

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xenleta 600 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține acetat de lefamulină, echivalent cu lefamulină 600 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat filmat albastru, oval, (19,8 mm lungime și 9,7 mm lățime), inscripționat cu „LEF 600” în culoarea neagră pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Xenleta este indicat pentru tratamentul pneumoniei comunitare la adulți, atunci când administrarea medicamentelor antibacteriene recomandate în mod obișnuit pentru tratamentul inițial al pneumoniei comunitare este considerată inadecvată sau nu a dat rezultate (vezi pct. 5.1).

Trebuie avute în vedere ghidurile oficiale referitoare la utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de lefamulină este descrisă în tabelul 1.

În funcție de starea lor clinică, pacienților li se poate administra oral lefamulină pe întreaga durată a tratamentului. Pacienții care încep tratamentul pe cale intravenoasă (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Xenleta soluție perfuzabilă) pot fi trecuți la administrarea orală sub formă de comprimate, atunci când acest lucru este indicat din punct de vedere clinic.

Tabelul 1: Schema terapeutică pentru Xenleta

Doză	Durata tratamentului
Monoterapie cu lefamulină administrată oral:	5 zile
Un comprimat Xenleta 600 mg administrat oral, la interval de 12 ore	
Lefamulină cu administrare intravenoasă, cu opțiunea de trecere la lefamulină cu administrare orală: 150 mg de Xenleta la interval de 12 ore, prin perfuzie intravenoasă cu durată de 60 de minute, cu opțiunea de trecere la administrarea orală a unui comprimat Xenleta 600 mg la interval de 12 ore	Tratament cu durată totală de 7 zile, prin administrare intravenoasă sau administrare combinată pe cale intravenoasă și orală

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei pentru vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală, inclusiv la cei hemodializați (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea lefamulinei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă. Xenleta trebuie administrat pe stomacul gol, cu cel puțin 1 oră înainte sau la 2 ore după masa (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la oricare alt medicament din clasa pleuromutilinelor.

Administrarea concomitentă cu inductori moderați sau puternici ai CYP3A (de exemplu, efavirenz, fenitoină, rifampicină) sau cu inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu, claritromicină, itraconazol, ritonavir) (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu substraturi ale CYP3A (de exemplu, antipsihotice, eritromicină, antidepressive triciclice) care prelungesc intervalul QT (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu medicamente care prelungesc intervalul QT, cum ar fi medicamente antiaritmice din clasa IA (de exemplu, chinidină, procainamidă) sau din clasa III (de exemplu, amiodaronă, sotalol) (vezi pct. 4.5).

Prelungire a intervalului QT cunoscută.

Tulburări ale echilibrului electrolitic, în special hipokaliemie necorectată.

Bradycardie relevantă clinic, insuficiență cardiacă congestivă instabilă sau antecedente de aritmie ventriculară simptomatică.

Administrarea concomitentă cu substraturi sensibile ale CYP2C8 (de exemplu, repaglinidă) (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Prelungirea intervalului QTc și afecțiuni clinice potențial legate de prelungirea intervalului QTc

Au fost observate modificări în electrofiziologia cardiacă în studiile clinice și non-clinice cu lefamulină. În studiile clinice la pacienți cu pneumonie comunitară, modificarea medie a intervalului QTcF față de valoarea de referință între ziua 3 și ziua 4 a fost de 11,4 msec. După inițierea tratamentului au fost observate creșteri ale intervalului QTcF >30 msec și >60 msec la 17,9 % și, respectiv, 1,7 % din pacienți, acestea fiind mai frecvente după administrarea intravenoasă a lefamulinei decât după administrarea orală.

Lefamulina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență renală care necesită dializă, întrucât tulburările metabolice asociate cu insuficiența renală pot duce la prelungirea intervalului QT.

Lefamulina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu ciroză ușoară, moderată sau severă, întrucât

tulburările metabolice asociate cu insuficiența hepatică pot duce la prelungirea intervalului QT.

Diaree asociată cu *Clostridioides* (numită anterior *Clostridium*) *difficile*

Legat de administrarea lefamulinei a fost raportată diaree asociată cu *C. difficile* (DADC), care poate varia ca severitate de la diaree ușoară la colită letală. DADC trebuie avută în vedere la toți pacienții care prezintă diaree în timpul sau după administrarea lefamulinei (vezi pct. 4.8). Este necesară o anamneză atentă, întrucât s-a raportat apariția DADC la peste două luni de la administrarea medicamentelor antibacteriene.

Dacă DADC este suspectată sau confirmată, poate fi necesară oprirea utilizării administrării medicamentelor antibacteriene curente care nu acționează direct împotriva *C. difficile*. Împreună cu administrarea tratamentului specific pentru *Clostridioides difficile* trebuie avute în vedere măsuri de susținere corespunzătoare.

Microorganisme rezistente

Utilizarea prelungită poate determina proliferarea microorganismelor rezistente, care poate necesita întreruperea tratamentului sau alte măsuri corespunzătoare.

Efecte asupra transaminazelor hepatice

Se recomandă monitorizarea transaminazelor hepatice (ALT, AST) în timpul tratamentului, în special la pacienți cu valori inițiale crescute ale transaminazelor (vezi pct. 4.8).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh) sau severă (clasa C Child-Pugh), legarea lefamulinei de proteine este redusă, comparativ cu subiecții sănătoși sau cu subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă, tratamentul trebuie inițiat doar după o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc, din cauza reacțiilor adverse posibile legate de concentrațiile mai mari de lefamulină liberă, printre care prelungirea intervalului QTcF. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic “nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Este contraindicată administrarea concomitentă a lefamulinei cu alte medicamente despre care se știe că prelungesc intervalul QT (vezi pct. 4.3).

Interacțiuni farmacocinetice

Efecte ale altor medicamente asupra lefamulinei

Utilizare concomitentă cu inductori moderați sau puternici ai CYP3A/P-gp

Medicamentele care sunt inductori moderați sau puternici ai CYP3A [de exemplu, rifampicină, sunătoare (*Hypericum perforatum*), carbamazepină, fenitoină, bosentan, efavirenz, primidonă] pot reduce semnificativ concentrațiile plasmatice ale lefamulinei și pot duce la scăderea efectului terapeutic al lefamulinei. Este contraindicată administrarea concomitentă a unor astfel de medicamente cu lefamulină (vezi pct. 4.3).

Utilizare concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A/P-gp

Medicamentele care sunt inhibitori puternici ai CYP3A și ai P-gp (de exemplu, claritromicină, diltiazem, itraconazol, ketoconazol, nefazodonă, posaconazol, scheme de tratament care conțin ritonavir, voriconazol) pot modifica absorbția lefamulinei și, prin urmare, pot mări concentrațiile plasmatice de lefamulină. Este contraindicată administrarea concomitentă a unor astfel de medicamente sau a sucului de grepfrut cu lefamulină (vezi pct. 4.3).

Potențialul lefamulinei de a influența acțiunea altor medicamente

Lefamulina este un inhibitor moderat al CYP3A, dar nu are potențial de inducție.

Administrarea orală concomitentă a lefamulinei cu medicamente metabolizate prin intermediul CYP3A, de exemplu alprazolam, alfentanil, ibrutinib, lovastatină, simvastatină, triazolam, vardenafil și verapamil, poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente. Vezi tabelul 2.

Administrarea concomitentă a lefamulinei cu medicamente metabolizate prin intermediul CYP2C8 (de exemplu repaglinidă) poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente. Este contraindicată administrarea concomitentă cu substraturi sensibile ale CYP2C8 (vezi pct. 4.3 și tabelul 2).

Într-un studiu clinic privind interacțiunea medicamentoasă, nu s-a observat nicio interacțiune relevantă clinic când lefamulina a fost administrată concomitent cu substratul P-gp digoxină. Nu au fost realizate studii clinice de interacțiune medicamentoasă cu lefamulină și substraturi ale altor transportori. Studiile *in vitro* au indicat că lefamulina acționează ca inhibitor al transportorilor OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OCT1 și MATE1. Prin urmare, se recomandă prudență în administrarea concomitentă a lefamulinei cu substraturi sensibile ale acestor transportori, în special pentru substraturile cu indice terapeutic îngust.

Tabelul 2 sintetizează efectele asupra concentrațiilor plasmatice ale lefamulinei și ale medicamentelor administrate concomitent, exprimate sub formă de rapoarte ale mediilor prin metoda celor mai mici pătrate (interval de încredere 90 %). Direcția săgeții indică direcția modificării expunerii (C_{max} și ASC), unde ↑ indică o creștere cu mai mult de 25 %, ↓ indică o scădere cu mai mult de 25 %, iar ↔ indică lipsa unei modificări (creștere sau scădere mai mică sau egală cu 25 %). Tabelul de mai jos nu cuprinde toate posibilitățile.

Tabelul 2: Interacțiuni cu alte medicamente ale Xenleta cu administrare orală și recomandări privind doza

Medicamente ordonate după clasa terapeutică/mecanism posibil de interacțiune	Efect asupra concentrațiilor de medicament	C_{max}	ASC	Observații clinice
ANTIARITMICE				
Digoxină Doză unică de 0,5 mg (Inhibarea P-gp)	— Digoxină	1,05 (0,88-1,26)	1,11 (0,98-1,27)	Nu este necesară ajustarea dozei.
ANTIDEPRESIVE				
Fluvoxamină* 100 mg de două ori pe zi	Nu a fost studiat			Nu este necesară ajustarea dozei.

