

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xenleta 600 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna compressa rivestita con film contiene lefamulina acetato equivalente a 600

mg di lefamulina. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film, ovale, azzurra, (lunga 19,8 mm e larga 9,7 mm) con la scritta "LEF 600" stampata in nero su un lato.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Xenleta è indicato per il trattamento della polmonite comunitaria (CAP) negli adulti quando non sia considerato opportuno l'impiego di agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale della CAP o quando gli stessi non si siano dimostrati efficaci (vedere paragrafo 5.1).

Si devono considerare le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

Il dosaggio raccomandato di lefamulin è descritto nella tabella 1.

I pazienti possono essere trattati con lefamulina per via orale per tutto il tempo in base allo stato clinico. Se indicato sulla base del quadro clinico, i pazienti che iniziano il trattamento per via endovenosa (vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto di Xenleta soluzione per infusione) possono passare alle compresse per via orale.

**Tabella 1. Dosaggio di Xenleta**

<b>Dosaggio</b>	<b>Durata del trattamento</b>
Esclusivamente lefamulina per via orale: 1 compressa di Xenleta da 600 mg per via orale ogni 12 ore	5 giorni
Lefamulina per via endovenosa con l'opzione di passare alla formulazione orale: 150 mg di Xenleta ogni 12 ore mediante infusione endovenosa nell'arco di 60 minuti con l'opzione di passare alla compressa di Xenleta da 600 mg da assumere per via orale ogni 12 ore	trattamento totale di 7 giorni, mediante via endovenosa o mediante combinazione della via endovenosa e orale

#### Popolazioni speciali

### *Anziani*

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio per gli anziani (vedere paragrafo 5.2).

### *Compromissione renale*

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in pazienti con compromissione della funzione renale, compresi quelli sottoposti a emodialisi (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

### *Compromissione epatica*

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in pazienti con compromissione della funzionalità epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di lefamulina nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Uso orale.

Le compresse devono essere deglutite intere con acqua. Xenleta deve essere assunto a stomaco vuoto, almeno 1 ora prima o 2 ore dopo il pasto (vedere sezione 5.2).

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità a qualsiasi altro componente appartenente alla classe delle pleuromutiline.

Somministrazione concomitante di induttori, moderati o forti, del CYP3A (ad es., efavirenz, fenitoina, rifampicina) o di potenti inibitori del CYP3A (ad es., claritromicina, itraconazolo, ritonavir) (vedere paragrafo 4.5).

Somministrazione concomitante di substrati del CYP3A (ad es., antipsicotici, eritromicina, antidepressivi triciclici) che prolungano l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5).

Somministrazione concomitante di medicinali che prolungano l'intervallo QT, come i medicinali antiaritmici di classe IA (ad es., chinidina, procainamide) o di classe III (ad es., amiodarone, sotalolo) (vedere paragrafo 4.5).

Prolungamento del QT noto.

Alterazioni elettrolitiche, in particolare, ipokaliemia non corretta.

Bradicardia clinicamente rilevante, insufficienza cardiaca congestizia instabile o aritmie ventricolari sintomatiche nell'anamnesi.

Somministrazione concomitante di substrati sensibili del CYP2C8 (ad es., repaglinide) (vedere paragrafo 4.5).

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### Prolungamento dell'intervallo QTc e condizioni cliniche potenzialmente correlate al prolungamento dell'intervallo QTc

In studi clinici e preclinici con lefamulina sono state osservate variazioni nell'elettrofisiologia cardiaca. Nelle sperimentazioni cliniche in pazienti affetti da polmonite comunitaria, la variazione media del QTcF dal basale al giorno 3-4 è stata di 11,4 ms. Sono stati osservati aumenti del QTcF post-basale > 30 ms e > 60 ms, rispettivamente, nel 17,9 % e nell'1,7 % dei pazienti con una maggiore

frequenza dopo la somministrazione per via endovenosa di lefamulina rispetto alla somministrazione per via orale.

Lefamulina deve essere impiegata con cautela nei pazienti con insufficienza renale sottoposti a dialisi in quanto le alterazioni metaboliche associate a insufficienza renale possono comportare un prolungamento dell'intervallo QT.

Lefamulina deve essere usata con cautela nei pazienti con cirrosi lieve, moderata o severa, in quanto le alterazioni metaboliche associate a insufficienza epatica possono comportare un prolungamento dell'intervallo QT.

#### Diarrea associata a *Clostridoides* (precedentemente noto come *Clostridium*) difficile

È stato segnalato che l'uso di lefamulina comporta diarrea associata a *C. difficile* (CDAD) di gravità variabile da diarrea lieve a colite con esito fatale. In tutti i pazienti che presentano diarrea durante la somministrazione di lefamulina o dopo l'interruzione della stessa si deve prendere in considerazione la CDAD (vedere paragrafo 4.8). Essendo stata segnalata la comparsa di CDAD oltre due mesi dopo la somministrazione di medicinali antibatterici, è necessaria un'accurata anamnesi.

In presenza di CDAD sospetta o confermata, può essere necessario sospendere l'uso di medicinali antibatterici in corso non diretti contro *C. difficile*. Unitamente alla somministrazione di un trattamento specifico per *Clostridoides difficile*, è necessario valutare adeguate misure di sostegno.

#### Microrganismi non sensibili

L'uso prolungato può comportare l'eccessiva proliferazione di organismi non sensibili con eventuale interruzione del trattamento o impiego di altre misure appropriate.

#### Effetti su transaminasi epatiche

Durante il trattamento si raccomanda il monitoraggio delle transaminasi epatiche (ALT, AST), in particolare nei pazienti con transaminasi elevate al basale (vedere paragrafo 4.8).

#### Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica moderata (classe Child-Pugh B) o severa (classe Child-Pugh C) il legame di lefamulina alle proteine è ridotto rispetto ai soggetti sani o con compromissione epatica lieve (classe Child-Pugh A). In pazienti con compromissione epatica moderata o severa è necessario iniziare il trattamento solo dopo un'attenta valutazione dei rischi/benefici in ragione di possibili reazioni avverse connesse a concentrazioni libere di lefamulina più elevate, tra cui il prolungamento dell'intervallo QTcF. Durante il trattamento, i pazienti devono essere attentamente monitorati.

#### Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, ossia è essenzialmente “privo di sodio”.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### *Interazioni farmacodinamiche*

La somministrazione concomitante di lefamulina con altri medicinali che notoriamente prolungano l'intervallo QT è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

#### *Interazioni farmacocinetiche*

## Effetti di altri prodotti su lefamulina

### *Uso con induttori moderati e forti di CYP3A/P-gp*

I medicinali che sono induttori moderati e forti di CYP3A [ad es., rifampicina, erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), carbamazepina, fenitoina, bosentan, efavirenz, primidone] potrebbero ridurre in maniera significativa la concentrazione plasmatica di lefamulina determinandone una riduzione dell'effetto terapeutico. La somministrazione concomitante di tali medicinali con lefamulina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

### *Uso con inibitori forti di CYP3A/P-gp*

I medicinali che sono forti inibitori di CYP3A e delle P-gp (ad es., claritromicina, diltiazem, itraconazolo, cheticonazolo, nefazodone, posaconazolo, regimi terapeutici contenenti ritonavir, voriconazolo) possono alterare l'assorbimento di lefamulina e quindi aumentarne le concentrazioni plasmatiche. La somministrazione concomitante di tali medicinali o di succo di pompelmo con lefamulina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

## Potenziale effetto di lefamulina su altri medicinali

Lefamulina è un moderato inibitore del CYP3A, ma non presenta alcun potenziale di induzione.

La somministrazione concomitante di lefamulina per via orale con medicinali metabolizzati dal CYP3A, quali alprazolam, alfentanil, ibrutinib, lovastatina, simvastatina, triazolam, vardenafil e verapamil, può comportare una maggiore concentrazione plasmatica di questi medicinali. Vedere tabella 2.

La somministrazione concomitante di lefamulina con medicinali metabolizzati dal CYP2C8 (per es., repaglinide) può comportare una maggiore concentrazione plasmatica di questi medicinali. La co-somministrazione di substrati sensibili di CYP2C8 è controindicata (vedere paragrafo 4.3 e tabella 2).

In uno studio clinico di interazione farmaco-farmaco, non è stata osservata alcuna interazione clinicamente rilevante quando lefamulina è stata somministrata in concomitanza con il substrato della P-gp digossina. Non sono stati condotti studi clinici di interazione di farmaci con lefamulina e i substrati di altri trasportatori. Studi in vitro hanno indicato che lefamulina agisce da inibitore dei trasportatori OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OCT1 e MATE1. Si raccomanda pertanto cautela nel somministrare lefamulina in concomitanza con substrati sensibili di questi trasportatori, soprattutto nel caso di substrati con finestra terapeutica ristretta.

La tabella 2 riassume gli effetti sulle concentrazioni plasmatiche di lefamulina e sui medicinali somministrati in concomitanza, espressi in rapporti medi dei minimi quadrati (intervallo di confidenza al 90 %). La direzione della freccia indica la direzione di variazione nelle esposizioni ( $C_{max}$  e AUC), dove ↑ indica un aumento superiore al 25 %, ↓ indica una diminuzione superiore al 25 % e ↔ indica nessuna variazione (diminuzione o aumento pari o inferiori al 25 %). La tabella che segue non è esaustiva.

**Tabella 2. Interazioni e raccomandazioni posologiche sulla somministrazione orale di Xenleta con altri medicinali**

Medicinale per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione	Effetto sui livelli del medicinale	$C_{max}$	AUC	Osservazioni cliniche
<b>ANTIRITMICI</b>				
Digossina 0,5 mg dose singola  (inibizione della P-gp)	— Digossina	1,05 (0,88-1,26)	1,11 (0,98-1,27)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<b>ANTIDEPRESSIVI</b>				

<b>Medicinale per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione</b>	<b>Effetto sui livelli del medicinale</b>	<b>C<sub>max</sub></b>	<b>AUC</b>	<b>Osservazioni cliniche</b>
Fluvoxamina* 100 mg due volte al giorno  (lieve inibizione del CYP3A)	Non studiato Atteso ↔ lefamulina			Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<b>ANTIDIABETICI</b>				
Metformina* 1 000 mg dose singola  (inibizione di MATE, OCT1, OCT2)	Non studiato			Si raccomanda cautela. La somministrazione concomitante di lefamulina può determinare una maggiore esposizione di metformina. I pazienti devono essere monitorati.
Repaglinide* 0,25 mg dose singola  (inibizione di CYP3A4, CYP2C8)	Non studiato Atteso ↑ repaglinide			La somministrazione concomitante di lefamulina può determinare una maggiore esposizione di repaglinide ed è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
<b>ANTIFUNGINI</b>				
Chetoconazolo 200 mg due volte al giorno  (forte inibizione del CYP3A4)	↑ Lefamulina	1,58 (1,38-1,81)	2,65 (2,43-2,90)	La somministrazione concomitante con forti inibitori del CYP3A come chetoconazolo può determinare un aumento delle esposizioni di lefamulina ed è pertanto controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Fluconazolo* 400 mg il giorno 1 + 200 mg una volta al giorno  (moderata inibizione del CYP3A)	Non studiato Atteso ↑ lefamulina			La somministrazione concomitante di medicinali che notoriamente prolungano l'intervallo QT è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
<b>ANTIMICOBATTERICI</b>				
Rifampicina 600 mg una volta al giorno  (forte induzione del CYP3A)	↓ Lefamulina	0,43 (0,37-0,50)	0,28 (0,25-0,31)	La somministrazione concomitante di forti induttori del CYP3A può determinare una riduzione dell'effetto terapeutico di lefamulina ed è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
<b>PRODOTTI CONTENENTI ETINILESTRAZIOLO</b>				

