

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xenleta 600 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene acetato de lefamulina, equivalente a 600 mg de lefamulina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película, azul, ovalado, con «LEF 600» impreso en negro en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Xenleta está indicado para el tratamiento de la neumonía extrahospitalaria (NEH) en adultos cuando no se considera apropiado utilizar antibacterianos recomendados habitualmente para el tratamiento inicial de la NEH o cuando estos han fallado (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Se deben tener en cuenta las directrices oficiales sobre el uso apropiado de los antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

En la Tabla 1 se indica la dosificación recomendada de Xenleta.

Los pacientes pueden recibir todo el tratamiento con lefamulina por vía oral en función de su estado clínico. Los pacientes que comienzan el tratamiento por vía intravenosa (ver el resumen de las características del producto para Xenleta solución para perfusión) podrán pasar a los comprimidos orales cuando esté clínicamente indicado.

Tabla 1: Dosificación de Xenleta

Dosificación	Duración del tratamiento
Lefamulina por vía oral solo: Un comprimido de Xenleta de 600 mg por vía oral cada 12 horas	5 días
Lefamulina intravenosa con opción de cambiar a lefamulina oral: 150 mg de Xenleta cada 12 horas en perfusión intravenosa durante 60 minutos con la opción de pasar a un comprimido de Xenleta de 600 mg por vía oral cada 12 horas	7 días de tratamiento total por vía intravenosa o una combinación de ambas vías, intravenosa y oral.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluidos los sometidos a hemodiálisis (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la lefamulina en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos deberán tragarse enteros con agua. Xenleta se debe tomar con el estómago vacío.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipersensibilidad a otros miembros de la clase de las pleuromutilinas.

La administración junto con inductores moderados o potentes del CYP3A (por ejemplo, efavirenz, fenitoína o rifampicina) o con inhibidores potentes de CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, claritromicina, itraconazol o ritonavir) (ver la sección 4.5).

La administración junto con sustratos del CYP3A (por ejemplo, antipsicóticos, eritromicina o antidepresivos tricíclicos) que prolongan el intervalo QT (ver la sección 4.5).

La administración junto con medicamentos que prolongan el intervalo QT como los antiarrítmicos de la clase IA (por ejemplo, quinidina, procainamida) o de la clase III (por ejemplo, amiodarona o sotalol) (ver la sección 4.5).

Prolongación del intervalo QT conocida.

Alteraciones electrolíticas, especialmente hipopotasemia no corregida.

Bradycardia clínica relevante, insuficiencia cardíaca congestiva inestable o antecedentes de arritmias ventriculares sintomáticas.

La administración junto con sustratos del CYP2C8 sensibles (por ejemplo, repinaglinida) (ver la sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Prolongación del intervalo QTc y posibles situaciones clínicas relacionadas con la prolongación del intervalo QTc

Se han observado cambios en la electrofisiología cardíaca en estudios preclínicos y clínicos con lefamulina. En los ensayos clínicos en pacientes con neumonía extrahospitalaria, el cambio medio en QTcF desde el inicio hasta el día 3 o 4 fue de 11,4 milisegundos (ms). Se observaron aumentos de QTcF > 30 ms y > 60 ms en el 17,9 % y en el 1,7 % de los pacientes, respectivamente, que fueron más frecuentes tras la administración de lefamulina por vía intravenosa que por vía oral.

La lefamulina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal que necesitan diálisis debido a que las alteraciones metabólicas asociadas a la insuficiencia renal pueden provocar una prolongación del intervalo QT.

La lefamulina se utilizará con precaución en pacientes con cirrosis leve, moderada o grave, ya que las alteraciones metabólicas asociadas a la insuficiencia hepática pueden provocar una prolongación del intervalo QT.

Diarrea asociada a *Clostridioides* (antes denominado *Clostridium*) *difficile*

Se ha notificado diarrea asociada a *C. difficile* (DACD) con lefamulina, que puede variar en cuanto a su gravedad de diarrea leve a colitis mortal. Se debe considerar la DACD en todos los pacientes que presenten diarrea durante o después de la administración de lefamulina (ver sección 4.8). Es necesaria una historia médica detallada, ya que se ha notificado la presencia de DACD en el plazo de dos meses desde la administración de medicamentos antibacterianos.