Medicamente ordonate după clasa terapeutică/mecanism posibil de interacțiune	Efect asupra concentrațiilor de medicament	C_{max}	ASC	Observații clinice
(Inhibare ușoară a CYP3A)	Preconizat ↔ Lefamulină			
ANTIDIABETICE				
Metformin Doză unică de 1 000 mg (Inhibare a MATE, OCT1, OCT2)	Nu a fost studiat			Se recomandă precauție. Administrarea concomitentă cu lefamulină poate duce la expuneri mai mari la metformin. Pacienții trebuie monitorizați.
Repaglinidă* Doză unică de 0,25 mg (Inhibare a CYP3A4, CYP2C8)	Nu a fost studiat Preconizat↑ Repaglinidă			Administrarea concomitentă cu lefamulină poate duce la expuneri mai mari la repaglinidă și este contraindicată (vezi pct. 4.3).
ANTIFUNGICE				
Ketoconazol 200 mg de două ori pe zi (Inhibare puternică a CYP3A4)	↑ Lefamulină	1,58 (1,38-1,81)	2,65 (2,43-2,90)	Administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A, cum este ketoconazolul, poate duce la expuneri crescute la lefamulină și este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Fluconazol* 400 mg în ziua 1 + 200 mg o dată pe zi (Inhibare ușoară a CYP3A)	Nu a fost studiat Preconizat↑ Lefamulină			Este contraindicată administrarea concomitentă a medicamentelor despre care se știe că prelungesc intervalul QT (vezi pct. 4.3).
ANTIMICOBACTERIENE				
Rifampicină 600 mg o dată pe zi (Inducere puternică a CYP3A)	↓ Lefamulină	0,43 (0,37-0,50)	0,28 (0,25-0,31)	Administrarea concomitentă a inductorilor puternici ai CYP3A poate determina scăderea efectului terapeutic al lefamulinei și este contraindicată (vezi pct. 4.3).
MEDICAMENTE CARE CONȚIN ETINILESTRADIOL				
Etinilestradiol* (EE) 35 μg o dată pe zi (Inhibarea CYP3A4)	Nu a fost studiat			A se utiliza cu precauție. (vezi pct. 4.6)

MEDICAMENTE ANTIVIRALE HIV				
Efavirenz * 600 mg o dată pe zi (Inducere moderată a CYP3A4)	Nu a fost studiat Preconizat ↓ Lefamulină			Administrarea concomitentă a inductorilor moderați ai CYP3A poate determina scăderea efectului terapeutic al lefamulinei și este contraindicată (vezi pct. 4.3).
ANTAGONIST AL RECEPTORULUI BENZODIAZEPINIC BZ1				
Zolpidem* Doză unică de 10 mg (Inhibare a CYP3A4)	Nu a fost studiat Preconizat ↑ Zolpidem			Monitorizare, pentru a detecta eventualele reacții adverse în timpul administrării concomitente cu lefamulină. Se va avea în vedere ajustarea dozei de zolpidem [#] .
NEUTRALIZANȚI/SUPRESORI AI ACIDULUI GASTRIC				
Omeprazol	Nu a fost studiat Preconizat: ↔ Lefamulină			Nu este necesară ajustarea dozei.
MEDICAMENTE DIN PLANTE				
Sunătoare (Inducere puternică a CYP3A4)	Nu a fost studiat Preconizat: ↓ Lefamulină			Administrarea concomitentă a inductorilor puternici ai CYP3A poate determina scăderea efectului terapeutic al lefamulinei și este contraindicată (vezi pct. 4.3).
INHIBITORI AI HMG-COA REDUCTAZEI				
Rosuvastatină Doză unică de 20 mg Atorvastatină, Lovastatină, Pravastatină (Inhibare a CYP3A, BCRP, OATP1)	Nu a fost studiat			A se utiliza cu precauție.
MEDICAMENTE SEDATIVE				
Midazolam Doză unică de 2 mg (Inhibarea CYP3A4)	— Midazolam	2,03 (1,84-2,23)	3,07 (2,75-3,43)	Se recomandă precauție la administrarea orală concomitentă cu lefamulină. Se va avea în vedere ajustarea dozei de midazolam [#] .

*Pentru prognosticare a fost dezvoltat și utilizat un model farmacocinetic fiziologic, bazat pe studiile de interacțiune *in vitro*.

[#]Vezi RCP-ul respectiv.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Xenleta. Femeile care iau contraceptive orale trebuie să utilizeze suplimentar o metodă contraceptivă de tip barieră.

Sarcina

Nu există date privind utilizarea lefamulinei la femei gravide.

Studiile la animale au evidențiat o creștere a incidenței nașterilor de pui morți (vezi pct. 5.3).

Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor asupra dezvoltării embrionare (vezi pct. 5.3).

Xenleta nu este recomandat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se știe dacă lefamulina/metaboliții ei se excretă în laptele matern.

Datele farmacodinamice disponibile la animale au evidențiat excreția lefamulinei/metaboliților ei în lapte (vezi pct. 5.3).

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Alăptarea trebuie oprită în timpul tratamentului cu Xenleta.

Fertilitatea

Nu s-au studiat efectele lefamulinei asupra fertilității la om.

Lefamulina nu a determinat afectarea fertilității sau a funcției de reproducere la șobolani (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Xenleta nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate sunt diaree (7 %), greață (4 %), vărsături (2 %), creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice (2 %), cefalee (1 %), hipokaliemie (1 %) și insomnie (1 %).

Tulburările gastrointestinale au fost asociate predominant cu forma farmaceutică cu administrare orală a lefamulinei și au dus la oprirea tratamentului în <1 % din cazuri.

Cea mai frecvent raportată reacție adversă gravă este fibrilația atrială (<1 %).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Pe baza datelor cumulate din studiile de fază 3 atât pentru forma farmaceutică cu administrare intravenoasă, cât și pentru cea cu administrare orală, au fost identificate următoarele reacții adverse în asociere cu lefamulina. Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de clasa de aparate, sisteme și organe și de categoria de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 3: Frecvența reacțiilor adverse în funcție de clasa de aparate sisteme și organe, rezultată din studiile clinice

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente
---	-----------	---------------------

Infecții și infestări		Colită cauzată de <i>Clostridioides difficile</i> Candidoză orofaringiană Infecție micotică vulvovaginală
Tulburări hematologice și limfatice		Anemie Trombocitopenie
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipokaliemie	
Tulburări psihice	Insomnie	Anxietate
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeli Somnolență
Tulburări cardiace	Prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă	Fibrilație atrială Palpitații
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Durere orofaringiană
Tulburări gastro-intestinale	Diaree Greață Vărsături	Durere abdominală Durere în etajul abdominal superior Constipație Dispepsie Disconfort epigastric Gastrită Gastrită erozivă
Tulburări hepatobiliare	Valori crescute ale alaninaminotransferazei* Valori crescute ale aspartataminotransferazei*	Valori crescute ale fosfatazei alcaline Valori crescute ale gama-glutamilttransferazei
Tulburări renale și ale căilor urinare		Retenție urinară
Investigații diagnostice		Valori crescute ale creatininfosfokinazei

*În studiile de fază 3 (date cumulate pentru forma farmaceutică cu administrare intravenoasă și cea cu administrare orală), valorile crescute ale alaninaminotransferazei, de >3x și >5x LSVN, au apărut după inițierea tratamentului la 5 % și, respectiv, la 2 % din pacienții tratați cu Xenleta, față de 5 % și 1 % din pacienții tratați cu moxifloxacină. Valorile crescute ale aspartataminotransferazei, de >3x și >5x LSVN, au apărut după inițierea tratamentului la 4 % și, respectiv, la 1 % din pacienții tratați cu Xenleta, față de 2 % și 1 % din pacienții tratați cu moxifloxacină. Pacienții afectați au fost asimptomatici, cu rezultate ale testelor de laborator reversibile, iar valorile maxime au apărut, de obicei, în prima săptămână de tratament cu Xenleta. Niciun pacient tratat cu Xenleta nu a îndeplinit criteriile legii lui Hy.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Cele mai mari doze unice de lefamulină administrate în studiile clinice au fost de 750 mg pe cale orală la subiecți sănătoși; acestea nu au fost asociate cu nicio reacție adversă gravă. Intervalul QT poate crește odată cu creșterea expunerii la lefamulină. Tratamentul supradozajului cu lefamulină trebuie să

cuprindă monitorizare și măsuri de susținere generale. Hemodializa nu va elimina în mod semnificativ lefamulina din circulația sistemică.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibacteriene de uz sistemic, alte antibacteriene, codul ATC:

J01XX12.

Mecanism de acțiune

Lefamulina este un agent antibacterian pleuromutilinic. Substanța inhibă sinteza proteinelor bacteriene, interacționând cu situsurile A și P de la nivelul centrului peptidil transferazei (PTC) din partea centrală a domeniului V al ARNr 23S al subunității ribozomale 50S, împiedicând poziționarea corectă a ARNt.

Rezistență

Rezistența la lefamulină la speciile în mod normal sensibile poate fi cauzată de mecanisme precum protecția specifică sau modificarea țintei ribozomale de către proteinele ABC-F, cum ar fi *vga* (A, B, E), Cfr metiltransferaza, sau prin mutațiile proteinelor ribozomale L3 și L4 sau din domeniul V al ARNr 23S.

În general, Cfr metiltransferaza conferă rezistență încrucișată la oxazolidinone, lincosamide, fenicoli și streptogramine din grupa A. Proteinele ABC-F pot conferi rezistență încrucișată la lincosamide și la streptograminele din grupa A.

Microorganismele rezistente la alte medicamente antibacteriene din clasa pleuromutilinelor au, în general, rezistență încrucișată la lefamulină.

Activitatea lefamulinei nu este afectată de mecanismele care conferă rezistență la beta-lactamine, macrolide, chinolone, tetraciline, inhibitori ai căii de producere a folatilor, mupirocină și glicopeptide.

Rezistența inerentă la lefamulină apare la *Enterobacterales* (de exemplu, *Klebsiella pneumoniae*) și la specii aerobe gram-negative nefermentative (de exemplu, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*).

Activitate antibacteriană în asociere cu alți agenți antibacterieni

Studiile *in vitro* nu au demonstrat niciun antagonism între lefamulină și amikacină, azitromicină, aztreonam, ceftriaxonă, levofloxacină, linezolid, meropenem, penicilină, tigeciclină, trimetoprim/sulfametoxazol și vancomicină.

Criterii de interpretare a testelor de sensibilitate

Criteriile de interpretare a valorilor critice ale concentrației minime inhibitorii (CMI), stabilite de Comitetul european privind testarea sensibilității antimicrobiene (EUCAST), sunt:

Organism	Concentrații minime inhibitorii (mg/l)	
	Sensibile ($\leq$ S)	Rezistente ($>$ R)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

Activitatea antimicrobiană a lefamulinei împotriva *S. pneumoniae* și a *S. aureus* se corelează cel mai bine cu raportul dintre aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp a medicamentului liber pe parcursul a 24 de ore și concentrația minimă inhibitoare (raportul ASC 24 ore/CMI).