<b>Medicinale per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione</b>	<b>Effetto sui livelli del medicinale</b>	<b>C<sub>max</sub></b>	<b>AUC</b>	<b>Osservazioni cliniche</b>
Etinilestradiolo* (EE) 35 µg una volta al giorno  (inibizione del CYP3A4)	Non studiato			Usare con attenzione (vedere paragrafo 4.6).
<b>AGENTI ANTIVIRALI (ANTI-HIV)</b>				
Efavirenz* 600 mg una volta al giorno  (induzione moderata del CYP3A4)	Non studiato Atteso ↓ lefamulina			La somministrazione concomitante di induttori moderati del CYP3A può determinare una riduzione dell'effetto terapeutico di lefamulina ed è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
<b>ANTAGONISTA DEL RECETTORE DELLE BENZODIAZEPINE BZ1</b>				
Zolpidem* 10 mg dose singola  (inibizione del CYP3A4)	Non studiato Atteso ↑ zolpidem			Monitorare le reazioni avverse durante la somministrazione concomitante di lefamulina. Prendere in considerazione un aggiustamento del dosaggio di zolpidem <sup>#</sup> .
<b>SOPPRESSORI/NEUTRALIZZATORI DEGLI ACIDI GASTRICI</b>				
Omeprazolo	Non studiato Atteso: ↔ lefamulina			Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<b>PRODOTTI A BASE DI ERBE</b>				
Erba di San Giovanni  (forte induzione del CYP3A4)	Non studiato Atteso: ↓ lefamulina			La somministrazione concomitante di forti induttori del CYP3A può determinare una riduzione dell'effetto terapeutico di lefamulina ed è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
<b>INIBITORI DELLA HMG-COA REDUTTASI</b>				
Rosuvastatina 20 mg dose singola atorvastatina, lovastatina, pravastatina  (inibizione di CYP3A, BCRP, OATP1)	Non studiati			Usare con attenzione
<b>AGENTI SEDATIVI</b>				

<b>Medicinale per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione</b>	<b>Effetto sui livelli del medicinale</b>	<b>C<sub>max</sub></b>	<b>AUC</b>	<b>Osservazioni cliniche</b>
Midazolam 2 mg dose singola per via orale  (inibizione del CYP3A4)	— Midazolam	2,03 (1,84-2,23)	3,07 (2,75-3,43)	Si raccomanda attenzione quando somministrato in concomitanza con lefamulina per via orale. Prendere in considerazione un aggiustamento del dosaggio di midazolam <sup>#</sup> .

\*Sulla base di studi di interazione *in vitro*, è stato sviluppato, e utilizzato a livello pronostico, un modello farmacocinetico basato sulla fisiologia.

<sup>#</sup>Fare riferimento al relativo RCP.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con Xenleta. Le donne che fanno uso di contraccettivi orali devono adottare un metodo contraccettivo di barriera supplementare.

##### Gravidanza

Non ci sono dati relativi all'uso di lefamulina in donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una maggiore incidenza di parti di feto morto (vedere paragrafo 5.3).

Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare uno sviluppo embrio-fetale (vedere paragrafo 5.3).

Xenleta non è raccomandato durante la gravidanza.

##### Allattamento

Non è noto se lefamulina/metaboliti siano escreti nel latte materno.

Dati farmacocinetici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di lefamulina/metaboliti nel latte (vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Xenleta.

##### Fertilità

Gli effetti di lefamulina sulla fertilità nell'uomo non sono stati studiati.

Nei ratti, lefamulina non ha determinato alcuna compromissione della fertilità o della capacità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Xenleta non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate sono: diarrea (7 %), nausea (4 %), vomito (2 %), innalzamento degli enzimi epatici (2 %), cefalea (1 %), ipokaliemia (1 %) e insomnia (1 %).

Le patologie gastrointestinali sono state associate prevalentemente alla formulazione orale di lefamulina e hanno comportato l'interruzione del trattamento in < 1 %.

La reazione avversa grave segnalata con maggior frequenza è rappresentata dalla fibrillazione atriale (< 1 %).

##### Tabella delle reazioni avverse

Sulla base dei dati combinati derivanti dalle sperimentazioni di fase 3 sia per le formulazioni endovenose che orali, sono state individuate le seguenti reazioni avverse con lefamulina. Le reazioni avverse sono classificate secondo la classificazione per sistemi e organi e la relativa frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 3. Frequenza delle reazioni avverse secondo la classificazione per sistemi e organi da sperimentazioni cliniche**

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune
Infezioni ed infestazioni		Colite da <i>Clostridiooides difficile</i> Candidiasi orofaringea Infezione micotica vulvovaginale
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia Trombocitopenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipokaliemia	
Disturbi psichiatrici	Insomnia	Ansia
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiro Sonnolenza
Patologie cardiache	QT dell'elettrocardiogramma prolungato	Fibrillazione atriale Palpitazioni
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dolore orofaringeo
Patologie gastrointestinali	Diarrea Nausea Vomito	Dolore addominale Dolore addominale superiore Stipsi Dispepsia Fastidio epigastrico Gastrite Gastrite erosiva
Patologie epatobiliari	Alanina aminotransferasi aumentata* Aspartato aminotransferasi aumentata*	Fosfatasi alcalina aumentata Gamma-glutamiltransferasi aumentata
Patologie renali e urinarie		Ritenzione urinaria
Esami diagnostici		Creatinfosfochinasi aumentata

\*Nelle sperimentazioni cliniche di fase 3 (dati combinati delle formulazioni endovenose e orali), sono stati riscontrati valori di alanina aminotransferasi post-basale > 3x e > 5x il limite superiore della norma (ULN) nel 5 % e 2 % di pazienti in trattamento con Xenleta rispetto al 5 % e 1 % di pazienti trattati con moxifloxacina. Sono stati riscontrati valori di aspartato aminotransferasi post-basale > 3x e > 5x ULN nel 4 % e 1 % di pazienti in trattamento con Xenleta rispetto al 2 % e 1 % di pazienti trattati con moxifloxacina. I soggetti interessati erano asintomatici con risultati clinici e di laboratorio reversibili che solitamente hanno raggiunto picchi massimi entro la prima settimana di somministrazione di Xenleta. Nessun paziente in trattamento con Xenleta soddisfa i criteri della legge di Hy.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Le dosi singole massime di lefamulina non associate a reazioni avverse gravi, somministrate nelle sperimentazioni cliniche in soggetti sani, erano pari a 750 mg per via orale. L'intervallo QT può aumentare in funzione dell'esposizione a lefamulina. Il trattamento del sovradosaggio da lefamulina deve prevedere osservazione e misure generali di sostegno. L'emodialisi non elimina in maniera significativa lefamulina dalla circolazione sistemica.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistematico, altri antibatterici,

##### Codice ATC: J01XX12. Meccanismo d'azione

Lefamulina è un agente antibatterico pleuromutilinico. Inibisce la sintesi delle proteine batteriche interagendo con i siti A e P del centro della peptidil transferasi (PTC) nella parte centrale del dominio V dell'rRNA 23S della subunità ribosomiale 50S, impedendo il corretto posizionamento del tRNA.

##### Resistenza

La resistenza a lefamulina in specie normalmente sensibili può essere dovuta a meccanismi che includono una specifica protezione o la modifica del bersaglio ribosomiale da parte delle proteine ABC-F quali vga (A, B, E), della cfr metiltransferasi o di mutazioni delle proteine ribosomiale L3 e L4 o a carico del dominio V dell'rRNA 23S.

Generalmente, il gene cfr conferisce resistenza crociata con ossazolidinoni, lincosamidi, fenicoli e con il gruppo delle streptogramine A. Le proteine ABC-F possono conferire resistenza crociata con lincosamidi e con il gruppo delle streptogramine A.

Gli organismi resistenti ad altri agenti antibatterici della classe delle pleuromutiline presentano generalmente resistenza crociata con lefamulina.

L'attività di lefamulina non è influenzata da meccanismi che conferiscono resistenza ai beta-lattamici, ai macrolidi, ai chinoloni, alle tetracicline, agli inibitori della via metabolica del folato, alla mupirocina e ai glicopeptidi.

In presenza di *Enterobacteriales* (ad es., *Klebsiella pneumoniae*) e di aerobi Gram negativi non fermentanti (ad es., *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) si verifica resistenza intrinseca a lefamulina.

#### Attività antibatterica in associazione con altri agenti antibatterici

Gli studi *in vitro* non hanno dimostrato alcun antagonismo tra lefamulina e amikacina, azitromicina, aztreonam, ceftriaxone, levofloxacina, linezolid, meropenem, penicillina, tigeciclina, trimetoprim/sulfametoxazolo e vancomicina.

#### Criteri d'interpretazione dei test di suscettibilità

I valori soglia della concentrazione minima inibente (MIC) stabiliti dai criteri d'interpretazione raccomandati dal Comitato europeo sui test di suscettibilità antimicrobica (EUCAST) sono:

Organismo	Concentrazione minima inibente (mg/L)	
	Suscettibile ( $\leq S$ )	Resistente ( $> R$ )
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25

#### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD)

L'attività antimicrobica di lefamulina contro *S. pneumoniae* e *S. aureus* è direttamente correlata al rapporto tra l'area sotto la curva concentrazione-tempo del farmaco libero nelle 24 ore e la concentrazione minima inibente (rapporto AUC/MIC nelle 24 ore).