Si se sospecha o confirma DACD, puede ser necesario interrumpir el tratamiento en curso con medicamentos antibacterianos no dirigidos contra *C. difficile*. Se deben considerar las medidas de apoyo adecuadas junto con la administración de un tratamiento específico para *Clostridioides difficile*.

Microorganismos no sensibles

El uso prolongado puede provocar un crecimiento excesivo de microorganismos no sensibles que puede requerir la interrupción del tratamiento u otras medidas adecuadas.

Efectos en las transaminasas hepáticas

Se recomienda el seguimiento de las transaminasas hepáticas (ALT, AST) durante el tratamiento, especialmente en pacientes cuyas transaminasas son elevadas al inicio (ver sección 4.8).

Insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child Pugh) o grave (clase C de Child-Pugh) la unión de la lefamulina a proteínas es menor que en sujetos sanos o con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh). Solo se debe iniciar el tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave después de una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios debido a posibles reacciones adversas relacionadas con concentraciones más elevadas de lefamulina libre, incluida la prolongación del intervalo QTcF. Los pacientes deben ser objeto de un estrecho seguimiento durante el tratamiento.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, es esencialmente «exento de sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Está contraindicada la administración conjunta de lefamulina con otros medicamentos de los que se sabe que prolongan el intervalo QT (ver sección 4.3).

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros medicamentos sobre la lefamulina

Uso con inductores moderados y potentes del CYP3A/P-gp

Los medicamentos que son inductores moderados o potentes de la enzima CYP3A (por ejemplo, rifampicina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], carbamazepina, fenitoína, bosentán, efavirenz o primidona) podrían disminuir considerablemente la concentración plasmática de lefamulina y causar una disminución del efecto terapéutico de esta. La administración de estos medicamentos junto con lefamulina está contraindicada (ver la sección 4.3).

Uso con inhibidores potentes de CYP3A/P-gp

Los medicamentos que son inhibidores potentes del CYP3A y la P-gp (como, por ejemplo, claritromicina, diltiazem, itraconazol, nefazodona, posaconazol, tratamientos que contienen ritonavir o voriconazol) pueden alterar la absorción de la lefamulina y, por lo tanto, aumentar las concentraciones plasmáticas de ésta. La administración de tales medicamentos o de zumo de pomelo junto con lefamulina está contraindicada (ver la sección 4.3).

Potencial de la lefamulina para afectar a otros medicamentos

La lefamulina es un inhibidor moderado del CYP3A pero no tiene potencial de inducción.

La administración de lefamulina junto con fármacos metabolizados por el CYP3A, como alprazolam, alfentanilo, darunavir, diltiazem, ibrutinib, lovastatina, simvastatina, tipranavir, triazolam, vardenafilo y verapamilo, pueden dar lugar a una mayor concentración plasmática de estos medicamentos. Ver la tabla 2

La administración de lefamulina junto con fármacos metabolizados por el CYP2C8 como la repaglinida, puede dar lugar a una mayor concentración plasmática de estos medicamentos. Está contraindicada la administración conjunta con sustratos sensibles del CYP2C8 (ver sección 4.3 y Tabla 2).

En un estudio clínico de interacción farmacológica no se observó ninguna interacción clínicamente relevante cuando se administró lefamulina simultáneamente con digoxina del sustrato de la gp-P. No se han realizado estudios clínicos de interacción entre medicamentos con lefamulina y sustratos de otros transportadores. Los estudios in vitro indicaron que la lefamulina actúa como un inhibidor de OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OCT1 y MATE1. Por tanto, se recomienda precaución al administrar lefamulina con sustratos sensibles de estos transportadores, especialmente entre los sustratos con un margen terapéutico estrecho.

La tabla 2 resume los efectos sobre las concentraciones plasmáticas de la lefamulina y los medicamentos administrados conjuntamente expresados como razón de medias de mínimos cuadrados (intervalo de confianza del 90 %). La flecha indica la dirección de la variación de las exposiciones ($C_{m\acute{a}x}$ y ABC), donde \uparrow indica un aumento superior al 25 %, \downarrow indica una disminución de más del 25 %, e \leftrightarrow indica que no hay cambios (disminución o aumento igual o inferior al 25 %). En la tabla que figura a continuación no se incluyen todos.