Eficacitate clinică împotriva unor agenți patogeni specifici

Studiile clinice au demonstrat eficacitatea împotriva germenilor patogeni sensibili la lefamulină *in vitro* enumerați sub fiecare indicație:

Pneumonie comunitară

- Bacterii gram-pozitiv:
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Staphylococcus aureus*
- Bacterii gram-negativ:
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Legionella pneumophila*
- Alte bacterii:
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Chlamydia pneumoniae*

Nu a fost stabilită eficacitatea clinică împotriva următorilor agenți patogeni, care sunt relevanți pentru indicațiile aprobate, cu toate că studiile *in vitro* sugerează că aceștia ar fi sensibili la lefamulină în absența unor mecanisme de rezistență dobândită:

- Bacterii gram-negativ:
 - *Haemophilus parainfluenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Xenleta la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în pneumonia comunitară (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Informații din studii clinice

Într-o analiză post-hoc, pe subgrupe, din două studii de fază 3 la pacienți cu pneumonie comunitară, ratele de vindecare clinică observate la o vizită post-tratament la pacienți cu cultură pozitivă din spută, cultură pozitivă din sânge sau test urinar pozitiv la antigenul *S. pneumoniae* au fost mai mici la pacienții tratați cu lefamulină, în comparație cu pacienții tratați cu moxifloxacină. Când tratamentul a început pe cale intravenoasă, ratele de vindecare au fost de 28/36 [77,8%; (95% intervale de încredere (ÎI) 60,8% - 89,9%)] pentru lefamulină comparativ cu 26/31 [83,9%; (95% ÎI 66,3% - 94,6%)] pentru moxifloxacină. Când tratamentul a început pe cale orală, ratele de vindecare au fost de 19/25 (76%; 95% ÎI 55,9% - 90,6%) comparativ cu 30/32, (93,8%; 95% ÎI 79,2% - 99,2%).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală a unei forme farmaceutice cu eliberare imediată, sub formă de comprimat de 600 mg, biodisponibilitatea orală a lefamulinei în condiții de repaus alimentar a fost de 25,8 %. Expunerea în ziua 1 (ASC_{0-12 ore}) a fost echivalentă cu expunerea obținută la administrarea intravenoasă a dozei de lefamulină 150 mg.

Administrarea concomitentă a unui mic dejun bogat în grăsimi și calorii cu o doză unică de lefamulină 600 mg (comprimat cu eliberare imediată) a determinat o ușoară scădere a biodisponibilității absolute (21,0 %).

Distribuție

Lefamulina se leagă moderat până la puternic de proteinele plasmatică (alfa-1 acid glicoproteina > albumina serică umană), în proporție de 88-97 % la o concentrație de 1 µg/ml, de 83-94 % la 3 µg/ml și de 73-86 % la 10 µg/ml (în funcție de test), demonstrând o legare saturabilă, neliniară, la concentrații cuprinse între 1 și 10 µg/ml. Volumul de distribuție la starea de echilibru (V_{se}) este de aproximativ 2,5 l/kg. Distribuția tisulară rapidă a lefamulinei în piele și în țesuturile moi a fost demonstrată folosind microdializa, iar distribuția în lichidul epitelial (ELF) a fost demonstrată folosind lavajul bronhoalveolar.

Metabolizare

În plasmă, lefamulina este metabolizată în proporție de 24-42 %, în principal prin reacții de fază I mediate de CYP3A, ducând în principal la metaboliți hidroxiilați lipsiți de proprietăți antibacteriene, mai ales metabolitul principal BC-8041 (2R-hidroxi-lefamulină). BC-8041 este singurul metabolit din plasmă care reprezintă >10 % (13,6 % până la 17,3 %) din totalul metaboliților medicamentului după administrarea orală, în timp ce niciun metabolit nu a depășit 10 % ($\leq 6,7$ %) după administrarea intravenoasă.

Eliminare

Eliminarea a fost multifazică, iar $t_{1/2}$ terminal a variat între 9 și 10 ore după administrarea orală a unei doze unice sau după administrarea intravenoasă. În general, lefamulina a fost eliminată în principal pe cale non-renală. Între 9,6 % și 14,1 % dintr-o doză de lefamulină administrată intravenos a fost excretată în urină în formă nemodificată. Clearance-ul sistemic total și clearance-ul renal după o perfuzie intravenoasă de 150 mg au fost de aproximativ 20 l/oră și, respectiv, 1,6 l/oră.

Grupe speciale de pacienți

Nu au fost observate diferențe semnificative clinic în farmacocinetica lefamulinei în funcție de gen, rasă sau greutate.

Vârstnici

La pacienții cu pneumonie comunitară a existat o tendință de creștere a expunerii la lefamulină odată cu înaintarea în vârstă, cu o creștere de ~50 % a ASC_{0-24} la starea de echilibru la pacienții cu vârsta de cel puțin 85 de ani, față de pacienții cu vârsta sub 65 de ani.

Insuficiență renală

A fost realizat un studiu pentru a compara farmacocinetica lefamulinei în urma administrării intravenoase a dozei de 150 mg la 8 subiecți cu insuficiență renală severă și la 7 subiecți sănătoși din grupul de control. Altor 8 subiecți care necesitau hemodializă li s-a administrat intravenos doza de 150 mg de lefamulină imediat înainte de dializă (în dializă) și într-o zi fără dializă (în afara dializei). ASC , C_{max} și Cl pentru lefamulină și metabolitul său principal au fost comparabile între subiecții cu insuficiență renală severă și subiecții sănătoși, precum și la subiecții care trebuiau hemodializați, indiferent că se aflau în cursul dializei sau în afara dializei. Lefamulina și metabolitul său principal nu au putut fi eliminați prin dializă.

Insuficiența renală nu afectează eliminarea lefamulinei.

Insuficiență hepatică

A fost realizat un studiu pentru a compara farmacocinetica lefamulinei în urma administrării intravenoase a dozei de 150 mg la 8 subiecți cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh), la 8 subiecți cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) și la 11 subiecți sănătoși din grupul de control. Nu au fost observate modificări semnificative clinic ale ASC , C_{max} și Cl total pentru lefamulină și metabolitul său principal între subiecții cu insuficiență hepatică moderată sau severă și subiecții sănătoși din grupul de control. Insuficiența hepatică nu afectează semnificativ eliminarea lefamulinei. Legarea de proteinele plasmatică a scăzut odată cu creșterea gradului de insuficiență.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

La șobolani, nu au existat efecte asupra fertilității la masculi sau la femele despre care să se considere că ar avea legătură cu administrarea lefamulinei. Lefamulina/metaboliții ei se excretă în lapte la femelele de șobolan. Concentrațiile maxime ale radioactivității în plasmă și în lapte au fost de 3,29 și, respectiv, 10,7 μg echivalenți/g în urma administrării unei doze unice de 30 mg/kg lefamulină marcată radioactiv. Lefamulina/metaboliții ei traversează placenta la femelele gestante de șobolan. În ziua 4 după fătare, în plasma puilor de șobolan aflați în perioada de alăptare, expunerea la lefamulină a fost demonstrată doar în 1 din 3 fătări ale femelelor tratate din fiecare dintre grupurile la care s-au administrat doză medie și mare.

Nu a fost cuantificat niciun element de testare în plasma puilor în ziua 20 după fătare.

Reacțiile adverse semnalate la animale la valori de expunere similare cu cele clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică au fost următoarele:

În studiul de dezvoltare embriofetală la șobolan cu administrarea lefamulinei în cursul organogenezei (GD 6-17) au existat 1, 0, 2 și 1 fetuși cu malformații în grupele de control, de tratament cu doză mică, cu doză medie și, respectiv, cu doză mare. Constatările au inclus malformații (palatoschizis, maxilar inferior scurt, malformații vertebrale și ale coastelor și un chist în zona gâtului) la doze medii și mari, dar relația cu tratamentul este considerată ambiguă. Osificarea redusă sau lipsa osificării mai multor elemente ale scheletului la toate grupurile tratate poate indica o întârziere a dezvoltării legată de tratament la toate dozele evaluate.

În studiul de dezvoltare embriofetală la iepure cu administrarea lefamulinei în cursul organogenezei (GD 6-18), numărul mic de fetuși vii in utero din grupurile tratate a limitat interpretarea studiului. Alte constatări în grupul tratat cu doză mare au cuprins scăderea greutateii fetale și osificarea redusă sau lipsa osificării unor elemente ale scheletului, ceea ce poate indica întârzierea dezvoltării.

Într-un studiu privind dezvoltarea prenatală și postnatală la șobolani, indicele de pui născuți vii a fost mai scăzut (87,4 %) în grupul tratat cu doză mare. În lipsa unor constatări conexe la același nivel al dozei în studiul de dezvoltare embriofetală la șobolan, fătarea de pui morți a fost considerată un efect al ultimei faze a gestației sau al fătării.

Dovezile de anemie regenerativă dependentă de doză la ambele specii au indicat faptul că lefamulina are potențial hemolitic la concentrații mai mari decât concentrația soluției perfuzabile care va fi utilizată clinic. Acest efect nu a fost vizibil într-o evaluare *in vitro* a compatibilității sangvine care a folosit sânge uman la concentrație de 0,6 mg/ml.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Manitol (E421)
Povidonă
Celuloză microcristalină (E460)
Croscarmeloză sodică (E468)
Talc
Dioxid de siliciu
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

Alcool polivinilic (parțial hidrolizat) (E1203)

Dioxid de titan
Macrogol
Talc
Lac de aluminiu carmin indigo (E132)

Cerneala de inscripționare

Șelac
Oxid negru de fer (E172)
Propilenglicol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC-PE-PCTFE/aluminiu care conțin 10 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1457/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 27 iulie 2020.

Data celei mai recente reînnoiri:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xenleta 150 mg concentrat și solvent pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon de 15 ml concentrat conține acetat de lefamulină, echivalent cu lefamulină 150 mg și trebuie diluat la o concentrație finală de 0,6 mg/ml.

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține 1 055 mg de sodiu per doză.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat și solvent pentru soluție perfuzabilă.

Concentratul este o soluție incoloră.

Solventul este o soluție incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Xenleta este indicat pentru tratamentul pneumoniei comunitare la adulți când utilizarea agenților antibacterieni recomandați în mod obișnuit pentru tratamentul inițial al pneumoniei comunitare este considerată inadecvată sau nu a dat rezultate (vezi pct. 5.1).

Trebuie avute în vedere ghidurile oficiale referitoare la utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Xenleta este descrisă în tabelul 1.

În funcție de starea clinică, pacienții pot fi tratați cu lefamulină administrată intravenos pe toată durata tratamentului. Pacienții care încep tratamentul pe cale intravenoasă pot fi trecuți la administrarea orală de comprimate (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Xenleta 600 mg comprimate), atunci când acest lucru este indicat din punct de vedere clinic.