#### Efficacia clinica contro patogeni specifici

L'efficacia è stata dimostrata mediante studi clinici contro agenti patogeni sensibili a lefamulina *in vitro* elencati per ciascuna indicazione:

##### **polmonite comunitaria**

- batteri Gram-positivi:
  - *Streptococcus pneumoniae*
  - *Staphylococcus aureus*
- batteri Gram-negativi:
  - *Haemophilus influenzae*
  - *Legionella pneumophila*
- altri batteri:
  - *Mycoplasma pneumoniae*
  - *Chlamydophila pneumoniae*

Non è stata provata l'efficacia clinica nei confronti dei seguenti agenti patogeni, rilevanti per le indicazioni approvate, nonostante gli studi *in vitro* ne suggeriscano la suscettibilità a lefamulina in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti:

- batteri Gram-negativi:
  - *Haemophilus parainfluenzae*
  - *Moraxella catarrhalis*

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Xenleta in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la polmonite comunitaria (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

#### Informazioni dalle sperimentazioni cliniche

In un'analisi post-hoc dei sottogruppi di due sperimentazioni di fase 3 condotte su pazienti con polmonite comunitaria, i tassi di guarigione clinica in seguito a visita post-trattamento in pazienti con coltura dell'espettorato positiva, coltura del sangue positiva o test antigenico positivo per *S. pneumoniae* erano inferiori per i pazienti trattati con lefamulina rispetto a quelli trattati con moxifloxacina. Con il trattamento iniziato per via endovenosa, i tassi di guarigione sono stati 28/36 (77,8 %; [intervalli di confidenza (IC) al 95 % da 60,8 % a 89,9 %]) per lefamulina rispetto a 26/31 (83,9 %; [IC al 95 % da 66,3 % a 94,6 %]) per moxifloxacina. Con il trattamento iniziato per via orale, i tassi di guarigione sono stati 19/25 (76 %; IC al 95 % da 55,9 % a 90,6 %) rispetto a 30/32 (93,8 %; IC al 95 % da 79,2 % a 99,2 %), rispettivamente.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo la somministrazione orale di una formulazione in compressa a rilascio immediato da 600 mg, la biodisponibilità orale di lefamulina a digiuno è risultata pari al 25,8 %. L'esposizione al giorno 1 ( $AUC_{0-12\text{ore}}$ ) è risultata equivalente all'esposizione ottenuta con 150 mg di lefamulina somministrata per via endovenosa.

La somministrazione concomitante di una colazione ad alto contenuto calorico e di grassi con una dose singola orale di lefamulina da 600 mg (compressa a rilascio immediato) ha determinato una biodisponibilità assoluta leggermente inferiore (21,0 %).

### Distribuzione

Lefamulina ha un legame alle proteine plasmatiche (alfa-1 glicoproteina acida > albumina sierica umana) moderato-elevato, che varia dall'88 al 97 % a una concentrazione di 1  $\mu\text{g/mL}$ , all'83-94 % a 3  $\mu\text{g/mL}$ , e al 73-86 % a 10  $\mu\text{g/mL}$  (a seconda del saggio) che si rivela saturabile, non lineare tra 1-10  $\mu\text{g/mL}$ . Il volume di distribuzione allo stato stazionario ( $V_{ss}$ ) è di circa 2,5 L/kg. La rapida distribuzione tissutale di lefamulina nella cute e nei tessuti molli è stata dimostrata mediante microdialisi e all'interno del liquido di rivestimento epiteliale (ELF) mediante il lavaggio broncoalveolare.

### Biotrasformazione

Nel plasma, lefamulina viene metabolizzata per il 24 e il 42 % principalmente mediante reazione di fase I ad opera del CYP3A, con la conseguente comparsa di metaboliti idrossilati privi di proprietà antibatteriche; in particolare il metabolita principale è il BC-8041 (2R-idrossi lefamulina). Il BC-8041 è l'unico metabolita plasmatico che rappresenta oltre il 10 % (dal 13,6 % al 17,3 %) del materiale totale correlato al farmaco dopo somministrazione orale, laddove nessun metabolita ha superato il 10 % ( $\leq$  6,7 %) dopo somministrazione endovenosa.

### Eliminazione

L'eliminazione è stata multifasica e il  $t_{1/2}$  terminale ha oscillato tra le 9-10 ore dopo un'unica somministrazione orale o endovenosa. Complessivamente, lefamulina è stata eliminata principalmente attraverso la via non renale. Il 9,6 %-14,1 % di una dose endovenosa di lefamulina è stato escreto nelle urine come farmaco non modificato. La clearance corporea totale e la clearance renale dopo 150 mg di infusione endovenosa sono state, rispettivamente, di circa 20 L/ora e 1,6 L/ora.

### Popolazioni speciali

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di lefamulina in base al sesso, alla razza o al peso.

### *Anziani*

Nei pazienti affetti da CAP si è registrata una tendenza all'aumento dell'esposizione di lefamulina con l'avanzare dell'età, con un aumento ~ del 50 % nella AUC<sub>0-24</sub> allo stato stazionario in pazienti di età  $\geq$  85 anni rispetto a pazienti di età < 65 anni.

### *Compromissione renale*

È stato condotto uno studio per confrontare la farmacocinetica di lefamulina a seguito di somministrazione endovenosa di 150 mg in 8 soggetti affetti da compromissione renale severa e in 7 soggetti di controllo sani. Altri 8 soggetti sottoposti a emodialisi hanno ricevuto 150 mg di lefamulina per via endovenosa, immediatamente prima della dialisi (giorno di dialisi) e in un giorno in cui non erano sottoposti a dialisi (giorno di non-dialisi). L'AUC, la C<sub>max</sub> e la CL di lefamulina e del suo principale metabolita tra soggetti con grave compromissione renale, soggetti sani e soggetti sottoposti a emodialisi, sia nel giorno di dialisi che nel giorno di non-dialisi, sono risultate paragonabili.

Lefamulina e il suo principale metabolita non erano dializzabili. La compromissione renale non ha influito sull'eliminazione di lefamulina.

### *Compromissione epatica*

È stato condotto uno studio per confrontare la farmacocinetica di lefamulina a seguito di somministrazione endovenosa di 150 mg in 8 soggetti con compromissione epatica moderata (classe Child-Pugh B), 8 soggetti con compromissione epatica grave (classe Child-Pugh C) e 11 soggetti di controllo sani. Non sono stati riscontrati cambiamenti clinicamente significativi dell'AUC totale, della C<sub>max</sub> e della CL di lefamulina e del suo principale metabolita tra soggetti con compromissione epatica moderata o severa e soggetti di controllo sani. La compromissione epatica non ha influito in modo significativo sull'eliminazione di lefamulina. Il legame con le proteine plasmatiche è diminuito in presenza di una maggiore compromissione.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Nei ratti non ci sono stati effetti sulla fertilità maschile o femminile potenzialmente correlabili a lefamulina. Lefamulina/metaboliti sono escreti nel latte delle femmine di ratto in allattamento. A seguito di una dose singola di 30 mg/kg di lefamulina radiomarcata, le concentrazioni massime di radioattività nel plasma e nel latte sono state, rispettivamente, pari a 3,29 e 10,7 µg equivalenti/g. Lefamulina/metaboliti hanno attraversato la placenta nelle femmine di ratto gravide. È stata evidenziata una esposizione di lefamulina nel plasma di cuccioli in allattamento soltanto in 1 delle 3 cucciolate di madri trattate in ciascun gruppo a medio e alto dosaggio, il giorno 4 post-parto. La sostanza in esame non è stata quantificata nel plasma dei cuccioli il giorno 20 post-parto.

Le reazioni avverse osservate in animali esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica sono riportate di seguito.

Nell'ambito dello studio sullo sviluppo embrio-fetale dei ratti relativo a lefamulina durante l'organogenesi (GD 6-17), sono state riscontrate 1, 0, 2 e 1 malformazioni fetali, rispettivamente nei gruppi di controllo, a dose bassa, media ed elevata. I risultati includono malformazioni (palatoschisi, mandibola inferiore corta, malformazioni a carico delle vertebre e delle coste e una cisti nella regione del collo) a dosi medie ed elevate, ma la correlazione con il trattamento è considerata ambigua. Una ridotta ossificazione o la sua totale assenza in una serie di elementi scheletrici, in tutti i gruppi trattati, può indicare un ritardo nello sviluppo correlato al trattamento a tutte le dosi valutate.

Nell'ambito dello studio sullo sviluppo embrio-fetale dei conigli relativo a lefamulina durante l'organogenesi (GD 6-18), l'interpretazione dello studio è stata limitata dallo scarso numero di feti vivi in utero nei gruppi trattati. Nel gruppo a dose elevata ci sono stati ulteriori risultati, compresa la diminuzione del peso dei feti e la ridotta ossificazione di elementi scheletrici o la sua totale assenza, potenzialmente indicativi di un ritardo dello sviluppo.

In uno studio di sviluppo pre- e post-natale nei ratti, nel gruppo trattato con la dose elevata l'indice di cuccioli nati vivi era ridotto (87,4 %). In assenza di risultati relativi allo stesso livello di dose nello studio sullo sviluppo embrio-fetale dei ratti, la nascita di feti morti è stata considerata un effetto di gravidanza in fase avanzata o un effetto del parto.

L'evidenza di anemia rigenerativa dose-dipendente in entrambe le specie ha suggerito che lefamulina fosse potenzialmente emolitica a concentrazioni superiori rispetto alla concentrazione della soluzione per infusione da usare clinicamente. Questo effetto non era emerso da una valutazione *in vitro* della compatibilità ematica con sangue umano a una concentrazione di 0,6 mg/mL.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Nucleo della compressa

Mannitolo (E421)  
Povidone  
Cellulosa microcristallina (E460)  
Croscarmellosio sodico (E468)  
Talco  
Biossido di silicio  
Magnesio stearato

#### Rivestimento con film

Alcole polivinilico (parzialmente idrolizzato) (E1203)  
Biossido di titanio  
Macrogol  
Talco  
Lacca di alluminio contenente indaco carminio (E132)

#### Inchiostro di stampa

Gommalacca  
Ossido di ferro nero (E172)  
Glicole propilenico

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

4 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PE/PCTFE/Alu contenente 10 compresse rivestite con film.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/20/1457/002

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 27 luglio 2020

Data ultimo rinnovo:

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xenleta 150 mg concentrato e solvente per soluzione per infusione

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascun flaconcino da 15 mL di concentrato contiene lefamulina acetato equivalente a 150 mg di lefamulin, da diluire fino a una concentrazione finale di 0,6 mg/mL.

### Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene 1,055 mg di sodio per dose.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Concentrato e solvente per soluzione per infusione.

Il concentrato è una soluzione incolore.

Il solvente è una soluzione incolore.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Xenleta è indicato per il trattamento della polmonite comunitaria (CAP) negli adulti quando non sia considerato opportuno l'impiego di agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento iniziale della CAP o quando gli stessi non si siano dimostrati efficaci (vedere paragrafo 5.1).

Si devono considerare le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

Il dosaggio raccomandato di Xenleta è riportato nella tabella 1.

I pazienti possono essere trattati con lefamulina per via endovenosa per tutto il tempo in base allo stato clinico. Se indicato sulla base del quadro clinico, i pazienti che iniziano il trattamento per via endovenosa possono passare alle compresse per via orale (vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto di Xenleta 600 mg compresse).

**Tabella 1. Dosaggio di Xenleta**

<b>Dosaggio</b>	<b>Durata del trattamento</b>
Esclusivamente lefamulina per via endovenosa:  150 mg di Xenleta ogni 12 ore mediante infusione endovenosa nell'arco di 60 minuti per infusione diretta o attraverso infusione endovenosa con connettore a Y che potrebbe già essere in uso.	7 giorni

<b>Dosaggio</b>	<b>Durata del trattamento</b>
Lefamulina per via endovenosa con l'opzione di passare alla formulazione orale:  150 mg di Xenleta ogni 12 ore mediante infusione endovenosa nell'arco di 60 minuti con l'opzione di passare alla compressa di Xenleta da 600 mg da assumere per via orale ogni 12 ore	trattamento totale di 7 giorni, mediante via endovenosa o mediante combinazione della via endovenosa e orale

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani*

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio per gli anziani (vedere paragrafo 5.2).