Tabla 2: Interacciones y dosis recomendadas de Xenleta oral con otros medicamentos

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efecto sobre los niveles de medicamento	$C_{m\acute{a}x}$	ABC	Comentarios clínicos
ANTIARRÍTMICOS				
Digoxina Dosis única de 0,5 mg (Inhibición de P-gp)	— Digoxina	1,05 (0,88-1,26)	1,11 (0,98-1,27)	No es necesario ajustar la dosis.
ANTIDEPRESIVOS				

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efecto sobre los niveles de medicamento	C_{máx}	ABC	Comentarios clínicos
Fluvoxamina* 100 mg dos veces al día (Inhibición moderada del CYP3A)	No estudiado Esperado ↔ lefamulina			No es necesario ajustar la dosis.
ANTIDIABÉTICOS				
Metformina dosis única de 1000 mg (Inhibición de MATE, OCT1, OCT2)	No estudiado			Se recomienda precaución. La administración junto con lefamulina puede dar lugar a mayores exposiciones a la metformina. Los pacientes deben ser monitorizados.
Repaglinida* Dosis única de 0,25 mg (Inhibición de CYP3A4 CYP2C8)	No estudiado Previsto ↑ Repaglinida			La administración junto con lefamulina puede dar lugar a mayores exposiciones a la repaglinida y está contraindicada (ver sección 4.3).
ANTIFÚNGICOS				
Ketoconazol 200 mg dos veces al día (Inhibición potente del CYP3A4)	↑ Lefamulina	1,58 (1,38-1,81)	2,65 (2,43-2,90)	La administración junto con inhibidores potentes del CYP3A como el ketoconazol puede dar lugar a mayores exposiciones a la lefamulina y está contraindicada (ver sección 4.3).
Fluconazol* 400 mg el día 1 + 200 mg una vez al día (Inhibición moderada del CYP3A)	No estudiado Esperado ↑ lefamulina			Está contraindicada la administración conjunta de medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT (ver sección 4.3).
ANTIMICOBACTERIANOS				
Rifampicina 600 mg una vez al día (Inducción potente del CYP3A)	↓ Lefamulina	0,43 (0,37-0,50)	0,28 (0,25-0,31)	La administración conjunta de inductores potentes del CYP3A puede reducir el efecto terapéutico de la lefamulina y está contraindicada (ver la sección 4.3).
PRODUCTOS QUE CONTIENEN ETINILESTRADIOL				

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efecto sobre los niveles de medicamento	C_{máx}	ABC	Comentarios clínicos
Etinilestradiol * (EE) 35 µg una vez al día (Inhibición del CYP3A4)	No estudiado			Utilizar con precaución. (ver sección 4.6).
ANTIVIRALES CONTRA VIH				
Efavirenz * 600 mg una vez al día (Inducción moderada del CYP3A4)	No estudiado Esperado: lefamulina			La administración conjunta de inductores moderados del CYP3A puede reducir el efecto terapéutico de la lefamulina y está contraindicada (ver la sección 4.3).
ANTAGONISTA DE RECEPTORES DE BENZODIACEPINA BZ1				
Zolpidem* Dosis única de 10 mg (Inhibición del CYP3A4)	No estudiado Previsto ↑ Zolpidem			Supervisión de reacciones adversas durante la administración junto con lefamulina. Considerar el ajuste de la dosis de zolpidem [#] .
SUPRESORES/NEUTRALIZADORES DEL ÁCIDO GÁSTRICO				
Omeprazol	No estudiado Esperado: ↔ Lefamulina			No es necesario ajustar la dosis.
PRODUCTOS A BASE DE PLANTAS				
Hierba de San Juan (Inducción potente del CYP3A4)	No estudiado Esperado: ↓ Lefamulina			La administración conjunta de inductores potentes del CYP3A puede reducir el efecto terapéutico de la lefamulina y está contraindicada (ver la sección 4.3).
INHIBIDORES DE LA HMG-COA REDUCTASA				
Rosuvastatina Dosis única de 20 mg Atorvastatina, Lovastatina, Pravastatina (Inhibición de BCRP, OATP1)	No estudiado			Utilizar con precaución.
SEDANTES				
Midazolam Dosis única de 2 mg (Inhibición del CYP3A4)	Midazolam	2,03 (1,84-2,23)	3,07 (2,75-3,43)	Se recomienda precaución cuando se administra junto con lefamulina. Considerar el ajuste de la dosis de midazolam [#] .