Tabelul 1: Schema terapeutică pentru Xenleta

Doză	Durata tratamentului
Monoterapie cu lefamulină administrată intravenos: Xenleta 150 mg la interval de 12 ore prin perfuzie intravenoasă cu durata de 60 de minute, prin perfuzare directă sau printr-un set de perfuzare intravenoasă în Y, care poate fi deja implementat.	7 zile

Doză	Durata tratamentului
Lefamulină cu administrare intravenoasă cu opțiunea de trecere la lefamulină cu administrare orală: Xenleta 150 mg la interval de 12 ore prin perfuzie intravenoasă cu durată de 60 de minute, cu opțiunea de trecere la un comprimat Xenleta 600 mg administrat oral la interval de 12 ore	Tratament cu durată totală de 7 zile, prin administrare intravenoasă sau administrare combinată pe cale intravenoasă și orală

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei pentru vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală, inclusiv la cei hemodializați (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea lefamulinei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

Xenleta se administrează prin perfuzie intravenoasă cu durată de 60 de minute într-un volum de perfuzie de 250 ml. Viteza de perfuzare recomandată nu trebuie depășită.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la oricare alt medicament din clasa pleuromutilinelor.

Administrarea concomitentă cu inductori moderați sau puternici ai CYP3A (de exemplu, efavirenz, fenitoină, rifampicină) (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu substraturi ale CYP3A (de exemplu, antipsihotice, eritromicină, antidepressive triciclice) care prelungesc intervalul QT (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu medicamente care prelungesc intervalul QT, cum ar fi medicamente antiaritmice din clasa IA (de exemplu, chinidină, procainamidă) sau din clasa III (de exemplu, amiodaronă, sotalol) (vezi pct. 4.5).

Prelungire a intervalului QT cunoscută.

Tulburări ale echilibrului electrolitic, în special hipokaliemie necorectată.

Bradycardie relevantă clinic, insuficiență cardiacă congestivă instabilă sau antecedente de aritmie ventriculară simptomatică.

Administrarea concomitentă cu substraturi sensibile ale CYP2C8 (de exemplu, repaglinidă) (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Prelungirea intervalului QTc și stări clinice potențial legate de prelungirea intervalului QTc

Au fost observate modificări în electrofiziologia cardiacă în studiile clinice și non-clinice cu lefamulină. În studiile clinice la pacienți cu pneumonie comunitară, modificarea medie a intervalului QTcF față de valoarea de referință între ziua 3 și ziua 4 a fost de 11,4 msec. După inițierea tratamentului au fost observate creșteri ale intervalului QTcF >30 msec și >60 msec la 17,9 % și respectiv 1,7 % din pacienți, acestea fiind mai frecvente după administrarea intravenoasă a lefamulinei decât după administrarea orală.

Amploarea prelungirii intervalului QT poate crește odată cu creșterea concentrațiilor de lefamulină sau cu creșterea vitezei de perfuzare a formulării intravenoase. Prin urmare, doza și viteza de perfuzare recomandate nu trebuie depășite.

Lefamulina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență renală care necesită dializă, întrucât tulburările metabolice asociate cu insuficiența renală pot duce la prelungirea intervalului QT.

Lefamulina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu ciroză ușoară, moderată sau severă, întrucât tulburările metabolice asociate cu insuficiența hepatică pot duce la prelungirea intervalului QT.

Diaree asociată cu *Clostridioides* (numită anterior *Clostridium*) *difficile*

În asociere cu lefamulina a fost raportată diaree asociată cu *C. difficile* (DADC), care poate varia ca severitate de la diaree ușoară la colită letală. DADC trebuie avută în vedere la toți pacienții care prezintă diaree în timpul sau după administrarea lefamulinei (vezi pct. 4.8). Este necesară o anamneză atentă întrucât s-a raportat apariția DADC la peste două luni de la administrarea medicamentelor antibacteriene.

Dacă DADC este suspectată sau confirmată, poate fi necesară oprirea utilizării medicamentelor antibacteriene curente care nu acționează direct împotriva *C. difficile*. Împreună cu administrarea tratamentului specific pentru *Clostridioides difficile* trebuie avute în vedere măsuri de susținere corespunzătoare.

Microorganisme rezistente

Utilizarea prelungită poate determina proliferarea microorganismelor rezistente, care poate necesita întreruperea tratamentului sau alte măsuri corespunzătoare.

Efecte asupra transaminazelor hepatice

Se recomandă monitorizarea transaminazelor hepatice (ALT, AST) în timpul tratamentului, în special la pacienți cu valori inițiale crescute ale transaminazelor (vezi pct. 4.8).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh) sau severă (clasa C Child-Pugh), legarea lefamulinei de proteine este redusă comparativ cu subiecții sănătoși sau cu subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă, tratamentul trebuie inițiat doar după o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc, din cauza reacțiilor adverse posibile legate de concentrațiile mai mari de lefamulină liberă, printre care prelungirea intervalului QTcF. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului.

Excipienți

Acest medicament conține 1 055 mg de sodiu pe doză, echivalent cu 52,75 % din aportul zilnic maxim de 2 g de sodiu recomandat de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) la adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Este contraindicată administrarea concomitentă cu alte medicamente despre care se știe că prelungesc intervalul QT (vezi pct. 4.3).

Interacțiuni farmacocinetice

Efecte ale altor medicamente asupra lefamulinei

Utilizarea în asociere cu inductori moderați sau puternici ai CYP3A/P-gp

Medicamentele care sunt inductori moderați sau puternici ai CYP3A [de exemplu, rifampicină, sunătoare (*Hypericum perforatum*), carbamazepină, fenitoină, bosentan, efavirenz, primidonă] pot reduce semnificativ concentrațiile plasmatice ale lefamulinei și pot duce la scăderea efectului terapeutic al lefamulinei. Este contraindicată administrarea concomitentă a unor astfel de medicamente cu lefamulină (vezi pct. 4.3).

Potențialul lefamulinei de a influența acțiunea altor medicamente

Administrarea concomitentă a lefamulinei cu substraturi sensibile ale CYP2C8, cum ar fi repaglinidă, poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente. Este contraindicată administrarea concomitentă cu substraturi sensibile ale CYP2C8 (vezi pct. 4.3 și tabelul 2).

Într-un studiu clinic privind interacțiunea medicamentoasă nu s-a observat nicio interacțiune relevantă clinic când lefamulina a fost administrată concomitent cu substratul P-gp digoxină. Nu au fost realizate studii clinice de interacțiune medicamentoasă cu lefamulină și substraturi ale altor transportori. Studiile in vitro au indicat că lefamulina acționează ca inhibitor al transportorilor OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OCT2 și MATE1. Prin urmare, se recomandă prudență în administrarea concomitentă a lefamulinei cu substraturi sensibile ale acestor transportori, în special pentru substraturile cu indice terapeutic îngust.

Tabelul 2 sintetizează efectele asupra concentrațiilor plasmatice ale lefamulinei și ale medicamentelor administrate concomitent, exprimate sub formă de rapoarte ale mediilor prin metoda celor mai mici pătrate (interval de încredere 90 %). Direcția săgeții indică direcția modificării expunerii (C_{max} și ASC), unde ↑ indică o creștere cu mai mult de 25 %, ↓ indică o scădere cu mai mult de 25 %, iar ↔ indică lipsa unei modificări (creștere sau scădere mai mică sau egală cu 25 %). Tabelul de mai jos nu este exhaustiv.

Tabelul 2: Interacțiuni cu alte medicamente ale Xenleta cu administrare intravenoasă și recomandări privind doza

Medicamente ordonate după clasa terapeutică/mecanism posibil de interacțiune	Efect asupra concentrațiilor de medicament	C_{max}	ASC	Observații clinice
ANTIDEPRESIVE				
Fluvoxamină* 100 mg de două ori pe zi (Inhibare ușoară a CYP3A)	Nu a fost studiat Preconizat↔ Lefamulină			Nu este necesară ajustarea dozei de lefamulină administrată intravenos.

Medicamente ordonate după clasa terapeutică/mecanism posibil de interacțiune	Efect asupra concentrațiilor de medicament	C _{max}	ASC	Observații clinice
ANTIDIABETICE				
Metformină Doză unică de 1 000 mg (Inhibarea MATE, OCT1, OCT2)	Nu a fost studiat			Se recomandă precauție. Administrarea concomitentă cu lefamulină poate duce la expuneri mai mari la metformină. Pacienții trebuie monitorizați.
Repaglinidă* Doză unică de 0,25 mg (Inhibarea CYP3A4, CYP2C8)	Nu a fost studiat Preconizat ↑Repaglinidă			Administrarea concomitentă cu lefamulină poate duce la expuneri mai mari la repaglinidă și este contraindicată (vezi pct. 4.3).
ANTIFUNGICE				
Ketoconazol 200 mg de două ori pe zi (Inhibare puternică a CYP3A4)	↑ Lefamulină	1,06 (0,96-1,16)	1,26 (1,14-1,41)	Nu este necesară ajustarea dozei pentru lefamulină administrată intravenos.
Fluconazol* 400 mg în ziua 1 + 200 mg o dată pe zi (Inhibare ușoară a CYP3A)	Nu a fost studiat Preconizat ↔Lefamulină			Este contraindicată administrarea concomitentă a medicamentelor despre care se știe că prelungesc intervalul QT (vezi pct. 4.3).
ANTIMICOBACTERIENE				
Rifampicină 600 mg o dată pe zi (Inducere puternică a CYP3A)	↓ Lefamulină	0,92 (0,87-0,97)	0,73 (0,70-0,76)	Administrarea concomitentă a inductorilor puternici ai CYP3A poate determina scăderea efectului terapeutic al lefamulinei și este contraindicată (vezi pct. 4.3).
MEDICAMENTE CARE CONȚIN ETINILESTRADIOL				
Etinilestradiol* (EE) 35 μg o dată pe zi (Inhibarea CYP3A4)	Nu a fost studiat Preconizat ↔ EE			A se utiliza cu precauție. (vezi pct. 4.6)
MEDICAMENTE ANTIVIRALE ANTIHIV				
Efavirenz * 600 mg o dată pe zi (Inducere moderată a CYP3A4)	Nu a fost studiat Preconizat ↓ Lefamulină			Administrarea concomitentă a inductorilor moderați ai CYP3A poate determina scăderea efectului terapeutic al

Medicamente ordonate după clasa terapeutică/mecanism posibil de interacțiune	Efect asupra concentrațiilor de medicament	C _{max}	ASC	Observații clinice
				lefamulinei și este contraindicată (vezi pct. 4.3).
ANTAGONIST AL RECEPTORULUI BENZODIAZEPINIC BZ1				
Zolpidem* Doză unică de 10 mg (Inhibarea CYP3A4)	Nu a fost studiat Preconizat — Zolpidem			Nu este necesară ajustarea dozei.
MEDICAMENTE DIN PLANTE				
Sunătoare (Inducere puternică a CYP3A4)	Nu a fost studiat Preconizat: ↓ Lefamulină			Administrarea concomitentă a inductorilor puternici ai CYP3A poate determina scăderea efectului terapeutic al lefamulinei și este contraindicată (vezi pct. 4.3).
INHIBITORI AI HMG-COA REDUCTAZEI				
Rosuvastatină Doză unică de 20 mg Atorvastatină, Lovastatină, Pravastatină (Inhibarea BCRP, OATP1)	Nu a fost studiat			A se utiliza cu precauție.
MEDICAMENTE SEDATIVE				
Midazolam Doză unică de 2 mg (Inhibarea CYP3A4)	— Midazolam	1,03 (0,82-1,3)	1,17 (0,82-1,67)	Nu este necesară ajustarea dozei când se administrează concomitent cu lefamulină pe cale intravenoasă.