##### *Compromissione renale*

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in pazienti con compromissione della funzione renale, compresi quelli sottoposti a emodialisi (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

##### *Compromissione epatica*

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in pazienti con compromissione della funzionalità epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

##### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di lefamulina nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Xenleta viene somministrato per infusione endovenosa nell'arco di 60 minuti, in un volume di 250 mL. Non si deve superare la velocità di infusione raccomandata.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità a qualsiasi altro componente appartenente alla classe delle pleuromutiline.

Somministrazione concomitante con induttori moderati o forti del CYP3A (ad es., efavirenz, fenitoina, rifampicina) (vedere paragrafo 4.5).

Somministrazione concomitante di substrati del CYP3A (ad es., antipsicotici, eritromicina, antidepressivi triciclici) che prolungano l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5).

Somministrazione concomitante di medicinali che prolungano l'intervallo QT, come i medicinali antiaritmici di classe IA (ad es., chinidina, procainamide) o di classe III (ad es., amiodarone, sotalolo) (vedere paragrafo 4.5).

Prolungamento del QT noto.

Alterazioni elettrolitiche, in particolare, ipokaliemia non corretta.

Bradicardia clinicamente rilevante, insufficienza cardiaca congestizia instabile o aritmie ventricolari sintomatiche nell'anamnesi.

Somministrazione concomitante di substrati sensibili del CYP2C8 (ad es., repaglinide) (vedere paragrafo 4.5).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

##### Prolungamento dell'intervallo QTc e condizioni cliniche potenzialmente correlate al prolungamento dell'intervallo QTc

In studi clinici e preclinici con lefamulina sono state osservate variazioni nell'elettrofisiologia cardiaca. Nelle sperimentazioni cliniche in pazienti affetti da polmonite comunitaria, la variazione media del QTcF dal basale al giorno 3-4 è stata di 11,4 ms. Sono stati osservati aumenti del QTcF post-basale > 30 ms e > 60 ms, rispettivamente, nel 17,9 % e nell'1,7 % dei pazienti con una maggiore frequenza dopo la somministrazione per via endovenosa di lefamulina rispetto alla somministrazione per via orale.

Incrementando le concentrazioni di lefamulina o la velocità di infusione della formulazione per via endovenosa potrebbe aumentare l'entità del prolungamento del QT. Di conseguenza, non si devono superare la dose e la velocità di infusione raccomandate.

Lefamulina deve essere impiegata con cautela nei pazienti con insufficienza renale sottoposti a dialisi in quanto le alterazioni metaboliche associate a insufficienza renale possono comportare un prolungamento dell'intervallo QT.

Lefamulina deve essere usata con cautela nei pazienti con cirrosi lieve, moderata o severa, in quanto le alterazioni metaboliche associate a insufficienza epatica possono comportare un prolungamento dell'intervallo QT.

##### Diarrea associata a *Clostridioides* (precedentemente noto come *Clostridium*) difficile

È stato segnalato che l'uso di lefamulina comporta diarrea associata a *C. difficile* (CDAD) di gravità variabile da diarrea lieve a colite con esito fatale. In tutti i pazienti che presentano diarrea durante la somministrazione di lefamulina o dopo l'interruzione della stessa si deve prendere in considerazione la CDAD (vedere paragrafo 4.8). Essendo stata segnalata la comparsa di CDAD oltre due mesi dopo la somministrazione di medicinali antibatterici, è necessaria un'accurata anamnesi.

In presenza di CDAD sospetta o confermata, può essere necessario sospendere l'uso di medicinali antibatterici in corso non diretti contro *C. difficile*. Unitamente alla somministrazione di un trattamento specifico per *Clostridioides difficile*, è necessario valutare adeguate misure di sostegno.

##### Microrganismi non sensibili

L'uso prolungato può comportare l'eccessiva proliferazione di organismi non sensibili con eventuale interruzione del trattamento o impiego di altre misure appropriate.

##### Effetti su transaminasi epatiche

Durante il trattamento si raccomanda il monitoraggio delle transaminasi epatiche (ALT, AST), in particolare nei pazienti con transaminasi elevate al basale (vedere paragrafo 4.8).

##### Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica moderata (classe Child-Pugh B) o grave (classe Child-Pugh C) il legame di lefamulina alle proteine è ridotto rispetto ai soggetti sani o con compromissione epatica lieve (in classe Child-Pugh A). In pazienti con compromissione epatica moderata o grave è necessario iniziare il trattamento solo dopo un'attenta valutazione dei rischi/benefici in ragione di possibili reazioni avverse connesse a concentrazioni libere di lefamulina più elevate, tra cui il prolungamento dell'intervallo QTcF. Durante il trattamento, i pazienti devono essere attentamente monitorati.

## Eccipienti

Questo medicinale contiene 1,055 mg di sodio per dose equivalenti al 52,75 % dell'assunzione giornaliera massima raccomandata dall'OMS, pari a 2 g di sodio per un adulto.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

### *Interazioni farmacodinamiche*

La somministrazione concomitante di altri medicinali che notoriamente prolungano l'intervallo QT è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

### *Interazioni farmacocinetiche*

#### Effetti di altri prodotti su lefamulina

##### *Uso con induttori moderati e forti di CYP3A/P-gp*

I medicinali che sono induttori moderati e forti di CYP3A [ad es., rifampicina, erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), carbamazepina, fenitoina, bosentan, efavirenz, primidone] potrebbero ridurre in maniera significativa la concentrazione plasmatica di lefamulina determinandone una riduzione dell'effetto terapeutico. La somministrazione concomitante di tali medicinali con lefamulina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

#### Potenziale effetto di lefamulina su altri medicinali

La somministrazione concomitante di lefamulina con substrati sensibili del CYP2C8, come repaglinide, può comportare una maggiore concentrazione plasmatica di questi medicinali. La somministrazione concomitante di substrati sensibili del CYP2C8 è controindicata (vedere paragrafo 4.3 e tabella 2).

In uno studio clinico di interazione farmaco-farmaco, non è stata osservata alcuna interazione clinicamente rilevante quando lefamulina è stata somministrata in concomitanza con il substrato della P-gp digossina. Non sono stati condotti studi clinici di interazione di farmaci con lefamulina e i substrati di altri trasportatori. Studi in vitro hanno indicato che lefamulina agisce da inibitore dei trasportatori OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OCT2 e MATE1. Si raccomanda pertanto cautela nel somministrare lefamulina in concomitanza con substrati sensibili di questi trasportatori, soprattutto nel caso di substrati con finestra terapeutica ristretta.

La tabella 2 riassume gli effetti sulle concentrazioni plasmatiche di lefamulina e sui medicinali somministrati in concomitanza, espressi in rapporti medi dei minimi quadrati (intervallo di confidenza al 90 %). La direzione della freccia indica la direzione di variazione nelle esposizioni ( $C_{max}$  e AUC), dove ↑ indica un aumento superiore al 25 %, ↓ indica una diminuzione superiore al 25 % e ↔ indica nessuna variazione (diminuzione o aumento pari o inferiori al 25 %). La tabella che segue non è esaustiva.

**Tabella 2. Interazioni e raccomandazioni posologiche sulla somministrazione endovenosa di Xenleta con altri medicinali**

Medicinale per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione	Effetto sui livelli del medicinale	$C_{max}$	AUC	Osservazioni cliniche
<b>ANTIDEPRESSIVI</b>				
Fluvoxamina* 100 mg due volte al giorno	Non studiato Atteso ↔ lefamulina			Non è necessario un aggiustamento della

<b>Medicinale per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione</b>	<b>Effetto sui livelli del medicinale</b>	<b>C<sub>max</sub></b>	<b>AUC</b>	<b>Osservazioni cliniche</b>
(lieve inibizione del CYP3A)				dose di lefamulina per via endovenosa.
<b>ANTIDIABETICI</b>				
Metformina* 1 000 mg dose singola  (inibizione di MATE, OCT1, OCT2)	Non studiato			Si raccomanda cautela. La somministrazione concomitante di lefamulina può determinare una maggiore esposizione di metformina. I pazienti devono essere monitorati.
Repaglinide* 0,25 mg dose singola  (inibizione di CYP3A4, CYP2C8)	Non studiato Atteso ↑ repaglinide			La somministrazione concomitante di lefamulina può determinare una maggiore esposizione di repaglinide ed è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
<b>ANTIFUNGINI</b>				
Chetoconazolo 200 mg due volte al giorno  (forte inibizione del CYP3A4)	↑ Lefamulina	1,06 (0,96-1,16)	1,26 (1,14-1,41)	Nessun aggiustamento della dose di lefamulina per via endovenosa
Fluconazolo* 400 mg il giorno 1 + 200 mg una volta al giorno  (moderata inibizione del CYP3A)	Non studiato Atteso ↔ lefamulina			La somministrazione concomitante di medicinali che notoriamente prolungano l'intervallo QT è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
<b>ANTIMICOBATTERICI</b>				
Rifampicina 600 mg una volta al giorno  (forte induzione del CYP3A)	↓ lefamulina	0,92 (0,87-0,97)	0,73 (0,70-0,76)	La somministrazione concomitante di forti induttori del CYP3A può determinare una riduzione dell'effetto terapeutico di lefamulina ed è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
<b>PRODOTTI CONTENENTI ETINILESTRADIOLO</b>				
Etinilestradiolo* (EE) 35 µg una volta al giorno  (inibizione del CYP3A4)	Non studiato Atteso ↔ EE			Usare con attenzione (vedere paragrafo 4.6).

Medicinale per area terapeutica/possibile meccanismo di interazione	Effetto sui livelli del medicinale	C <sub>max</sub>	AUC	Osservazioni cliniche
<b>AGENTI ANTIVIRALI (ANTI-HIV)</b>				
Efavirenz* 600 mg una volta al giorno  (induzione moderata del CYP3A4)	Non studiato Atteso ↓ lefamulina			La somministrazione concomitante di induttori moderati del CYP3A può determinare una riduzione dell'effetto terapeutico di lefamulina ed è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
<b>ANTAGONISTA DEL RECETTORE DELLE BENZODIAZEPINE BZ1</b>				
Zolpidem* 10 mg dose singola  (inibizione del CYP3A4)	Non studiato Atteso — zolpidem			Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<b>PRODOTTI A BASE DI ERBE</b>				
Erba di San Giovanni  (forte induzione del CYP3A4)	Non studiata Atteso: ↓ lefamulina			La somministrazione concomitante di forti induttori del CYP3A può determinare una riduzione dell'effetto terapeutico di lefamulina ed è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
<b>INIBITORI DELLA HMG-COA REDUTTASI</b>				
Rosuvastatina 20 mg dose singola atorvastatina, lovastatina, provastatina  (inibizione di BCRP, OATP1)	Non studiati			Usare con attenzione
<b>AGENTI SEDATIVI</b>				
Midazolam 2 mg dose singola per via orale  (inibizione del CYP3A4)	— midazolam	1,03 (0,82-1,3)	1,17 (0,82-1,67)	In caso di somministrazione concomitante con lefamulina per via endovenosa, non è necessario un aggiustamento della dose.

