léfamuline est appropriée pour vous.

Vous ne devez prendre aucun des médicaments suivants avec la léfamuline:

- la carbamazépine, la phénytoïne, la primidone (pour l'épilepsie)
- l'éfavirenz (pour le VIH)
- le millepertuis, un médicament à base de plantes, (pour le traitement de la dépression ou de l'humeur maussade)
- le bosentan, le diltiazem, l'amiodarone, le sotalol, la quinidine, le procaïnamide (pour l'angine, l'hypertension ou les troubles du rythme cardiaque)
- la rifampicine, la clarithromycine, l'érythromycine (pour des infections bactériennes)
- le fluconazole, l'itraconazole, le posaconazole, le voriconazole (pour des infections fongiques)
- le kétoconazole (pour la maladie de Cushing)
- le répaglinide (pour le diabète)
- la néfazodone, l'amitriptylline ou le pimozide (pour la dépression ou d'autres maladies mentales)

Il est possible que votre médecin doive adapter la posologie de certains médicaments pendant le traitement par léfamuline. Ces médicaments comprennent:

- * la lovastatine, la rosuvastatine ou la simvastatine (pour réduire le taux de cholestérol)
- * la metformine (pour le diabète)
- * l'éthinylestradiol (utilisé dans des pilules contraceptives)

Grossesse, allaitement

Ne prenez pas Xenleta si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou infirmier/ère avant que l'on vous administre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

La prise de Xenleta n'influencera pas la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

Xenleta contient du sodium

Ce médicament contient 1 055 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine et de table) par unité de dose. Cela équivaut à 53 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. Comment prendre Xenleta

Xenleta vous sera administré **par un médecin ou un/une infirmier/ère.**

La dose recommandée pour les adultes est de 150 mg toutes les 12 heures. Ce médicament vous sera administré par perfusion directement dans une veine (par voie intraveineuse) pendant 1 heure.

Un traitement dure généralement 7 jours, ou plus si votre médecin le recommande.

Votre médecin peut décider de débiter le traitement avec Xenleta par perfusion intraveineuse et le poursuivre avec la prise de comprimés de Xenleta, pour une durée de traitement de 7 jours au total (avec la perfusion intraveineuse et les comprimés).

Si vous avez pris plus de Xenleta que vous n'auriez dû

Xenleta vous sera administré dans un contexte hospitalier par un médecin ou un/une infirmier/ère. Il est donc peu probable que vous en receviez trop. Prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous craignez d'avoir reçu trop de Xenleta.

Si vous oubliez une dose de Xenleta

Xenleta vous sera administré dans un contexte hospitalier par un médecin ou un/une infirmier/ère. Il est donc peu probable qu'une dose ait été oubliée. Prévenez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous craignez qu'une dose ait été oubliée.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Fréquents: pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- un faible taux de potassium dans le sang (hypokaliémie), qui peut entraîner une faiblesse musculaire, des contractions ou un rythme cardiaque anormal
- troubles du sommeil (insomnie)
- maux de tête
- diarrhée
- envie de vomir (nausées) ou vomissements
- augmentation du taux d'une enzyme hépatique spécifique dans le sang (transaminases)
- rougeur, gonflement ou douleur au site d'injection
- changement du rythme cardiaque (observé à l'ECG, qui surveille l'activité électrique du cœur)

Peu fréquents: pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100

- inflammation de l'intestin provoquant la diarrhée (colite) due à une infection par un type de bactéries appelé *Clostridioides difficile* (anciennement *Clostridium difficile*)
- infection fongique (mycose) de la gorge et de la bouche (muguet ou infection à candida)
- infection fongique (mycose) du vagin et de la vulve (muguet ou infection à candida)