*Pentru prognosticare a fost dezvoltat și utilizat un model farmacocinetic fiziologic bazat pe studiilor de interacțiune *in vitro*.

#Vezi RCP-ul respectiv.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Xenleta. Femeile care iau contraceptive orale trebuie să utilizeze suplimentar o metodă contraceptivă de barieră.

Sarcina

Nu există date privind utilizarea lefamulinei la femei gravide.

Studiile la animale au evidențiat o creștere a incidenței nașterilor de pui morți (vezi pct. 5.3).

Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor asupra dezvoltării embrionare (vezi pct. 5.3).

Xenleta nu este recomandat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se știe dacă lefamulina/metaboliții ei se excretă în laptele matern.

Datele farmacodinamice disponibile la animale au evidențiat excreția lefamulinei/metaboliților ei în lapte (vezi pct. 5.3).

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Alăptarea trebuie oprită în timpul tratamentului cu Xenleta.

Fertilitatea

Nu s-au studiat efectele lefamulinei asupra fertilității la om.

Lefamulina nu a determinat afectarea fertilității sau a funcției de reproducere la șobolan (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Xenleta nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate sunt reacții la locul de administrare (7 %), diaree (7 %), greață (4 %), vărsături (2 %), creșterea enzimelor hepatice (2 %), cefalee (1 %), hipokaliemie (1 %) și insomnie (1 %).

Reacțiile la locul de administrare apar în cazul administrării intravenoase și au dus la oprirea tratamentului în <1 % din cazuri. Tulburările gastrointestinale au fost predominant asociate cu formularea orală a lefamulinei și au dus la oprirea tratamentului în <1 % din cazuri.

Cea mai frecvent raportată reacție adversă gravă este fibrilația atrială (<1 %).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Pe baza datelor cumulate din studiile de fază 3 atât pentru formularea intravenoasă, cât și pentru cea orală, au fost identificate următoarele reacții adverse în asociere cu lefamulina. Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de clasa de aparate, sisteme și organe și de categoria de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 3: Frecvența reacțiilor adverse în funcție de clasa de aparate sisteme și organe, rezultată din studiile clinice

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții și infestări		Colită cauzată de <i>Clostridioides difficile</i> Candidoză orofaringiană Infecție micotică vulvovaginală
Tulburări hematologice și limfatice		Anemie Trombocitopenie
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipokaliemie	
Tulburări psihice	Insomnie	Anxietate

Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeli Somnolență
Tulburări cardiace	Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă	Fibrilație atrială Palpitații
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Durere orofaringiană
Tulburări gastro-intestinale	Diaree Greață Vărsături	Durere abdominală Durere în etajul abdominal superior Constipație Dispepsie Disconfort epigastric Gastrită Gastrită erozivă
Tulburări hepatobiliare	Valori crescute ale alaninaminotransferazei* Valori crescute ale aspartataminotransferazei*	Valori crescute ale fosfatazei alcaline Valori crescute ale gama-glutamilttransferazei
Tulburări renale și ale căilor urinare		Retenție urinară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere la locul perfuziei Flebită la locul perfuziei Eritem la locul perfuziei	Echimoze la locul perfuziei Senzație de rece la locul perfuziei
Investigații diagnostice		Valori crescute ale creatininfosfokinazei

*În studiile de fază 3 (date cumulate pentru formularea intravenoasă și cea orală), valorile crescute ale alaninaminotransferazei, de >3x și >5x LSVN, au apărut după inițierea tratamentului la 5 % și la 2 % din pacienții tratați cu Xenleta, față de 5 % și 1 % din pacienții tratați cu moxifloxacină. Valorile crescute ale aspartataminotransferazei, de >3x și >5x LSVN, au apărut după inițierea tratamentului la 4 % și la 1 % din pacienții tratați cu Xenleta, față de 2 % și 1 % din pacienții tratați cu moxifloxacină. Pacienții afectați au fost asimptomatici, cu rezultate ale testelor de laborator reversibile al căror vârf a apărut de obicei în prima săptămână de tratament cu Xenleta. Niciun pacient tratat cu Xenleta nu a îndeplinit criteriile legii lui Hy.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Cele mai mari doze unice de lefamulină administrate în studiile clinice au fost de 400 mg pe cale intravenoasă la subiecți sănătoși; acestea nu au fost asociate cu nicio reacție adversă gravă. Intervalul QT poate crește odată cu creșterea expunerii la lefamulină. Tratamentul supradozajului cu lefamulină trebuie să cuprindă monitorizare și măsuri de susținere generale. Hemodializa nu va elimina în mod semnificativ lefamulina din circulația sistemică.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibacteriene de uz sistemic, alte antibacteriene, codul ATC: **J01XX12**

Mecanism de acțiune

Lefamulina este un agent antibacterian pleuromutilinic. Substanța inhibă sinteza proteinelor bacteriene interacționând cu situsurile A și P de la nivelul centrului peptidil transferazei (PTC) din partea centrală a domeniului V al ARNr 23S al subunității ribozomale 50S, împiedicând poziționarea corectă a ARNt.

Rezistență

Rezistența la lefamulină la speciile în mod normal sensibile poate fi cauzată de mecanisme precum protecția specifică sau modificarea țintei ribozomale de către proteinele ABC-F, cum ar fi *vga* (A, B, E), Cfr metiltransferaza, sau prin mutațiile proteinelor ribozomale L3 și L4 sau din domeniul V al ARNr 23S.

În general, Cfr metiltransferaza conferă rezistență încrucișată la oxazolidinone, lincosamide, fenicoli și streptogramine din grupa A. Proteinele ABC-F pot conferi rezistență încrucișată la lincosamide și la streptograminele din grupa A.

Microorganismele rezistente la alți agenți antibacterieni din clasa pleuromutilinelor au, în general, rezistență încrucișată la lefamulină.

Activitatea lefamulinei nu este afectată de mecanismele care conferă rezistență la beta-lactami, macrolide, chinolone, tetraciclone, inhibitori ai căii de producere a foliaților, mupirocină și glicopeptide.

Rezistența inerentă la lefamulină apare la *Enterobacterales* (de exemplu, *Klebsiella pneumoniae*) și la speciile aerobe gram-negative nefermentative (de exemplu *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*).

Activitate antibacteriană în asociere cu alți agenți antibacterieni

Studiile *in vitro* nu au demonstrat niciun antagonism între lefamulină și amikacină, azitromicină, aztreonam, ceftriaxonă, levofloxacină, linezolid, meropenem, penicilină, tigeciclină, trimetoprim/sulfametoxazol și vancomicină.

Criterii de interpretare a testelor de sensibilitate

Criteriile de interpretare a valorilor critice ale concentrației minime inhibitorii (CMI), stabilite de Comitetul european privind testarea sensibilității antimicrobiene (EUCAST), sunt:

Organism	Concentrații minime inhibitorii (mg/l)	
	Sensibile ($\leq S$)	Rezistente ($> R$)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

Activitatea antimicrobiană a lefamulinei împotriva *S. pneumoniae* și a *S. aureus* se corelează cel mai bine cu raportul dintre aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp a medicamentului liber pe parcursul a 24 de ore și concentrația minimă inhibitoare (raportul ASC 24h/CMI).

Eficacitate clinică împotriva unor agenți patogeni specifici

Studiile clinice au demonstrat eficacitatea împotriva agenților patogeni sensibili la lefamulină *in vitro* enumerați sub fiecare indicație:

Pneumonie comunitară

- Bacterii gram-pozitive:
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Staphylococcus aureus*
- Bacterii gram-negative:
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Legionella pneumophila*
- Alte bacterii:
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Chlamydophila pneumoniae*

Nu a fost stabilită eficacitatea clinică împotriva următorilor agenți patogeni, care sunt relevanți pentru indicațiile aprobate, cu toate că studiile *in vitro* sugerează că aceștia ar fi sensibili la lefamulină în absența unor mecanisme de rezistență dobândită:

- Bacterii gram-negative:
 - *Haemophilus parainfluenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Xenleta la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în pneumonia comunitară (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Informații din studii clinice

Într-o analiză post-hoc, pe subgrupe, din două studii de fază 3 la pacienți cu pneumonie comunitară dobândită, ratele de vindecare clinică observate la o vizită post-tratament la pacienții cu cultură pozitivă de spută, cultură pozitivă de sânge sau test urinar pozitiv pentru antigenul *S. pneumoniae* au fost mai mici la pacienții tratați cu lefamulină în comparație cu pacienții tratați cu moxifloxacină. Când tratamentul a fost inițiat pe cale intravenoasă, ratele de vindecare au fost de 28/36 [77,8%; (95% intervaluri de încredere (ÎI) 60,8% - 89,9%)] pentru lefamulină vs. 26/31 [83,9%; (95% ÎI 66,3% - 94,6%)] pentru moxifloxacină. Când tratamentul a fost inițiat pe cale orală, ratele de vindecare au fost de 19/25 (76%; 95% ÎI 55,9% - 90,6%) vs. respectiv 30/32 (93,8%; 95% ÎI 79,2% - 99,2%).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Nu este cazul.

Distribuție

Lefamulina se leagă moderat până la puternic de proteinele plasmatic (alfa-1 acid glicoproteina > albumina serică umană) în proporție de 88-97 % la o concentrație de 1 µg/ml, de 83-94 % la 3 µg/ml și de 73-86 % la 10 µg/ml (în funcție de test), demonstrând o legare saturabilă, neliniară. Volumul de distribuție la starea de echilibru (V_{ss}) este de aproximativ 2,5 l/kg. Distribuția tisulară rapidă a lefamulinei în piele și în țesuturile moi a fost demonstrată folosind microdializa, iar distribuția în lichidul epitelial (ELF) a fost demonstrată folosind lavajul bronhoalveolar.

Metabolizare

În plasmă, lefamulina este metabolizată în proporție de 24-42 % în principal prin reacții de fază I mediate de CYP3A, ducând în principal la metaboliți hidroxiilați lipsiți de proprietăți antibacteriene, mai ales metabolitul principal BC-8041 (2*R*-hidroxi-lefamulină). BC-8041 este singurul metabolit din plasmă

care reprezintă >10 % (13,6 % până la 17,3 %) din totalul metaboliților medicamentului după administrarea orală, iar niciun metabolit nu a depășit 10 % ($\leq 6,7$ %) după administrarea intravenoasă.