\*Sulla base di studi di interazione *in vitro*, è stato sviluppato, e utilizzato a livello pronostico, un modello farmacocinetico basato sulla fisiologia.

#Fare riferimento al relativo RCP.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con Xenleta. Le donne che fanno uso di contraccettivi orali devono adottare un metodo contraccettivo di barriera supplementare.

### Gravidanza

Non vi sono dati relativi all'uso di lefamulina nelle donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una maggiore incidenza di parti di feto morto (vedere paragrafo 5.3).

Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare uno sviluppo embrio-fetale (vedere paragrafo 5.3).

Xenleta è sconsigliato durante la gravidanza.

### Allattamento

Non è noto se lefamulina/metaboliti siano escreti nel latte materno.

Dati farmacocinetici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di lefamulina/metaboliti nel latte (vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Xenleta.

### Fertilità

Gli effetti di lefamulina sulla fertilità nell'uomo non sono stati studiati.

Nei ratti, lefamulina non ha determinato alcuna compromissione della fertilità o della capacità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Xenleta non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate sono: reazioni in sede di somministrazione (7 %), diarrea (7 %), nausea (4 %), vomito (2 %), innalzamento degli enzimi epatici (2 %), cefalea (1 %), ipokaliemia (1 %) e insonnia (1 %).

Le reazioni in sede di somministrazione riguardano la somministrazione per via endovenosa e hanno comportato l'interruzione del trattamento in < 1 %. Le patologie gastrointestinali sono state associate prevalentemente alla formulazione orale di lefamulina e hanno comportato l'interruzione del trattamento in < 1 %.

La reazione avversa grave segnalata con maggior frequenza è rappresentata dalla fibrillazione atriale (< 1 %).

### Tabella delle reazioni avverse

Sulla base dei dati combinati derivanti dalle sperimentazioni di fase 3 sia per le formulazioni endovenose che orali, sono state individuate le seguenti reazioni avverse con lefamulina. Le reazioni avverse sono classificate secondo la classificazione per sistemi e organi e la relativa frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), non

comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 3. Frequenza delle reazioni avverse secondo la classificazione per sistemi e organi da sperimentazioni cliniche**

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune
Infezioni ed infestazioni		Colite da <i>Clostridioides difficile</i> Candidiasi orofaringea Infezione micotica vulvovaginale
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia Trombocitopenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipokaliemia	
Disturbi psichiatrici	Insomnia	Ansia
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiro Sonnolenza
Patologie cardiache	QT dell'elettrocardiogramma prolungato	Fibrillazione atriale Palpitazioni
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dolore orofaringeo
Patologie gastrointestinali	Diarrea Nausea Vomito	Dolore addominale Dolore addominale superiore Stipsi Dispepsia Fastidio epigastrico Gastrite Gastrite erosiva
Patologie epatobiliari	Alanina aminotransferasi aumentata* Aspartato aminotransferasi aumentata*	Fosfatasi alcalina aumentata Gamma-glutamiltransferasi aumentata
Patologie renali e urinarie		Ritenzione urinaria
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore in sede di infusione Flebite in sede di infusione Eritema in sede di infusione	Lividura in sede di infusione Freddezza in sede di infusione
Esami diagnostici		Creatinfosfochinasi aumentata

\*Nelle sperimentazioni cliniche di fase 3 (dati combinati delle formulazioni endovenose e orali), sono stati riscontrati valori di alanina aminotransferasi post-basale  $> 3x$  e  $> 5x$  il limite superiore della norma (ULN) nel 5 % e 2 % di pazienti in trattamento con Xenleta rispetto al 5 % e 1 % di pazienti trattati con moxifloxacina. Sono stati riscontrati valori di aspartato aminotransferasi post-basale  $> 3x$  e  $> 5x$  ULN nel 4 % e 1 % di pazienti in trattamento con Xenleta rispetto al 2 % e 1 % di pazienti trattati con moxifloxacina. I soggetti interessati erano asintomatici con risultati clinici e di laboratorio reversibili che solitamente hanno raggiunto picchi massimi entro la prima settimana di somministrazione di Xenleta. Nessun paziente in trattamento con Xenleta soddisfa i criteri della legge di Hy.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Le dosi singole massime di lefamulina, non associate a reazioni avverse gravi somministrate nelle sperimentazioni cliniche in soggetti sani, erano pari a 400 mg per via endovenosa. L'intervallo QT può aumentare in funzione dell'esposizione a lefamulina. Il trattamento del sovradosaggio da lefamulina deve prevedere osservazione e misure generali di sostegno. L'emodialisi non elimina in maniera significativa lefamulina dalla circolazione sistemica.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico, altri antibatterici,

Codice ATC: J01XX12 Meccanismo d'azione

Lefamulina è un agente antibatterico pleuromutilinico. Inibisce la sintesi delle proteine batteriche interagendo con i siti A e P del centro della peptidil transferasi (PTC) nella parte centrale del dominio V dell'rRNA 23S della subunità ribosomiale 50S, impedendo il corretto posizionamento del tRNA.

#### Resistenza

La resistenza a lefamulina in specie normalmente sensibili può essere dovuta a meccanismi che includono una specifica protezione o la modifica del bersaglio ribosomiale da parte delle proteine ABC-F quali *vga* (A, B, E), della *cfr* metiltransferasi o di mutazioni delle proteine ribosomiale L3 e L4 o a carico del dominio V dell'rRNA 23S.

Generalmente, il gene *cfr* conferisce resistenza crociata con ossazolidinoni, lincosamidi, fenicoli e con il gruppo delle streptogramine A. Le proteine ABC-F possono conferire resistenza crociata con lincosamidi e con il gruppo delle streptogramine A.

Gli organismi resistenti ad altri agenti antibatterici della classe delle pleuromutiline presentano generalmente resistenza crociata con lefamulina.

L'attività di lefamulina non è influenzata da meccanismi che conferiscono resistenza ai beta-lattamici, ai macrolidi, ai chinoloni, alle tetracicline, agli inibitori della via metabolica del folato, alla mupirocina e ai glicopeptidi.

In presenza di *Enterobacteriales* (ad es., *Klebsiella pneumoniae*) e di aerobi Gram negativi non fermentanti (ad es., *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) si verifica resistenza intrinseca a lefamulina.

#### Attività antibatterica in associazione con altri agenti antibatterici

Gli studi *in vitro* non hanno dimostrato alcun antagonismo tra lefamulina e amikacina, azitromicina, aztreonam, ceftriaxone, levofloxacina, linezolid, meropenem, penicillina, tigeciclina, trimetoprim/sulfametoxazolo e vancomicina.

#### Criteri d'interpretazione dei test di suscettibilità

I valori soglia della concentrazione minima inibente (MIC) stabiliti dai criteri d'interpretazione raccomandati dal Comitato europeo sui test di suscettibilità antimicrobica (EUCAST) sono riportati nella tabella in basso.

Organismo	Concentrazione minima inibente (mg/L)	
	Suscettibile ( $\leq S$ )	Resistente ( $> R$ )
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25

#### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD)

L'attività antimicrobica di lefamulina contro *S. pneumoniae* e *S. aureus* è direttamente correlata al rapporto tra l'area sotto la curva concentrazione-tempo del farmaco libero nelle 24 ore e la concentrazione minima inibente (rapporto AUC/MIC nelle 24 ore).

#### Efficacia clinica contro patogeni specifici

L'efficacia è stata dimostrata mediante studi clinici contro agenti patogeni sensibili a lefamulina *in vitro* elencati per ciascuna indicazione:

##### **polmonite comunitaria**

- batteri Gram-positivi:
  - *Streptococcus pneumoniae*
  - *Staphylococcus aureus*
- batteri Gram-negativi:
  - *Haemophilus influenzae*
  - *Legionella pneumophila*
- altri batteri:
  - *Mycoplasma pneumoniae*
  - *Chlamydophila pneumoniae*

Non è stata provata l'efficacia clinica nei confronti dei seguenti agenti patogeni, rilevanti per le indicazioni approvate, nonostante gli studi *in vitro* ne suggeriscano la suscettibilità a lefamulina in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti:

- batteri Gram-negativi:
  - *Haemophilus parainfluenzae*
  - *Moraxella catarrhalis*

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Xenleta in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la polmonite comunitaria (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

#### Informazioni dalle sperimentazioni cliniche

In un'analisi post-hoc dei sottogruppi di due sperimentazioni di fase 3 condotte su pazienti con polmonite comunitaria, i tassi di guarigione clinica in seguito a visita post-trattamento in pazienti con coltura dell'espettorato positiva, coltura del sangue positiva o test antigenico positivo per *S. pneumoniae* erano inferiori per i pazienti trattati con lefamulina rispetto a quelli trattati con moxifloxacina. Con il trattamento iniziato per via endovenosa, i tassi di guarigione sono stati 28/36 {77,8 %; [intervalli di confidenza (IC) al 95 % da 60,8 % a 89,9 %]} per lefamulina rispetto a 26/31 [83,9 %; (CI al 95 % da 66,3 % a 94,6 %)] per moxifloxacina. Con il trattamento iniziato per via orale, i tassi di guarigione sono stati 19/25 (76 %; IC al 95 % da 55,9 % a 90,6 %) rispetto a 30/32 (93,8 %; CI al 95 % da 79,2 % a 99,2 %), rispettivamente.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Non pertinente.

### Distribuzione

Lefamulina ha un legame alle proteine plasmatiche (alfa-1 glicoproteina acida > albumina sierica umana) moderato-elevato, che varia dall'88 al 97 % a una concentrazione di 1 µg/mL, all'83-94 % a 3 µg/mL, e al 73-86 % a 10 µg/mL (a seconda del saggio) che si rivela saturabile, non lineare. Il volume di distribuzione allo stato stazionario ( $V_{ss}$ ) è di circa 2,5 L/kg. La rapida distribuzione tissutale di lefamulina nella cute e nei tessuti molli è stata dimostrata mediante microdialisi e all'interno del liquido di rivestimento epiteliale (ELF) mediante il lavaggio broncoalveolare.

### Biotrasformazione

Nel plasma, lefamulina viene metabolizzata per il 24 e il 42 % principalmente mediante reazione di fase I ad opera del CYP3A, con la conseguente comparsa di metaboliti idrossilati privi di proprietà antibatteriche; in particolare il metabolita principale è il BC-8041 (2R-idrossi lefamulina). Il BC-8041 è l'unico metabolita plasmatico che rappresenta oltre il 10 % (dal 13,6 % al 17,3 %) del materiale totale correlato al farmaco dopo somministrazione orale, laddove nessun metabolita ha superato il 10 % ( $\leq$  6,7 %) dopo somministrazione endovenosa.

### Eliminazione

L'eliminazione è stata multifasica e il  $t_{1/2}$  terminale ha oscillato tra le 9-10 ore dopo un'unica somministrazione orale o endovenosa. Complessivamente, lefamulina è stata eliminata principalmente attraverso la via non renale. Il 9,6 %-14,1 % di una dose endovenosa di lefamulina è stato escreto nelle urine come farmaco non modificato. La clearance corporea totale e la clearance renale dopo 150 mg di infusione endovenosa sono state, rispettivamente, di circa 20 L/ora e 1,6 L/ora.