*Basándose en estudios de interacción *in vitro*, se elaboró y utilizó para la predicción un modelo farmacocinético fisiológico.

#Consultar el RCP correspondiente.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Xenleta. Las mujeres que toman anticonceptivos orales deben utilizar además un método anticonceptivo de barrera.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de la lefamulina en mujeres embarazadas.

Los estudios con animales han mostrado una mayor incidencia de mortinatos (ver sección 5.3).

Los estudios en animales son insuficientes en lo que respecta al desarrollo embriofetal (ver sección 5.3).

No se recomienda Xenleta durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la lefamulina o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han demostrado la excreción de lefamulina/metabolitos en la leche (ver sección 5.3).

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes.

Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Xenleta

Fertilidad

No se han estudiado los efectos de la lefamulina sobre la fertilidad en humanos.

La lefamulina no causó ninguna alteración de la fertilidad o del rendimiento reproductivo en ratas (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Xenleta sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente son reacciones en el lugar de la administración (7 %), diarrea (7 %), náuseas (4 %), vómitos (2 %), elevación de las enzimas hepáticas (2 %), dolor de cabeza (1 %), hipopotasemia (1 %) e insomnio (1 %).

Los trastornos gastrointestinales estaban principalmente asociados a la presentación oral de la lefamulina y dieron lugar a la interrupción del tratamiento en < 1 %

La reacción adversa grave más frecuentemente notificada es la fibrilación auricular (< 1 %).

Tabla de reacciones adversas

A partir de los datos agrupados de ensayos en fase 3 con las presentaciones intravenosas y orales, se han identificado las siguientes reacciones adversas con la lefamulina. Las reacciones adversas se clasifican según el sistema de clasificación de órganos y su frecuencia. Las categorías de frecuencia son: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$),

raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Frecuencia de las reacciones adversas según el sistema de clasificación de órganos a partir de ensayos clínicos

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones		Colitis por <i>Clostridium difficile</i> Candidiasis orofaríngea Infección por micosis vulvovaginal
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia Trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareos Somnolencia
Trastornos cardiacos	Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma	Fibrilación auricular Palpitaciones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Vómitos	Dolor abdominal, Dolor abdominal superior Estreñimiento Dispepsia Molestias epigástricas Gastritis Gastritis erosiva
Trastornos hepatobiliares	Aumento de la alanina aminotransferasa* Aumento de la aspartato aminotransferasa*	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre Aumento de la gamma-glutamil transferasa
Trastornos renales y urinarios		Retención urinaria
Exploraciones complementarias		Aumento de la creatinina fosfoquinasa

*En los ensayos en fase 3 (datos agrupados para las presentaciones intravenosas y orales), se produjeron valores posteriores al inicio de alanina aminotransferasa $> 3x$ y $> 5x$ LSN en el 5 % y el 2 % de los pacientes con Xenleta, en comparación con el 5 % y el 1 % de los pacientes con moxifloxacino. Se produjeron valores posteriores al inicio de aspartato-aminotransferasa $> 3x$ y $> 5x$ LSN en el 4 % y el 1 % de los pacientes con Xenleta, en comparación con el 2 % y el 1 % de los pacientes con moxifloxacino. Los afectados fueron asintomáticos con resultados de las analíticas clínicas reversibles que, por lo general, alcanzaron su nivel máximo en la primera semana de administración de Xenleta. Ningún paciente con Xenleta cumplió los criterios de la ley de Hy.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Las dosis únicas más elevadas de lefamulina administradas en ensayos clínicos fueron 750 mg por vía oral en pacientes sanos y no se asociaron con reacciones adversas graves. El intervalo QT puede aumentar con el incremento de la exposición a la lefamulina. El tratamiento de la sobredosis con lefamulina debe consistir en la observación y medidas de apoyo generales. La hemodiálisis no eliminará significativamente la lefamulina de la circulación sistémica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos de uso sistémico, pleuromutilinas, código ATC: J01XX12.