- réduction des globules rouges (anémie), susceptibles d'entraîner une pâleur de la peau, une faiblesse ou un essoufflement
- réduction des plaquettes sanguines (cellules sanguines qui aident le sang à coaguler), ce qui accroît le risque de saignement ou d'ecchymoses
- sensation d'anxiété
- vertiges
- sensation de fatigue ou de somnolence
- battement ou rythme du cœur irrégulier ou palpitations
- douleur à l'arrière du nez et de la gorge
- douleurs au ventre, douleurs dans l'abdomen ou autour de l'estomac
- constipation
- Indigestion, acidité de l'estomac (brûlures épigastriques), ou inflammation de la muqueuse de l'estomac (gastrite)
- augmentation du taux d'enzymes hépatiques dans le sang (gamma-glutamyl transférase et phosphatase alcaline)
- augmentation du taux d'une enzyme musculaire dans le sang (créatine phosphokinase)
- difficulté à uriner ou à vider complètement votre vessie (rétention urinaire)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Xenleta

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et l'emballage extérieur après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Solution à diluer: À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Solvant: À conserver en dessous de 25 °C. Ne pas congeler.

Après dilution:

La stabilité de la solution diluée a été démontrée pendant 24 heures à la température ambiante et 48 heures à 2 °C à 8 °C. Administrer immédiatement après la dilution. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et le stockage ne doit normalement pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C, à moins que la dilution n'ait eu lieu dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

La solution diluée doit être limpide et incolore et ne doit pas être utilisée si elle contient des particules ou si elle est trouble.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Xenleta

- La substance active est la léfamuline. Chaque flacon contient de l'acétate de léfamuline équivalent à 150 mg de léfamuline.
- Les autres composants de la solution à diluer sont: le chlorure de sodium et de l'eau pour préparations injectables.
- Les autres ingrédients pour le solvant sont : l'acide citrique (E330), le citrate de sodium dihydraté (E331), le chlorure de sodium et de l'eau pour préparations injectables.

Comment se présente Xenleta et contenu de l'emballage extérieur

Xenleta est une solution à diluer pour perfusion.

La solution à diluer est une solution limpide et incolore dans un flacon en verre, fermé par un bouchon en caoutchouc et scellé par une capsule.

Le solvant est une solution incolore et limpide contenue dans une poche de perfusion en polypropylène.

Xenleta est fourni dans un emballage contenant 2 flacons contenant chacun 15 ml de solution à diluer et 2 poches de perfusion contenant chacune 250 ml de solvant.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments: <http://www.ema.europa.eu>.

<.....>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:

Instructions pour la dilution préalable à l'administration

Les médicaments administrés par voie parentérale (intraveineuse) doivent être inspectés visuellement à la recherche d'éventuelles particules et décoloration avant administration. Seules les solutions limpides, incolores et exemptes de particules visibles doivent être diluées.

Comment préparer Xenleta pour l'administration

Précautions générales

Chaque flacon et poche de perfusion est à usage unique seulement.
Il convient d'utiliser des techniques aseptiques standard pour la préparation et l'administration des solutions.

Instructions pour la dilution et la perfusion

La solution à diluer Xenleta doit être mélangée avec la poche de solvant contenant 250 mL de solution saline tamponnée au citrate 10 mM , puis administrée par perfusion.

1. Prélever de façon aseptique 15 mL du flacon de solution à diluer Xenleta.
2. Transvaser la solution à diluer dans la poche contenant 250 mL de solution à 0,9 % de chlorure de sodium tamponnée au citrate 10 mM.
3. Jeter toute quantité non utilisée du flacon de solution à diluer. Le flacon de solution à diluer et la poche de solution de solvant sont à usage unique exclusivement.

4. La solution diluée doit être limpide et incolore. Les médicaments administrés par voie parentérale doivent être inspectés visuellement à la recherche d'éventuelles particules et décoloration avant l'administration, lorsque la solution et le contenant le permettent.
5. Administrer par perfusion intraveineuse sur une période de 60 minutes par perfusion directe ou par perfusion intraveineuse de type Y, qui peut déjà être en place. Éviter la perfusion intraveineuse rapide ou en bolus.
6. Administrer exclusivement par perfusion intraveineuse.

La compatibilité de Xenleta reconstitué avec des médicaments par voie intraveineuse, des additifs ou des substances autres que la solution pour perfusion à 0,9 % de chlorure de sodium tamponnée au citrate 10 mM et le chlorure de sodium à 0,9 % pour perfusion n'a pas été établie. Si une ligne intraveineuse commune est utilisée pour administrer d'autres médicaments en plus de Xenleta, la ligne doit être rincée avant et après chaque administration Xenleta avec une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 %.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.