### Popolazioni speciali

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di lefamulina in base al sesso, alla razza o al peso.

#### *Anziani*

Nei pazienti affetti da CAP si è registrata una tendenza all'aumento dell'esposizione di lefamulina con l'avanzare dell'età, con un aumento  $\sim$  del 50 % nella  $AUC_{0-24}$  allo stato stazionario in pazienti di età  $\geq$  85 anni rispetto a pazienti di età  $<$  65 anni.

#### *Compromissione renale*

È stato condotto uno studio per confrontare la farmacocinetica di lefamulina a seguito di somministrazione endovenosa di 150 mg in 8 soggetti affetti da compromissione renale grave e in 7 soggetti di controllo sani. Altri 8 soggetti sottoposti a emodialisi hanno ricevuto 150 mg di lefamulina per via endovenosa, immediatamente prima della dialisi (giorno di dialisi) e in un giorno in cui non erano sottoposti a dialisi (giorno di non-dialisi). L'AUC, la  $C_{max}$  e la CL di lefamulina e del suo principale metabolita tra soggetti con grave compromissione renale, soggetti sani e soggetti sottoposti a emodialisi, sia nel giorno di dialisi che nel giorno di non-dialisi, sono risultate paragonabili. Lefamulina e il suo principale metabolita non erano dializzabili. La compromissione renale non ha influito sull'eliminazione di lefamulina.

#### *Compromissione epatica*

È stato condotto uno studio per confrontare la farmacocinetica di lefamulina a seguito di somministrazione endovenosa di 150 mg in 8 soggetti con compromissione epatica moderata (in classe Child-Pugh B), 8 soggetti con compromissione epatica grave (in classe Child-Pugh C) e 11 soggetti di

controllo sani. Non sono stati riscontrati cambiamenti clinicamente significativi dell'AUC totale, della C<sub>max</sub> e della CL di lefamulina e del suo principale metabolita tra soggetti con compromissione epatica moderata o grave e soggetti di controllo sani. La compromissione epatica non ha influito in modo significativo sull'eliminazione di lefamulina. Il legame con le proteine plasmatiche è diminuito in presenza di una maggiore compromissione.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Nei ratti non ci sono stati effetti sulla fertilità maschile o femminile potenzialmente correlabili a lefamulina. Lefamulina/metaboliti sono escreti nel latte delle femmine di ratto in allattamento. A seguito di una dose singola di 30 mg/kg di lefamulina radiomarcata, le concentrazioni massime di radioattività nel plasma e nel latte sono state, rispettivamente, pari a 3,29 e 10,7 µg equivalenti/g. Lefamulina/metaboliti hanno attraversato la placenta nelle femmine di ratto gravide. È stata evidenziata una esposizione di lefamulina nel plasma di cuccioli in allattamento soltanto in 1 delle 3 cucciolate di madri trattate in ciascun gruppo a medio e alto dosaggio, il giorno 4 post-parto. La sostanza in esame non è stata quantificata nel plasma dei cuccioli il giorno 20 post-parto.

Le reazioni avverse osservate in animali esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica sono riportate di seguito.

Nell'ambito dello studio sullo sviluppo embrio-fetale dei ratti relativo a lefamulina durante l'organogenesi (GD 6-17), sono state riscontrate 1, 0, 2 e 1 malformazioni fetali nei gruppi di controllo, a dose bassa, media ed elevata. I risultati includono malformazioni (palatoschisi, mandibola inferiore corta, malformazioni a carico delle vertebre e delle coste e una cisti nella regione del collo) a dosi medie ed elevate, ma la correlazione con il trattamento è considerata ambigua. Una ridotta ossificazione o la sua totale assenza in una serie di elementi scheletrici, in tutti i gruppi trattati, può indicare un ritardo nello sviluppo correlato al trattamento a tutte le dosi valutate.

Nell'ambito dello studio sullo sviluppo embrio-fetale dei conigli relativo a lefamulina durante l'organogenesi (GD 6-18), l'interpretazione dello studio è stata limitata dallo scarso numero di feti vivi in utero nei gruppi trattati. Nel gruppo a dose elevata ci sono stati ulteriori risultati, compresa la diminuzione del peso dei feti e la ridotta ossificazione di elementi scheletrici o la sua totale assenza, potenzialmente indicativi di un ritardo dello sviluppo.

In uno studio di sviluppo pre- e post-natale nei ratti, nel gruppo trattato con la dose elevata l'indice di cuccioli nati vivi era ridotto (87,4 %). In assenza di risultati relativi allo stesso livello di dose nello studio sullo sviluppo embrio-fetale dei ratti, la nascita di feti morti è stata considerata un effetto di gravidanza in fase avanzata o un effetto del parto.

L'evidenza di anemia rigenerativa dose-dipendente in entrambe le specie ha suggerito che lefamulina fosse potenzialmente emolitica a concentrazioni dieci volte superiori rispetto alla concentrazione della soluzione per infusione da usare clinicamente. Questo effetto non era emerso da una valutazione *in vitro* della compatibilità ematica con sangue umano a una concentrazione di 0,6 mg/mL.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Concentrato

Cloruro di sodio  
Acqua per preparazioni iniettabili

#### Solvente

Acido citrico  
Citrato di sodio  
Cloruro di sodio  
Acqua per preparazioni iniettabili

#### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

#### **6.3 Periodo di validità**

4 anni.

#### Dopo la diluizione

La stabilità chimica e fisica durante l'uso della soluzione diluita è stata dimostrata per 24 ore a temperatura ambiente e per 48 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'impiego sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, a meno che la diluizione avvenga in condizioni asettiche controllate e convalidate.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

##### Concentrato

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.

##### Solvente

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C. Non congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

##### Concentrato

Flaconcino di vetro con tappo in gomma clorobutilica e sigillo in alluminio con cappuccio rimovibile in plastica.

##### Solvente

Sacca per infusione in polipropilene

##### Dimensione della confezione

Una confezione contiene 2 flaconcini contenenti ciascuno 15 mL di concentrato e 2 sacche contenenti ciascuna 250 mL di solvente.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

##### Precauzioni generali

Ciascun flaconcino e sacca per infusione sono esclusivamente monouso.  
Per la preparazione e la somministrazione della soluzione si devono adottare tecniche asettiche standard.

### Istruzioni per la diluizione e l'infusione

Il concentrato di Xenleta deve essere miscelato all'interno della sacca del solvente contenente 250 mL di soluzione salina tamponata con 10 mM di citrato e somministrato per infusione.

1. Prelevare in condizioni aseetiche 15 mL di Xenleta dal flaconcino di concentrato.
2. Trasferire il concentrato nella sacca del solvente contenente 250 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio allo 0,9 % tamponata con 10mM di citrato.
3. Gettare via l'eventuale parte non utilizzata del flaconcino di concentrato. Il flaconcino di concentrato e la sacca della soluzione di solvente sono esclusivamente monouso.
4. La soluzione diluita deve essere limpida e incolore. Qualora la soluzione e il contenitore lo permettano, i medicinali parenterali devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per escludere la presenza di particolati e alterazione del colore.
5. Somministrare per infusione endovenosa in un arco di tempo pari a 60 minuti mediante infusione diretta o un kit per infusione endovenosa a Y, precedentemente posizionato. Evitare un'infusione endovenosa rapida o in bolo.
6. Somministrare esclusivamente mediante infusione endovenosa.

Non è stata stabilita la compatibilità di Xenleta ricostituito con medicinali, additivi o sostanze somministrati per via endovenosa diversi dall'infusione endovenosa di cloruro di sodio allo 0,9 % tamponata con 10mM di citrato e dall'infusione endovenosa di cloruro di sodio allo 0,9 %. Qualora si utilizzi un comune catetere endovenoso per somministrare altri medicinali diversi da Xenleta, è necessario pulirlo prima e dopo ogni somministrazione di Xenleta con un'infusione endovenosa di cloruro di sodio allo 0,9 %.

### Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/20/1457/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 27 luglio 2020

Data ultimo rinnovo:

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Nabriva Therapeutics Ireland DAC  
Alexandra House, Office 225/227  
The Sweepstakes,  
Ballsbridge  
Dublino 4  
D04 C7H2  
Repubblica d'Irlanda

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****IMBALLAGGIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xenleta 600 mg compresse rivestite con film  
lefamulina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa rivestita con film contiene lefamulina acetato equivalente a 600 mg di lefamulina.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

10 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/20/1457/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Xenleta

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP****BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xenleta 600 mg compresse rivestite con film  
lefamulina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Venipharm

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****IMBALLAGGIO ESTERNO DEL KIT****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xenleta 150 mg concentrato e solvente per soluzione per infusione  
lefamulina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascun flaconcino di concentrato contiene lefamulina acetato equivalente a 150 mg di lefamulina

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Concentrato:  
cloruro di sodio  
acqua per preparazioni iniettabili

Sacca di solvente:  
cloruro di sodio  
citrato di sodio  
acido citrico  
acqua per preparazioni iniettabili

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Concentrato e solvente per soluzione per infusione  
2 flaconcini di concentrato di lefamulina  
2 sacche di solvente

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso endovenoso dopo diluizione.  
Solo monouso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/20/1457/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA DEL FLACONCINO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xenleta 150 mg concentrato per soluzione per infusione  
lefamulina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascun flaconcino contiene lefamulina acetato equivalente a 150 mg di lefamulina.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Cloruro di sodio  
Acqua per preparazioni iniettabili

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Concentrato per soluzione per infusione

2 flaconcini

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso endovenoso dopo diluizione  
Solo monouso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.  
Non congelare.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/20/1457/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****Scatola del solvente e.v. per la diluizione****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Solvente per Xenleta  
Solvente per soluzione per infusione

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)****3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Cloruro di sodio, citrato di sodio e acido citrico in acqua per preparazioni iniettabili.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Solvente per soluzione per infusione  
2 sacche da 250 mL

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Per uso endovenoso.  
Monouso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.  
Non congelare.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/20/1457/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO****FLACONCINO DI CONCENTRATO (15 ml)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xenleta 150 mg concentrato per soluzione per infusione  
lefamulina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascun flaconcino contiene lefamulina acetato equivalente a 150 mg di lefamulina

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene cloruro di sodio e acqua per preparazioni iniettabili

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Concentrato per  
soluzione per  
infusione

15 mL

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso endovenoso dopo diluizione  
Monouso.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.  
Non congelare.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/20/1457/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO****Etichetta per la sacca da infusione con solvente****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Solvente per Xenleta  
E.V.

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)****3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Ciascuna sacca contiene: cloruro di sodio, citrato di sodio e acido citrico in acqua per preparazioni iniettabili.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Solvente per soluzione per infusione  
250 mL

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Per uso endovenoso.  
Monouso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.  
Non congelare.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/20/1457/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Xenleta 600 mg compresse rivestite con film lefamulina

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Xenleta e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Xenleta
3. Come prendere Xenleta
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Xenleta
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Xenleta e a cosa serve

Xenleta è un medicinale antibiotico che contiene il principio attivo lefamulina. Appartiene a un gruppo di medicinali denominati "pleuromutiline".