Mecanismo de acción

La lefamulina es un fármaco antibacteriano. Inhibe la síntesis proteica bacteriana interaccionando con los sitios A- y P- del centro de la peptidil transferasa (PTC) en la parte central del dominio V del ARNr 23S de la subunidad ribosómica 50S, lo que impide el posicionamiento correcto del ARNt.

Resistencia

La resistencia a la lefamulina en especies normalmente sensibles puede deberse a mecanismos que incluyen la protección o modificación específica del objetivo ribosómico mediante proteínas ABC-F tales como *vga* (A, B, E), Cfr metil transferasa, o mediante mutaciones de las proteínas ribosomales L3 y L4 o en el dominio V del ARNr de 23S.

En general, Cfr confiere resistencia cruzada a las oxazolidinonas, las lincosamidas, los fenicoles y las estreptograminas del grupo A. Las proteínas ABC-F pueden conferir resistencia cruzada a las lincosamidas y las estreptograminas del grupo A.

Los microorganismos resistentes a otros antibacterianos de la clase de las pleuromutilinas tienen por lo general, resistencia cruzada a la lefamulina.

La actividad de la lefamulina no se ve afectada por mecanismos que confieren resistencia a betalactámicos, macrólidos, quinolonas, tetraciclinas, inhibidores de la vía del folato, mupirocina y glucopéptidos.

Existe resistencia inherente a la lefamulina en *Enterobacterales* (p.ej., *Klebsiella pneumoniae*) y en aerobios gramnegativos no fermentadores (p.ej., *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*).

Actividad bacteriana en combinación con otros antibacterianos

En estudios *in vitro*, no se ha demostrado ningún tipo de antagonismo entre la lefamulina y amikacina, azitromicina, aztreonam, ceftriaxona, levofloxacino, linezolid, meropenem, penicilina, tigeciclina, trimetoprima/sulfametoxazol y vancomicina.

Criterios interpretativos de los análisis de sensibilidad

Los criterios interpretativos recomendados de los valores críticos de concentración inhibidora mínima (CIM) establecidos por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) son:

Microorganismo	Concentraciones inhibitoras mínimas (mg/l)	
	Sensible ($\leq S$)	Resistente ($>R$)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25

Relación FC/FD

La actividad antimicrobiana de la lefamulina contra *S. pneumoniae* y *S. aureus* se correlacionó mejor con la proporción del área bajo la curva concentración-tiempo del fármaco libre durante 24 horas hasta la concentración mínima inhibitoria (proporción ABC 24h/CMI).

Eficacia clínica frente a patógenos específicos

Se ha demostrado en estudios clínicos la eficacia frente a los patógenos sensibles a la lefamulina *in vitro* que figuran en cada una de las indicaciones siguientes:

Neumonía extrahospitalaria

- Bacterias grampositivas
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Staphylococcus aureus*
- Bacterias gramnegativas
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Legionella pneumophila*
- Otras bacterias:
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Chlamydia pneumoniae*

No se ha demostrado la eficacia clínica frente a los siguientes agentes patógenos que son pertinentes para las indicaciones aprobadas, aunque estudios *in vitro* indican que podrían ser sensibles a la lefamulina en ausencia de mecanismos de resistencia adquiridos:

- Bacterias gramnegativas
 - *Haemophilus parainfluenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los estudios realizados con Xenleta en uno o más subgrupos de población pediátrica para la neumonía extrahospitalaria (ver en la sección 4.2 información sobre el uso en la población pediátrica).

Información procedente de ensayos clínicos

En un análisis, realizado a posteriori y por subgrupos, de dos ensayos en fase 3 en pacientes con neumonía extrahospitalaria, los índices de curación clínica con una visita posterior al tratamiento en pacientes con cualquier cultivo positivo de esputo, sangre o una prueba positiva para antígenos urinarios positivos de *S. pneumoniae* fueron menores en los pacientes tratados con lefamulina que en los tratados con moxifloxacino. Cuando el tratamiento comenzó por vía intravenosa los índices de curación fueron de 28/36 [77,8%; (95% intervalos de confianza (CIs) 60,8% a 89,9%)] para la lefamulina, frente al 26/31 [83,9%; (95% CI 66,3% a 94,6%)] para la moxifloxacina. Cuando el tratamiento se inició por vía oral, los índices de curación fueron de 19/25 (76%; 95% CI 55,9% a 90,6%) frente a 30/32 (93,8%; 95% CI 79,2% to 99,2%), respectivamente.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de una presentación en comprimidos de 600 mg de liberación inmediata, la biodisponibilidad oral de la lefamulina fue de 25,8 %. La exposición el día 1 (ABC_{0-12 h}) fue equivalente a la exposición obtenida con 150 mg de lefamulina administrados por vía intravenosa.