Eliminare

Eliminarea a fost multifazică, iar $t_{1/2}$ terminal a variat între 9 și 10 h după administrarea unei doze orale unice sau după administrarea intravenoasă. În general, lefamulina a fost eliminată în principal pe cale non-renală. Între 9,6 % și 14,1 % dintr-o doză de lefamulină administrată intravenos a fost excretată în urină în formă nemodificată. Clearance-ul sistemic total și clearance-ul renal după o perfuzie intravenoasă de 150 mg au fost de aproximativ 20 l/h și respectiv 1,6 l/h.

Grupe speciale de pacienți

Nu au fost observate diferențe semnificative clinic în farmacocinetica lefamulinei în funcție de gen, rasă sau greutate.

Vârstnici

La pacienții cu pneumonie comunitară a existat o tendință de creștere a expunerii la lefamulină odată cu înaintarea în vârstă, cu o creștere de ~50 % a ASC_{0-24} la starea de echilibru la pacienții în vârstă de cel puțin 85 de ani față de pacienții cu vârsta sub 65 de ani.

Insuficiență renală

A fost realizat un studiu pentru a compara farmacocinetica lefamulinei în urma administrării intravenoase a 150 mg la 8 subiecți cu insuficiență renală severă și la 7 subiecți sănătoși din grupul de control. Alți 8 subiecți care necesitau hemodializă au primit 150 mg de lefamulină administrată intravenos imediat înainte de dializă (în dializă) și într-o zi fără dializă (în afara dializei). ASC , C_{max} și CL pentru lefamulină și metabolitul său principal au fost comparabile între subiecții cu insuficiență renală severă și subiecții sănătoși, precum și la subiecții care trebuiau hemodializați, indiferent că se aflau în dializă sau în afara dializei. Lefamulina și metabolitul său principal nu au putut fi eliminați prin dializă. Insuficiența renală nu afectează eliminarea lefamulinei.

Insuficiență hepatică

A fost realizat un studiu pentru a compara farmacocinetica lefamulinei în urma administrării intravenoase a 150 mg la 8 subiecți cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh), la 8 subiecți cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) și la 11 subiecți sănătoși din grupul de control. Nu au fost observate modificări semnificative clinic ale ASC , C_{max} și CL totale pentru lefamulină și metabolitul său principal între subiecții cu insuficiență hepatică moderată sau severă și subiecții sănătoși din grupul de control. Insuficiența hepatică nu afectează semnificativ eliminarea lefamulinei. Legarea de proteinele plasmatice a scăzut odată cu creșterea insuficienței.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

La șobolani nu au existat efecte asupra fertilității la masculi sau la femele despre care să se considere că ar avea legătură cu lefamulina. Lefamulina/metaboliții ei se excretă în lapte la femelele de șobolani. Concentrațiile maxime ale radioactivității în plasmă și în lapte au fost de 3,29 și, respectiv, 10,7 μg echivalenți/g în urma unei doze unice de 30 mg/kg lefamulină marcată radioactiv.

Lefamulina/metaboliții ei traversează placenta la femelele gestante de șobolan. În plasma puilor de șobolan aflați în perioada de alăptare, expunerea la lefamulină a fost demonstrată doar în 1 din 3 fătări ale femelelor tratate din fiecare dintre grupurile tratate cu doză medie și mare, în ziua 4 după fătare. Nu a fost cuantificat niciun element de testare în plasma puilor în ziua 20 după fătare.

Reacțiile adverse semnalate la animale la valori de expunere similare cu cele clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică au fost următoarele:

În studiul de dezvoltare embriofetală la șobolan cu administrarea lefamulinei în cursul organogenezei (GD 6-17) au existat 1, 0, 2 și 1 fetuși cu malformații în grupele de control, de tratament cu doză mică, cu doză medie și cu doză mare. Constatările au inclus malformații (palatoschizis, maxilar inferior scurt, malformații vertebrale și ale coastelor și un chist în zona gâtului) la doze medii și mari, dar relația cu tratamentul este considerată ambiguă. Osificarea redusă sau lipsa osificării mai multor elemente ale scheletului la toate grupurile tratate poate indica o întârziere a dezvoltării legată de tratament la toate dozele evaluate.

În studiul de dezvoltare embriofetală la iepure cu administrarea lefamulinei în cursul organogenezei (GD 6-18), numărul mic de fetuși vii în utero din grupurile tratate a limitat interpretarea studiului. Alte constatări în grupul tratat cu doză mare au cuprins scăderea greutateii fetale și osificarea redusă sau lipsa osificării unor elemente ale scheletului, ceea ce poate indica întârzierea dezvoltării.

Într-un studiu privind dezvoltarea prenatală și postnatală la șobolani, indicii de pui născuți vii a fost mai scăzut (87,4 %) în grupul tratat cu doză mare. În lipsa unor constatări conexe la același nivel al dozei în studiul de dezvoltare embriofetală la șobolan, fătarea de pui morți a fost considerată un efect al ultimei faze a gestației sau al fătării.

Dovezile de anemie regenerativă dependentă de doză la ambele specii au indicat că lefamulina are potențial hemolitic la concentrații de zece ori mari decât concentrația soluției perfuzabile care va fi utilizată clinic. Acest efect nu a fost vizibil într-o evaluare *in vitro* a compatibilității sangvine care a folosit sânge uman la concentrație de 0,6 mg/ml.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Concentrat

Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

Solvent

Acid citric
Citrăt de sodiu
Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu poate fi amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

După diluare

Stabilitatea chimică și fizică în condiții de utilizare a soluției diluate a fost demonstrată pentru o perioadă de 24 de ore la temperatura camerei și pentru 48 de ore la 2 °C-8 °C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și perioada de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu vor depăși 24 de ore la 2 °C-8 °C, cu excepția situației în care diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Concentrat

A se păstra la frigider (2 °C-8 °C). A nu se congela.

Solvent

A se păstra la temperaturi sub 25 °C. A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Concentrat

Flacon din sticlă cu dop din cauciuc clorbutilic și sigiliu din aluminiu cu capac detașabil.

Solvent

Pungă de perfuzie din polipropilenă

Mărime de ambalaj

O cutie conține 2 flacoane, fiecare conținând 15 ml de concentrat și 2 pungi, fiecare conținând 250 ml de solvent.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Precauții generale

Fiecare flacon și pungă pentru perfuzie sunt destinate unei singure utilizări.

Pentru prepararea și administrarea soluției trebuie utilizate tehnici aseptice standard.

Instrucțiuni pentru diluare și perfuzie

Concentratul de Xenleta trebuie amestecat în punga cu solvent care conține 250 ml de soluție salină tamponată cu citrat 10 mM și administrat prin perfuzie.

1. Extrageți în mod aseptice 15 ml de Xenleta din flaconul cu concentrat.
2. Transferați concentratul în punga cu solvent care conține 250 ml de soluție de clorură de sodiu 0,9 % tamponată cu citrat 10 mM prin injectare.
3. Aruncați orice cantitate neutilizată din flaconul cu concentrat. Flaconul cu concentrat și punga cu soluție de solvent sunt destinate unei singure utilizări.
4. Soluția diluată trebuie să fie limpede și incoloră. Înainte de administrare, medicamentele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual pentru a detecta eventualele particule și modificări de culoare, de câte ori tipul soluției și recipientul permit acest lucru.
5. Administrați prin perfuzie intravenoasă cu o durată de 60 de minute, fie prin perfuzare directă, fie prin intermediul unui set de perfuzare intravenoasă în formă de Y, dacă este deja montat. Evitați perfuzia intravenoasă rapidă sau în bolus.
6. A se administra doar prin perfuzie intravenoasă.

Nu a fost stabilită compatibilitatea soluției de Xenleta reconstituite cu alte medicamente, aditivi sau substanțe administrate intravenos, în afară de soluția de clorură de sodiu 0,9 % tamponată cu citrat 10 mM pentru perfuzie intravenoasă și de soluția de clorură de sodiu 0,9 % pentru perfuzie intravenoasă. Dacă se utilizează o linie intravenoasă comună pentru administrarea altor medicamente, suplimentar față de Xenleta, linia trebuie spălată cu soluție de clorură de sodiu 0,9 % pentru perfuzie intravenoasă înainte și după fiecare administrare a Xenleta.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1457/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 27 iulie 2020.

Data celei mai recente reînnoiri:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DIN CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xenleta 600 mg comprimate filmate
lefamulină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține acetat de lefamulină, echivalent cu lefamulină 600 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1457/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Xenleta

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xenleta 600 mg comprimate filmate
lefamulină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Venipharm

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIA KITULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xenleta 150 mg concentrat și solvent pentru soluție perfuzabilă
lefamulină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon de concentrat conține acetat de lefamulină, echivalentul cu lefamulină 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Concentrat:
Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

Pungă cu solvent:
Clorură de sodiu
Citrat de sodiu
Acid citric
Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat și solvent pentru soluție perfuzabilă
2 flacoane cu concentrat de lefamulină
2 pungi cu solvent

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după diluare.
Numai pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1457/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xenleta 150 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
lefamulină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține acetat de lefamulină, echivalent cu lefamulină 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

2 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după diluare.
Numai pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1457/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutia solventului i.v. pentru diluare

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Solvent pentru Xenleta
Solvent pentru soluție perfuzabilă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, citrat de sodiu și acid citric în apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Solvent pentru soluție perfuzabilă
2 pungi a 250 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare intravenoasă.
Pentru utilizare unică.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**FLACON CU CONCENTRAT (15 ml)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xenleta 150 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
lefamulină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține acetat de lefamulină, echivalent cu lefamulină 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

15 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă după diluare.
Pentru utilizare unică.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

Etichetă pentru punga de perfuzie cu solvent

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Solvent pentru Xenleta
i.v.

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Fiecare pungă conține: clorură de sodiu, citrat de sodiu și acid citric în apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Solvent pentru soluție perfuzabilă
250 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare intravenoasă.
Pentru utilizare unică.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.
A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Xenleta 600 mg comprimate filmate lefamulină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Xenleta și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xenleta
3. Cum să luați Xenleta
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xenleta
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Xenleta și pentru ce se utilizează

Xenleta este un medicament antibiotic care conține substanța activă lefamulină. Această substanță aparține unei clase de medicamente numite „pleuromutiline”.

Lefamulina acționează omorând anumite bacterii care produc infecții.