Lefamulina agisce uccidendo determinati batteri che causano infezioni.

Xenleta è indicato per il trattamento di adulti con infezioni batteriche del polmone, note anche come polmonite, quando altri trattamenti per la polmonite non sono considerati adeguati.

#### 2. Cosa deve sapere prima di prendere Xenleta

##### Non prenda Xenleta

- se è **allergico a lefamulina** o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se è **allergico ad altri medicinali** della classe delle pleuromutiline;
- se sta **assumendo determinati medicinali** che potrebbero interagire con Xenleta: certi medicinali possono far sì che Xenleta cessi di avere effetto o provocare effetti indesiderati se somministrati con Xenleta (cfr. gli esempi riportati al paragrafo **Altri medicinali e Xenleta** che segue);
- se sta **assumendo medicinali** che possono causare alterazioni dell'attività elettrica del cuore osservabili con un ECG (cfr. il paragrafo **Altri medicinali e Xenleta** che segue) in quanto lefamulina può causare un'affezione denominata prolungamento dell'intervallo QT, ossia un'attività elettrica anomala che incide sul battito cardiaco;
- se ha uno **squilibrio salino** nel sangue (in particolare bassi livelli ematici di potassio);
- se ha o ha avuto un **ritmo cardiaco irregolare** o un **risultato anomalo di un ECG** denominato **prolungamento dell'intervallo QT**;
- se ha un **battito cardiaco molto lento** (bradicardia);
- se il suo **cuore non funziona abbastanza bene** (insufficienza cardiaca).

## **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Xenleta

- se ha **insufficienza renale** e si sottopone a dialisi;
- se ha cirrosi (**grave malattia del fegato**).

Se una delle suddette condizioni si applica nel suo caso, o non ne è sicuro, si rivolga al medico prima di prendere Xenleta.

Se **manifesta una grave diarrea** durante o dopo aver assunto le compresse di Xenleta, si rivolga al medico perché potrebbe essere necessario interrompere l'assunzione del medicinale oppure prendere un altro medicinale per curare la diarrea. Gli antibiotici possono causare una crescita eccessiva di alcuni batteri nell'intestino che possono danneggiarlo e causare una forma grave di diarrea.

Se **sviluppa una colorazione gialla della pelle (itterizia) o il bianco degli occhi diventa giallo (ittero sclerale)**, si rivolga al medico perché potrebbe essere necessario interrompere l'assunzione di Xenleta o di altri medicinali.

### Altre infezioni

La possibilità di contrarre una diversa infezione causata da un altro batterio, durante o dopo il trattamento con Xenleta, è ridotta. Il medico la terrà sotto attenta osservazione al fine di rilevare eventuali nuove infezioni e le prescriverà un altro trattamento, se necessario.

### **Bambini e adolescenti**

L'uso di Xenleta **non è raccomandato** nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

### **Altri medicinali e Xenleta**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, in quanto alcuni medicinali potrebbero incidere sull'effetto di Xenleta o viceversa. Gli elenchi in basso contengono solo alcuni esempi di medicinali che devono essere evitati durante l'assunzione di lefamulina o per i quali è necessario usare cautela. Il medico le indicherà se lefamulina è adatto a lei.

Non deve assumere nessuno dei seguenti medicinali insieme a lefamulina:

- carbamazepina, fenitoina, primidone (per l'epilessia);
- efavirenz, ritonavir (per l'HIV);
- erba di San Giovanni, un rimedio a base di erbe (per la depressione o l'umore depresso);
- bosentan diltiazem, amiodarone, sotalolo, chinidina, procainamide (per l'angina, la pressione alta o le aritmie cardiache);
- rifampicina, claritromicina, eritromicina (per le infezioni batteriche);
- fluconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo (per le infezioni fungine);
- ketoconazolo (per la malattia di Cushing);
- repaglinide (per il diabete);
- nefazodone, amitriptillina o pimozide (per la depressione o altre malattie mentali).

Potrebbe essere necessario che il medico aggiusti la dose di alcuni medicinali mentre sta prendendo lefamulina. Tali medicinali includono:

- alprazolam, midazolam, triazolam o altri farmaci denominati benzodiazepine (per l'ansia);
- alfentanil (un oppiaceo, per il dolore);
- vardenafil (per la disfunzione erettile);
- ibrutinib (per alcune tipologie di cancro);
- lovastatina, rosuvastatina o simvastatina (per ridurre i livelli di colesterolo);
- metformina (per il diabete);
- zolpidem (per l'insonnia);
- etinilestradiolo (usato nelle pillole anticoncezionali);
- verapamil (per la pressione del sangue elevata).

### **Xenleta con cibi e bevande**

Xenleta va assunto a stomaco vuoto almeno 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti. Ciò è dovuto al fatto che gli alimenti e alcune bevande possono influenzare il meccanismo d'azione dei medicinali.

Durante il trattamento con Xenleta, non deve mangiare pompelmo o bere succo di pompelmo in quanto potrebbero interagire con Xenleta e aumentarne gli effetti indesiderati.

### **Gravidanza, allattamento**

Non prenda Xenleta se è in corso una gravidanza o se sta allattando. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

L'assunzione di Xenleta non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

### **Xenleta contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, ossia è essenzialmente "senza sodio".

## **3. Come prendere Xenleta**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è una compressa da 600 mg di Xenleta, assunta ogni 12 ore per 5 giorni. Le compresse devono essere deglutite intere con acqua.

Le compresse di Xenleta possono essere assunte anche dopo l'inizio del trattamento con Xenleta per infusione endovenosa. In tal caso, il numero di giorni per i quali deve assumere le compresse di Xenleta dipende dal numero di giorni per i quali è stato trattato per infusione endovenosa.

Il medico le indicherà per quanto tempo assumere Xenleta. È importante completare il ciclo di trattamento.

### **Se prende più Xenleta di quanto deve**

In caso di assunzione accidentale di un numero eccessivo di compresse, contatti il medico o il farmacista.

### **Se dimentica di prendere Xenleta**

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa. Deve proseguire il ciclo con la dose successiva prevista.

### **Se interrompe il trattamento con Xenleta**

Assuma il ciclo completo di compresse prescritto dal medico, anche se comincia a sentirsi meglio prima di averlo finito. Se interrompe l'assunzione delle compresse troppo precocemente, l'infezione può ripresentarsi o il suo stato potrebbe peggiorare.

Se non completa il ciclo di trattamento o se non prende le compresse al momento giusto, i batteri possono rimanere e diventare resistenti agli antibiotici. Ciò può provocare una ricomparsa dell'infezione o, in tal caso, la perdita di efficacia dell'antibiotico.

Se si manifesta un effetto indesiderato che la preoccupa, prima di assumere la dose successiva consulti immediatamente il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

##### **Comuni: possono riguardare fino a 1 persona su 10**

- bassi livelli di potassio nel sangue (ipokaliemia), che possono causare debolezza muscolare, contrazioni o un ritmo cardiaco anomalo
- difficoltà a dormire (insonnia)
- mal di testa
- alterazione del ritmo cardiaco (osservato mediante un ECG, che controlla l'attività elettrica del cuore)
- diarrea
- sensazione di star male (nausea) o stato di malessere (vomito)
- aumento di un particolare enzima epatico nel sangue (transaminasi).

##### **Non comuni: possono riguardare fino a 1 persona su 100**

- infiammazione intestinale che causa diarrea (colite), dovuta a un'infezione da parte di un tipo di batteri denominati *Clostridiooides difficile* (precedentemente chiamati *Clostridium difficile*)
- infezione fungina (da lievito) della gola e della bocca (mughetto o infezione da candida)
- infezione fungina (da lievito) vaginale e vulvare (candidosi o infezione da candida)
- diminuzione dei globuli rossi (anemia), che può rendere la pelle pallida e causare debolezza o respiro corto
- diminuzione delle piastrine (cellule del sangue che contribuiscono alla coagulazione del sangue) con conseguente aumento del rischio di sanguinamento o lividura
- sensazione d'ansia
- capogiro
- sensazione di stanchezza o di sonnolenza
- battito o ritmo cardiaco irregolare o palpitazioni
- dolore nella parte posteriore del naso e della gola
- dolore allo stomaco, dolore all'addome o intorno allo stomaco
- stipsi
- indigestione, acidità (bruciore) di stomaco o infiammazione della mucosa gastrica (gastrite)
- aumento di un enzima epatico nel sangue (gamma-glutamiltransferasi e fosfatasi alcalina)
- aumento di un enzima muscolare contenuto nel sangue (creatinfosfochinasi)
- difficoltà a urinare o a svuotare completamente la vescica (ritenzione urinaria).

##### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

#### **5. Come conservare Xenleta**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Xenleta**

- Il principio attivo è lefamulina. Ciascuna compressa rivestita con film contiene lefamulina acetato equivalente a 600 mg di lefamulina.
- Gli altri componenti sono biossido di silicio (E551), croscarmellosio sodico (E468), magnesio stearato (E572), mannitolo (E421), cellulosa microcristallina (E460), povidone K30, talco (E553b).
- Rivestimento in film: lacca indaco carminio (E132), macrogol, alcole polivinilico (E1203), talco, titanio diossido (E171).
- Inchiostro di stampa: gommalacca (E904), ossido di ferro nero (E172), glicole propilenico.

### **Descrizione dell'aspetto di Xenleta e contenuto della confezione**

Le compresse Xenleta 600 mg sono azzurre, ovali, con la scritta "LEF 600" stampata in nero su un lato.

Le compresse rivestite con film di Xenleta sono fornite in blister da 10 compresse.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

### **Produttore**

Nabriva Therapeutics Ireland DAC  
Alexandra House, Office 225/227  
The Sweepstakes,  
Ballsbridge  
Dublino 4  
D04 C7H2  
Repubblica d'Irlanda

### **Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Xenleta 150 mg concentrato e solvente per soluzione per infusione lefilamulina

**Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Xenleta e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Xenleta
3. Come le sarà somministrato Xenleta
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Xenleta
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Xenleta e a cosa serve

Xenleta è un medicinale antibiotico che contiene il principio attivo lefamulina. Appartiene a un gruppo di medicinali denominati "pleuromutiline".

Lefamulina agisce uccidendo determinati batteri che causano infezioni.

Xenleta è indicato per il trattamento di adulti con infezioni batteriche del polmone, note anche come polmonite, quando altri trattamenti per la polmonite non sono considerati adeguati.