La administración simultánea de un desayuno alto en grasas y calorías con una sola dosis oral de 600 mg de lefamulina (comprimido de liberación inmediata) provocó una ligera reducción de la biodisponibilidad absoluta (21,0 %).

Distribución

La lefamulina está unida a proteínas plasmáticas de forma alta o moderadamente (glucoproteína ácida alfa-1 > seroalbúmina humana) **en un rango del 88-97 %** a una concentración de 1 µg/ml, del 83-94 % a 3 µg/ml y del 73-86 % a 10 µg/ml (en función del ensayo), lo que demuestra una unión no lineal saturable entre 1 y 10 µg/ml. El volumen de distribución en el estado estacionario (V_{ee}) es de aproximadamente 2,5 l/kg. Se demostró la rápida distribución de la lefamulina en piel y tejidos blandos mediante microdiálisis y en fluido de revestimiento epitelial (FRE) mediante lavado broncoalveolar.

Biotransformación

En el plasma, entre el 24 y el 42 % de la lefamulina se metaboliza principalmente mediante reacciones de fase I del CYP3A, que dan lugar principalmente a metabolitos hidroxilados desprovistos de propiedades antibacterianas, en particular el metabolito principal BC-8041 (2 R hidroxil lefamulina). BC-8041 es el único metabolito en plasma que representó > 10 % (13,6 % 17,3 %) de todo el material relacionado con el fármaco tras la administración oral, mientras que ningún metabolito superó el 10 % (≤ 6,7 %) tras la administración intravenosa.

Eliminación

La eliminación fue multifásica y el $t_{1/2}$ terminal osciló entre 9 y 10 horas después de una única administración oral o intravenosa. En general, la lefamulina se eliminó principalmente a través de la vía no renal. Entre el 9,6 % y el -14,1 % de una dosis intravenosa de lefamulina se excreta como fármaco inalterado en la orina. El aclaramiento corporal total y el aclaramiento renal tras una perfusión intravenosa de 150 mg fueron aproximadamente 20 l/h y 1,6 l/h, respectivamente.

Poblaciones especiales

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de la lefamulina en función del sexo, el grupo étnico o el peso.

Pacientes de edad avanzada

En los pacientes con NEH hubo una tendencia al incremento de la exposición de la lefamulina con el aumento de la edad, con un incremento de alrededor del 50 % en el ABC₀₋₂₄ en el estado estacionario en los pacientes de edad ≥ 85 años en comparación con los pacientes de edad < 65 años.

Insuficiencia renal

Se llevó a cabo un estudio para comparar la farmacocinética de la lefamulina tras la administración intravenosa de 150 mg en 8 sujetos con insuficiencia renal grave y 7 sujetos de control sanos. Otros 8 sujetos que requerían hemodiálisis recibieron 150 mg de lefamulina por vía intravenosa inmediatamente antes de la diálisis (con diálisis) y en un día sin diálisis (sin diálisis). El ABC, la C_{máx} y el CL de la lefamulina y su metabolito principal fueron similares entre sujetos con insuficiencia renal grave y sujetos sanos, y en los sujetos sometidos a hemodiálisis, ya fuera con o sin diálisis. Lefamulina y su metabolito principal no fueron dializables. La insuficiencia renal no afecta a la eliminación de la lefamulina.

Insuficiencia hepática

Se llevó a cabo un estudio para comparar la farmacocinética de la lefamulina tras la administración intravenosa de 150 mg en 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), 8 sujetos con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) y 11 sujetos control sanos. No se observaron variaciones clínicamente significativas en el ABC total, la C_{máx} y el CL de la lefamulina y

su principal metabolito entre los sujetos con insuficiencia hepática moderada o grave y los sujetos control sanos. La insuficiencia hepática no afectó de forma significativa a la eliminación de la lefamulina. La unión a proteínas plasmáticas disminuía con el aumento de la insuficiencia.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de estudios preclínicos no indican riesgos especiales para el humano según los estudios convencionales de toxicidad con dosis repetidas y genotoxicidad.