Xenleta se utilizează pentru tratarea adulților care au infecție bacteriană la nivelul plămânilor, numită și pneumonie, când alte tratamente pentru pneumonie nu sunt considerate adecvate.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xenleta

Nu luați Xenleta

- dacă sunteți **alergic la lefamulină** sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă sunteți **alergic la alte medicamente** din clasa pleuromutilinelor
- dacă **luați anumite medicamente** care pot interacționa cu Xenleta. Motivul este că unele medicamente pot opri acțiunea Xenleta sau pot determina reacții adverse dacă sunt administrate în același timp cu Xenleta. Pentru exemple, vezi mai jos **Xenleta împreună cu alte medicamente**.
- dacă **luați medicamente** care pot cauza modificări în activitatea electrică a inimii, vizibile pe ECG (vezi mai jos **Xenleta împreună cu alte medicamente**). Motivul este că lefamulina poate cauza o afecțiune numită prelungirea intervalului QT, adică activitate electrică anormală care afectează ritmul bătăilor inimii;
- dacă aveți un **dezechilibru al sărurilor** din sânge (în special valori mici ale potasiului în sânge)
- dacă aveți sau ați avut **bătăi neregulate ale inimii sau o anomalie pe ECG, numită prelungire a intervalului QT**
- dacă **bătăile inimii sunt foarte lente** (bradicardie);
- dacă **inima dumneavoastră nu funcționează suficient de bine** (insuficiență cardiacă);

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Xenleta, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale

- dacă aveți **insuficiență renală** care necesită dializă;
- dacă aveți ciroză (**o boală severă de ficat**).

Dacă vă aflați în oricare dintre aceste situații sau dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte să luați Xenleta.

Dacă aveți diaree severă în timp ce luați comprimatele de Xenleta sau după aceea, discutați cu medicul dumneavoastră, pentru că este posibil să fie necesară oprirea tratamentului sau poate fi necesar să luați un alt medicament pentru a trata diareea. Antibioticele pot duce la creșterea excesivă a anumitor bacterii în intestinalele dumneavoastră, care vă pot afecta intestinalele și pot cauza diaree severă.

Dacă vi se îngălbenesc pielea (icter) sau dacă vi se îngălbenesc albul ochilor (icter scleral), discutați cu medicul dumneavoastră pentru că poate fi necesar să opriți tratamentul cu Xenleta sau cu alte medicamente.

Alte infecții

Există o posibilitate scăzută să faceți o infecție diferită, cauzată de o altă bacterie, în timpul tratamentului cu Xenleta sau după acesta. Medicul dumneavoastră vă va supraveghea atent, pentru a depista apariția altor infecții și vă va administra alt tratament dacă va fi necesar.

Copii și adolescenți

Xenleta **nu este recomandat** pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Xenleta împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, întrucât unele dintre acestea pot afecta sau pot fi afectate de Xenleta. Listele de mai jos oferă doar câteva exemple de medicamente care trebuie evitate pe durata administrării lefamulinei sau care necesită precauții. Medicul dumneavoastră vă va spune dacă lefamulina este adecvată pentru dumneavoastră.

Nu trebuie să luați următoarele medicamente împreună cu lefamulină:

- carbamazepină, fenitoină, primidonă (medicamente pentru tratarea epilepsiei)
- efavirenz, ritonavir (pentru HIV)
- sunătoare, un remediu din plante pentru depresie sau proastă dispoziție;
- bosentan, diltiazem, amiodaronă, sotalol, chinidină, procainamidă (pentru angină, tensiune arterială mare sau tulburări ale ritmului bătăilor inimii)
- rifampicină, claritromicină, eritromicină (pentru infecții bacteriene)
- fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol (pentru infecții fungice)
- ketoconazol (pentru boala Cushing)
- repaglinidă (pentru diabet zaharat)
- nefazodonă, amitriptilină sau pimoizidă (pentru depresie sau alte boli psihice)

S-ar putea să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza unor medicamente când luați lefamulină. Aceste medicamente includ:

- * alprazolam, midazolam, triazolam sau alte medicamente numite benzodiazepine (pentru anxietate)
- * alfentanil (un opioid pentru durere)
- * vardenafil (pentru disfuncție erectilă)
- * ibrutinib (pentru anumite tipuri de cancer)
- * lovastatină sau simvastatină (pentru reducerea colesterolului)
- * metformin (pentru diabet zaharat)
- * zolpidem (pentru insomnie)
- * etinilestradiol (utilizat în comprimate contraceptive)
- * verapamil (pentru tensiune arterială mare)

Xenleta împreună cu alimente și băuturi

Xenleta trebuie luat pe stomacul gol, cu cel puțin 1 oră înainte de masă sau la 2 ore după masă, pentru că alimentele și unele băuturi pot afecta modul în care acționează medicamentul.

Nu trebuie să mâncați grepfrut sau să beți suc de grepfrut în timpul tratamentului cu Xenleta, deoarece acesta poate interacționa cu Xenleta și poate spori reacțiile adverse.

Sarcina și alăptarea

Nu luați Xenleta dacă sunteți gravidă sau alăptați. Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Administrarea Xenleta nu va influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Xenleta conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic “nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Xenleta

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de un comprimat de 600 mg Xenleta, luat o dată la 12 ore, timp de 5 zile. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă.

Comprimatele de Xenleta pot fi luate și după începerea tratamentului cu Xenleta prin perfuzie intravenoasă. Numărul de zile în care trebuie să luați comprimate de Xenleta va depinde de numărul de zile în care ați făcut tratament prin perfuzie.

Medicul dumneavoastră vă va spune cât timp trebuie să luați Xenleta. Este important să finalizați ciclul de tratament.

Dacă luați mai mult Xenleta decât trebuie

Dacă luați din greșeală prea multe comprimate, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă uitați să luați Xenleta

Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat. Trebuie să vă continuați tratamentul cu următoarea doză programată.

Dacă încetați să luați Xenleta

Luați toate comprimatele din ciclul de tratament prescris de medicul dumneavoastră, chiar dacă începeți să vă simțiți mai bine înainte de a le fi terminat pe toate. Dacă încetați să luați comprimatele prea curând, infecția poate reveni sau afecțiunea dumneavoastră se poate agrava.

Unele bacterii pot rămâne în organism și pot deveni rezistente la antibiotice dacă nu terminați ciclul de tratament sau dacă nu luați comprimatele la momentul potrivit. Acest lucru poate avea ca rezultat revenirea infecției sau poate face ca antibioticul să nu mai acționeze dacă infecția revine.

Dacă prezentați o reacție adversă care vă îngrijorează, adresați-vă imediat unui medic pentru recomandări înainte de a lua următoarea doză.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Frecvente: pot afecta până la 1 persoană din 10

- valori mici ale potasiului în sânge (hipokaliemie), care pot cauza slăbiciune musculară, spasme sau ritm anormal al bătailor inimii;
- tulburări de somn (insomnie);
- durere de cap;
- modificare a ritmului bătailor inimii (observată pe o ECG, care monitorizează activitatea electrică a inimii);
- diaree;
- greață sau vărsături;
- valori crescute în sânge ale unei enzime speciale din ficat (transaminaze).

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 persoană din 100

- inflamație a intestinului, care provoacă diaree (colită), cauzată de o infecție cu un anumit tip de bacterii numite *Clostridioides difficile* (care înainte se numeau *Clostridium difficile*);
- infecție fungică (cu ciuperci) la nivelul gâtului și gurii (candidoză orofaringiană sau infecție cu candida);
- infecție fungică (cu ciuperci) la nivelul vaginului și a vulvei (vulvovaginită micotică sau infecție cu candida);
- scădere a numărului de globule roșii (anemie), care poate face ca pielea să fie palidă și poate cauza slăbiciune sau dificultăți la respirație;
- scădere a numărului de trombocite (globule ale sângelui care ajută la coagulare), care mărește riscul de sângerare sau vânătăi;
- stare de anxietate;
- amețeli;
- stare de oboseală sau moleșală;
- băți neregulate ale inimii sau ritm neregulat al bătailor inimii sau palpitații;
- durere în spatele nasului și al gâtului;
- durere de stomac, durere în abdomen sau în zona stomacului;
- constipație;
- indigestie, aciditate gastrică (arsuri la stomac) sau inflamare a mucoasei stomacului (gastrită);
- valori crescute în sânge ale unor enzime din ficat (gamma-glutamyltransferaza și fosfataza alcalină);
- valori crescute în sânge ale unei enzime din mușchi (creatinfosfokinaza);
- dificultate la urinare sau la golirea completă a vezicii urinare (retenție urinară).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Xenleta

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Xenleta

- Substanța activă este lefamulină. Fiecare comprimat filmat conține acetat de lefamulină, echivalent cu lefamulină 600 mg.
- Celelalte componente sunt dioxid de siliciu (E551), croscarmeloză sodică (E468), stearat de magneziu (E572), manitol (E421), celuloză microcristalină (E460), povidonă K30, talc (E553b).
- Film: lac carmin indigo (E132), macrogol, alcool polivinilic (E1203), talc, dioxid de titan (E171).
- Cerneală de inscripționare: șelac (E904), oxid negru de fer (E172), propilenglicol.

Cum arată Xenleta și conținutul ambalajului

Xenleta 600 mg comprimate filmate sunt ovale, albastre, inscripționate cu „LEF 600” în culoarea neagră pe una dintre fețe.

Comprimatele filmate de Xenleta sunt furnizate în blistere cu câte 10 comprimate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru pacient

Xenleta 150 mg concentrat și solvent pentru soluție perfuzabilă lefamulină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Xenleta și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Xenleta
3. Cum vi se va administra Xenleta
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xenleta
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Xenleta și pentru ce se utilizează

Xenleta este un medicament antibiotic care conține substanța activă lefamulină. Această substanță face parte dintr-o clasă de medicamente numite „pleuromutiline”.

Lefamulina acționează omorând anumite bacterii care produc infecții.