#### 2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Xenleta

##### Non le deve essere somministrato Xenleta

- se è **allergico a lefamulina** o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se è **allergico ad altri medicinali** della classe delle pleuromutiline;
- se sta **assumendo determinati medicinali** che potrebbero interagire con Xenleta: certi medicinali possono far sì che Xenleta cessi di avere effetto o provocare effetti indesiderati se somministrati con Xenleta (cfr. gli esempi riportati al paragrafo **Altri medicinali e Xenleta** che segue);
- se sta **assumendo medicinali** che possono causare alterazioni dell'attività elettrica del cuore osservabili con un ECG (cfr. il paragrafo **Altri medicinali e Xenleta** che segue) in quanto lefamulina può causare un'affezione denominata prolungamento dell'intervallo QT, ossia un'attività elettrica anomala che incide sul battito cardiaco;
- se ha uno **squilibrio salino** nel sangue (in particolare bassi livelli ematici di potassio);
- se ha o ha avuto un **battito cardiaco irregolare o un risultato anomalo di un ECG denominato prolungamento dell'intervallo QT**;
- se ha un **battito cardiaco molto lento** (bradicardia);
- se il suo **cuore non funziona abbastanza bene** (insufficienza cardiaca).

## **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o all'infermiere prima che le venga somministrato Xenleta

- se ha **insufficienza renale** e necessita di dialisi;
- se ha cirrosi (**grave malattia del fegato**).

Se una delle suddette condizioni si applica nel suo caso, o non ne è sicuro, si rivolga al medico prima che le venga somministrato Xenleta.

**Se manifesta una grave diarrea** durante o dopo la somministrazione di Xenleta, si rivolga immediatamente al medico in quanto può essere necessario interrompere il trattamento. Gli antibiotici possono causare una crescita eccessiva di alcuni batteri nell'intestino che possono danneggiarlo e causare una forma grave di diarrea.

**Se sviluppa una colorazione gialla della pelle (itterizia) o il bianco degli occhi diventa giallo (ittero sclerale)**, si rivolga al medico perché potrebbe essere necessario interrompere l'assunzione di Xenleta o di altri medicinali.

### Altre infezioni

La possibilità di contrarre una diversa infezione causata da un altro batterio, durante o dopo il trattamento con Xenleta, è ridotta. Il medico la terrà sotto attenta osservazione al fine di rilevare eventuali nuove infezioni e le prescriverà un altro trattamento, se necessario.

### **Bambini e adolescenti**

L'uso di Xenleta **non è raccomandato** nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

### **Altri medicinali e Xenleta**

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, in quanto alcuni medicinali potrebbero incidere sull'effetto di Xenleta o viceversa. Gli elenchi in basso contengono solo alcuni esempi di medicinali che devono essere evitati durante l'assunzione di lefamulina o per i quali è necessario usare cautela. Il medico le indicherà se lefamulina è adatto a lei.

Non deve assumere nessuno dei seguenti medicinali insieme a lefamulina:

- carbamazepina, fenitoina, primidone (per l'epilessia);
- efavirenz (per l'HIV);
- erba di San Giovanni, un rimedio a base di erbe (per la depressione o l'umore depresso);
- bosentan, diltiazem, amiódarone, sotalolo, chinidina, procainamide (per l'angina, la pressione del sangue elevata o le aritmie cardiache);
- rifampicina, claritromicina, eritromicina (per le infezioni batteriche);
- fluconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo (per le infezioni fungine);
- ketoconazolo (per la malattia di Cushing);
- repaglinide (per il diabete);
- nefazodone, amitriptillina o pimozide (per la depressione o altre malattie mentali).

Potrebbe essere necessario che il medico aggiusti la dose di alcuni medicinali mentre sta prendendo lefamulina. Tali medicinali includono:

- \* lovastatina, rosuvastatina o simvastatina (per ridurre i livelli di colesterolo);
- \* metformina (per il diabete);
- \* etinilestradiolo (usato nelle pillole anticoncezionali).

### **Gravidanza, allattamento**

Non deve essere somministrato Xenleta se è in corso una gravidanza o se sta allattando. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico e all'infermiere prima che le venga somministrato questo medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

L'assunzione di Xenleta non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **Xenleta contiene sodio**

Questo medicinale contiene 1,055 mg di sodio (principale componente del sale da cucina) per ciascuna unità di somministrazione, che equivalgono al 53 % dell'assunzione giornaliera massima raccomandata di sodio per un adulto.

### **3. Come le sarà somministrato Xenleta**

Xenleta le sarà somministrato **da un medico o da un infermiere**.

La dose raccomandata per gli adulti corrisponde a 150 mg ogni 12 ore. Xenleta le sarà somministrato attraverso una flebo direttamente in vena (per via endovenosa) nell'arco di 1 ora.

Di solito un ciclo di trattamento dura 7 giorni o più se il medico lo raccomanda.

Il medico può decidere di completare il ciclo di trattamento passando dalla somministrazione di Xenleta per via endovenosa a quella per via orale per una durata complessiva (flebo e compresse) di 7 giorni.

#### **Se le viene somministrato più Xenleta di quanto dovrebbe assumerne**

Xenleta le verrà somministrato in ospedale da un medico o da un infermiere, pertanto è improbabile che le venga somministrata una quantità eccessiva. Informi il medico o l'infermiere se è preoccupato che possano averle somministrato una quantità eccessiva di Xenleta.

#### **Se salta una dose di Xenleta**

Xenleta le verrà somministrato in ospedale da un medico o da un infermiere, pertanto è improbabile che salti una dose. Informi il medico o l'infermiere se è preoccupato di aver saltato una dose.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

#### **Comuni: possono riguardare fino a 1 persona su 10**

- bassi livelli di potassio nel sangue (ipokaliemia), che possono causare debolezza muscolare, contrazioni o un battito cardiaco anomalo
- difficoltà a dormire (insonnia)
- mal di testa
- diarrea
- sensazione di star male (nausea) o stato di malessere (vomito)
- aumento di un particolare enzima epatico nel sangue (transaminasi)
- arrossamento o tumefazione o dolore in sede di iniezione
- alterazione del ritmo cardiaco (osservato mediante un ECG, che controlla l'attività elettrica del cuore)

#### **Non comuni: possono riguardare fino a 1 persona su 100**

- infiammazione intestinale che causa diarrea (colite), dovuta a un'infezione da parte di un tipo di batteri denominati *Clostridoides difficile* (precedentemente chiamati *Clostridium difficile*)
- infezione fungina (da lievito) della gola e della bocca (mughetto o infezione da candida)
- infezione fungina (da lievito) vaginale e vulvare (candidosi o infezione da candida)
- diminuzione dei globuli rossi (anemia), che può rendere la pelle pallida e causare debolezza o respiro corto
- diminuzione delle piastrine (cellule del sangue che contribuiscono alla coagulazione del sangue) con conseguente aumento del rischio di sanguinamento o lividura
- sensazione d'ansia
- capogiro

- sensazione di stanchezza o di sonnolenza
- battito o ritmo cardiaco irregolare o palpazioni
- dolore nella parte posteriore del naso e della gola
- dolore allo stomaco, dolore all'addome o intorno allo stomaco
- stipsi
- indigestione, acidità (bruciore) di stomaco o infiammazione della mucosa gastrica (gastrite)
- aumento di un enzima epatico nel sangue (gamma-glutamiltransferasi e fosfatasi alcalina)
- aumento di un enzima muscolare contenuto nel sangue (creatinfosfochinasi)
- difficoltà a urinare o a svuotare completamente la vescica (ritenzione urinaria)

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

#### **5. Come conservare Xenleta**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flaconcino e sulla scatola esterna indicata con SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Concentrato: conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

Solvente: conservare a temperatura inferiore a 25 °C. Non congelare.

#### Dopo la diluizione:

la stabilità della soluzione diluita è stata dimostrata per 24 ore a temperatura ambiente e per 48 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Somministrare immediatamente dopo la diluizione. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'impiego sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, a meno che la diluizione avvenga in condizioni asettiche controllate e convalidate.

La soluzione diluita deve essere limpida e incolore e non deve essere usata se contiene particelle o se la soluzione è torbida.

#### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

##### **Cosa contiene Xenleta**

- Il principio attivo è lefamulina. Ciascun flaconcino contiene lefamulina acetato equivalente a 150 mg di lefamulina.
- Gli altri componenti per il concentrato sono: cloruro di sodio e acqua per preparazioni iniettabili.
- Gli altri componenti per il solvente sono: acido citrico (E330), sodio citrato diidrato (E331), sodio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili.

##### **Descrizione dell'aspetto di Xenleta e contenuto della confezione**

Xenleta è un concentrato per soluzione per infusione.

Il concentrato è una soluzione limpida e incolore in un flaconcino di vetro, chiuso con un tappo di gomma e sigillato da una sovraccapsula rimovibile.

Il solvente è una soluzione limpida e incolore in una sacca per infusione in polipropilene.

Xenleta è fornito in una confezione contenente 2 flaconcini contenenti ciascuno 15 ml di concentrato e 2 sacche per infusione contenenti ciascuna 250 ml di solvente.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

**Produttore**

Nabriva Therapeutics Ireland DAC  
Alexandra House, Office 225/227  
The Sweepstakes,  
Ballsbridge  
Dublino 4  
D04 C7H2  
Repubblica d'Irlanda

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

<

>

**Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:**

**Istruzioni per la diluizione prima della somministrazione**

I medicinali parentali (endovenosi) devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per escludere la presenza di particelle o alterazione del colore. Si devono diluire solo le soluzioni limpide, incolori e prive di particelle visibili.

**Come preparare Xenleta per la somministrazione**

**Precauzioni generali**

Ciascun flaconcino e sacca per infusione sono esclusivamente monouso.

Per la preparazione e la somministrazione della soluzione si devono adottare tecniche asettiche standard.

**Istruzioni per la diluizione e l'infusione**

Il concentrato di Xenleta deve essere miscelato all'interno della sacca del solvente contenente 250 mL di soluzione salina tamponata con 10 mM di citrato e somministrato per infusione.

1. Prelevare in condizioni asettiche 15 mL di Xenleta dal flaconcino di concentrato.
2. Trasferire il concentrato nella sacca del solvente contenente 250 mL di soluzione di cloruro di sodio allo 0,9 % tamponata con 10mM di citrato.
3. Gettare via l'eventuale parte non utilizzata del flaconcino di concentrato. Il flaconcino di concentrato e la sacca della soluzione di solvente sono esclusivamente monouso.

4. La soluzione diluita deve essere limpida e incolore. Qualora la soluzione e il contenitore lo permettano, i medicinali parenterali devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per escludere la presenza di particolati e alterazione del colore.
5. Somministrare per infusione endovenosa in un arco di tempo pari a 60 minuti mediante infusione diretta o un kit per infusione endovenosa a Y, precedentemente posizionato. Evitare un'infusione endovenosa rapida o in bolo.
6. Somministrare esclusivamente mediante infusione endovenosa.

Non è stata stabilita la compatibilità di Xenleta ricostituito con medicinali, additivi o sostanze somministrati per via endovenosa diversi dall'infusione endovenosa di cloruro di sodio allo 0,9 %

tamponata con 10 mM di citrato e dall'infusione endovenosa di cloruro di sodio allo 0,9 %. Qualora si utilizzi un comune catetere endovenoso per somministrare altri medicinali diversi da Xenleta, è necessario pulirlo prima e dopo ciascuna somministrazione di Xenleta con un'infusione endovenosa di cloruro di sodio allo 0,9 %.

**Smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.