Xenleta se utilizează pentru tratarea adulților cu infecție pulmonară bacteriană, numită și pneumonie, când alte tratamente pentru pneumonie nu sunt considerate adecvate.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Xenleta

Nu trebuie să vi se administreze Xenleta

- dacă sunteți **alergic la lefamulină** sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)

dacă sunteți **alergic la alte medicamente** din clasa pleuromutilinelor

- dacă **luați anumite medicamente** care pot interacționa cu Xenleta. Motivul este că unele medicamente pot opri efectul Xenleta sau pot determina reacții adverse dacă sunt administrate în asociere cu Xenleta. Pentru exemple, vezi mai jos **Xenleta cu alte medicamente**.
- dacă **luați medicamente** care pot cauza modificări în activitatea electrică a inimii vizibile la ECG (vezi mai jos **Xenleta cu alte medicamente**). Motivul este că lefamulina poate cauza o afecțiune numită prelungirea intervalului QT, adică activitate electrică anormală care afectează ritmul inimii;
- dacă aveți un **dezechilibru al sărurilor** din sânge (în special niveluri scăzute de potasiu sau magneziu în sânge)
- dacă aveți sau ați avut **tulburări de ritm cardiac sau o anomalie la ECG numită prelungirea intervalului QT**

- dacă **bătăile inimii sunt foarte lente** (bradicardie);
- dacă **inima dumneavoastră nu funcționează suficient de bine** (insuficiență cardiacă);

Atenționări și precauții

Înainte de a vi se administra Xenleta, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale

- dacă aveți **insuficiență renală** care necesită dializă;
- dacă aveți ciroză (**o boală severă de ficat**)

Dacă vă aflați în oricare dintre aceste situații sau dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra Xenleta.

Dacă aveți diaree severă în timp ce vi se administrează Xenleta sau după aceea, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră pentru că poate fi necesar să vă întrerupă tratamentul. Antibioticele pot duce la creșterea excesivă a anumitor bacterii în intestinalele dumneavoastră, care vă pot afecta intestinalele și pot cauza diaree severă.

Dacă vi se îngălbeneste pielea (icter) sau dacă vi se îngălbeneste albul ochilor (icter scleral), discutați cu medicul dumneavoastră pentru că poate fi necesar să opriți tratamentul cu Xenleta sau cu alte medicamente.

Alte infecții

Există o posibilitate scăzută să faceți o infecție diferită cauzată de o altă bacterie în timpul tratamentului cu Xenleta sau după acesta. Medicul dumneavoastră vă va supraveghea atent pentru a depista apariția altor infecții și vă va administra alt tratament dacă va fi necesar.

Copii și adolescenți

Xenleta **nu este recomandat** pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Xenleta împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, întrucât unele dintre ele pot afecta sau pot fi afectate de Xenleta. Listele de mai jos oferă doar câteva exemple de medicamente care trebuie evitate pe durata administrării lefamulinei sau care necesită precauții. Medicul dumneavoastră vă va spune dacă lefamulina este adecvată pentru dumneavoastră.

Nu aveți voie să luați niciunul din următoarele medicamente împreună cu lefamulină:

- carbamazepină, fenitoină, primidonă (medicamente pentru tratarea epilepsiei)
- efavirenz (pentru HIV)
- sunătoare, un remediu din plante pentru depresie sau proastă dispoziție
- bosentan, diltiazem, amiodaronă, sotalol, chinidină, procainamidă (pentru angină, hipertensiune sau tulburări de ritm cardiac)
- rifampicină, claritromicină, eritromicină (pentru infecții bacteriene)
- fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol (pentru infecții fungice)
- ketoconazol (pentru boala Cushing)
- repaglinidă (pentru diabet)
- nefazodonă, amitriptilină sau pimoșid (pentru depresie sau alte boli psihice)

S-ar putea să fie nevoie ca medicul dumneavoastră să ajusteze doza unor medicamente când luați lefamulină. Aceste medicamente includ:

- * lovastatină, rosuvastatină sau simvastatină (pentru reducerea colesterolului)
- * metformină (pentru diabet)
- * etinilestradiol (folosit în pilule contraceptive)

Sarcina și alăptarea

Nu trebuie să vi se administreze Xenleta dacă sunteți gravidă sau alăptați. Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Luarea Xenleta nu va influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Xenleta conține sodiu

Acest medicament conține 1 055 mg de sodiu (componenta principală din sarea de bucatărie/de masă) în fiecare unitate de doză. Această cantitate echivalează cu 53 % din cantitatea zilnică maximă de sodiu recomandată pentru un adult.

3. Cum vi se va administra Xenleta

Xenleta vă va fi administrat de un medic sau de o asistentă medicală.

Doza recomandată pentru adulți este de 150 mg, o dată la 12 ore. Doza vă va fi administrată prin picurare direct în venă (intravenos), pe durata unei ore.

Un ciclu de tratament durează de obicei 7 zile, sau mai mult dacă este recomandat de medicul dumneavoastră.

Medicul dumneavoastră poate decide să vă treacă de la Xenleta administrată prin perfuzie la Xenleta comprimate pentru completarea tratamentului total (perfuzie și comprimate) de 7 zile de tratament.

Dacă vi se administrează mai mult Xenleta decât trebuie

Xenleta vă va fi administrat în spital de către un medic sau o asistentă medicală. Prin urmare, este puțin probabil să vi se administreze o doză prea mare. Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă sunteți îngrijorat că vi s-a administrat o doză prea mare de Xenleta.

Dacă omiteți o doză de Xenleta

Xenleta vă va fi administrat în spital de către un medic sau o asistentă medicală. Prin urmare, este puțin probabil să nu vi se administreze o doză. Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă sunteți îngrijorat că nu ați primit o doză.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Frecvente: pot afecta până la 1 persoană din 10

- niveluri scăzute de potasiu în sânge (hipokaliemie), care pot cauza slăbiciune musculară, spasme sau ritm anormal al inimii;
- tulburări de somn (insomnie);
- dureri de cap;
- diaree;
- greață sau vărsături;
- valori crescute în sânge ale unei enzime speciale din ficat (transaminaze).
- înroșire, umflare sau durere la locul injecției;
- modificarea ritmului inimii (observată pe o ECG, care monitorizează activitatea electrică a inimii).

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 persoană din 100

- inflamația intestinului care provoacă diaree (colită), cauzată de o infecție cu un anumit tip de bacterii numite *Clostridioides difficile* (care înainte se numeau *Clostridium difficile*);
- infecție fungică (cu ciuperci) a gâtului și gurii (candidoză orofaringiană sau infecție cu candida);

- infecție fungică (cu ciuperci) a vaginului și a vulvei (vulvovaginită micotică sau infecție cu candida);
- scăderea numărului de globule roșii (anemie), , care poate duce la paloare și poate cauza slăbiciune sau dificultăți de respirație;
- scăderea numărului de trombocite (globule ale sângelui care ajută la coagularea acestuia), care mărește riscul de sângerare sau vânătăi;
- stare de anxietate;
- amețeli;
- oboseală sau moleșală;
- bătăi neregulate ale inimii sau ritm neregulat al inimii sau palpitații;
- durere în spatele nasului și al gâtului;
- durere de stomac, durere în abdomen sau în zona stomacului;
- constipație;
- indigestie, aciditate gastrică (arsuri la stomac)sau inflamarea mucoasei stomacului (gastrită);
- valori crescute în sânge ale unor enzime din ficat (gamma-glutamyltransferaza și fosfataza alcalină);
- valori crescute în sânge ale unei enzime din mușchi (creatinfosokinaza);
- dificultate la urinare sau la golirea completă a vezicii urinare (retenție urinară).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Xenleta

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Concentrat: A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

Solvent: A se păstra la temperaturi sub 25 °C. A nu se congela.

După diluare:

Stabilitatea soluției diluate a fost demonstrată pentru o perioadă de 24 de ore la temperatura camerei și pentru o perioadă de 48 de ore la 2 °C-8 °C. A se administra imediat după diluare. Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și perioada de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu vor depăși 24 de ore la 2 °C-8 °C, cu excepția situației în care diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

Soluția diluată trebuie să fie limpede și incoloră și nu trebuie utilizată în cazul în care conține particule sau dacă nu este limpede.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Xenleta

- Substanța activă este lefamulină. Fiecare flacon conține acetat de lefamulină, echivalent cu lefamulină 150 mg.
- Celelalte componente pentru concentrat sunt: clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.
- Celelalte componente pentru solvent sunt: acid citric (E330), citrat trisodic dihidrat (E331), clorură de sodiu și apă pentru injecții.

Cum arată Xenleta și conținutul ambalajului

Xenleta este un concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Concentratul este o soluție limpede și incoloră într-un flacon de sticlă închis cu dop de cauciuc și sigilat cu un capac detașabil.

Solventul este o soluție limpede și incoloră într-o pungă de perfuzie din polipropilenă.

Xenleta este furnizat într-un ambalaj care conține 2 flacoane, fiecare conținând 15 ml de concentrat și 2 pungi de perfuzie, fiecare conținând 250 ml solvent.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

<.....>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:**Instrucțiuni pentru diluare înainte de administrare**

Înainte de administrare, medicamentele cu administrare parenterală (intravenoasă) trebuie inspectate vizual pentru a detecta eventualele particule sau modificări de culoare. Trebuie diluate doar soluțiile care sunt limpezi, incolore și fără particule vizibile.

Cum se prepară Xenleta pentru administrarePrecauții generale

Fiecare flacon și pungă pentru perfuzie sunt destinate unei singure utilizări.
Pentru prepararea și administrarea soluției trebuie utilizate tehnici aseptice standard.

Instrucțiuni pentru diluare și perfuzie

Concentratul de Xenleta trebuie amestecat în punga cu solvent care conține 250 ml de soluție salină tamponată cu citrat 10 mM și administrat prin perfuzie.

1. Extrageți în mod aseptice 15 ml de Xenleta din flaconul cu concentrat.

2. Transferați concentratul în punga cu solvent care conține 250 ml de soluție de clorură de sodiu 0,9 % tamponată cu citrat 10 mM.
3. Aruncați orice cantitate neutilizată din flaconul cu concentrat. Flaconul cu concentrat și punga cu soluție de solvent sunt destinate unei singure utilizări.

4. Soluția diluată trebuie să fie limpede și incoloră. Înainte de administrare, medicamentele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual pentru a detecta eventualele particule și modificări de culoare, de câte ori tipul soluției și recipientul permit acest lucru.
5. Administrați prin perfuzie intravenoasă cu o durată de 60 de minute, fie prin perfuzare directă, fie prin intermediul unui set de perfuzare intravenoasă în formă de Y, dacă este deja montat. Evitați perfuzia intravenoasă rapidă sau în bolus.
6. A se administra doar prin perfuzie intravenoasă.

Nu a fost stabilită compatibilitatea soluției de Xenleta reconstituite cu alte medicamente, aditivi sau substanțe administrate intravenos, în afară de soluția de clorură de sodiu 0,9 % tamponată cu citrat 10 mM pentru perfuzie intravenoasă sau de soluția de clorură de sodiu 0,9 % pentru perfuzie intravenoasă. Dacă se utilizează o linie intravenoasă comună pentru administrarea altor medicamente, suplimentar față de Xenleta, linia trebuie spălată cu soluție de clorură de sodiu 0,9 % pentru perfuzie intravenoasă, înainte și după fiecare administrare a Xenleta.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.