En ratas no hubo efectos sobre la fertilidad masculina o femenina que se consideraran relacionados con la lefamulina. La lefamulina y sus metabolitos se excretan en la leche de ratas lactantes. Las concentraciones máximas de radiactividad en el plasma y la leche fueron 3,29 y 10,7 µg/g, respectivamente, tras una dosis única de 30 mg/kg de lefamulina radiomarcada. La lefamulina o sus metabolitos atravesaron la placenta en ratas preñadas. En el plasma de crías de ratas lactantes, se demostró la exposición a la lefamulina en solo 1 de 3 camadas de madres tratadas en cada uno de los grupos de dosis media y alta el día 4 postnatal. No se cuantificó el elemento de ensayo en el plasma de las crías el día postnatal 20.

Las reacciones adversas observadas en animales con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible repercusión en el uso clínico fueron las siguientes:

En el estudio de la lefamulina en el desarrollo embriofetal de ratas durante la organogénesis (GD 6-17) hubo 1, 0, 2 y 1 fetos malformados en los grupos control y de dosis baja, media y alta, respectivamente. Los hallazgos incluían malformaciones (fisura palatina, mandíbula inferior corta, malformaciones en vértebras y costillas y un quiste en la región del cuello) con dosis medias y altas, pero la relación con el tratamiento se considera dudosa. La reducción o ausencia total de osificación de diversos elementos esqueléticos en todos los grupos tratados puede indicar un retraso en el desarrollo relacionado con el tratamiento con todas las dosis evaluadas.

En el estudio de la lefamulina en el desarrollo embriofetal de conejo durante la organogénesis (GD 6-18), el bajo número de fetos vivos en el útero en los grupos tratados limitó la interpretación del estudio. Los hallazgos adicionales en el grupo con dosis alta fueron disminución del peso de los fetos y disminución o ausencia de osificación de elementos esqueléticos, que podrían ser indicativos de un retraso en el desarrollo.

En un estudio de desarrollo prenatal y postnatal en ratas, el índice de crías nacidas vivas se redujo (87,4 %) en el grupo de dosis alta. A falta de hallazgos relativos al mismo nivel de dosis en el estudio del desarrollo embriofetal de ratas, los mortinatos se consideraron un efecto de una fase tardía del embarazo o del parto.

La evidencia de anemia regenerativa dependiente de la dosis en ambas especies indica que la lefamulina era potencialmente hemolítica a concentraciones superiores a la concentración de la solución de perfusión que se utilizará clínicamente. Este efecto no era observable en una evaluación *in vitro* de compatibilidad sanguínea utilizando sangre humana a una concentración de 0,6 mg/ml.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Manitol (E421)
Povidona (K30)
Celulosa microcristalina (E460)
Croscarmelosa sódica (E468)
Talco (E553b)
Dióxido de silicio coloidal (E551)

Estearato de magnesio (E572)

Recubrimiento del comprimido

Polialcohol vinílico (parcialmente hidrolizado) (E1203)

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol/PEG

Talco (E553b)

Laca de aluminio carmín de índigo (E132)

Impresión en comprimidos

Goma laca (E904)

Óxido de hierro negro (E172)

Propilenglicol

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Un envase contiene: Blísteres de PVC/PE/CTFE/aluminio con 10 comprimidos recubiertos con película.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nabriva Therapeutics Ireland DAC

Alexandra House, Office 225/227

The Sweepstakes Ballsbridge

Dublín 4

D04 C7H2

Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1457/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 27 julio 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Concentrado de 150 mg de Xenleta y disolvente para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de concentrado contiene acetato de lefamulina equivalente a 150 mg de lefamulina en 15 ml de solución salina normal (cloruro de sodio al 0,9 %), para diluir hasta una concentración final de 0,6 mg/ml.

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene 1055 mg de sodio por dosis equivalente al 52,75 % de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado y disolvente para solución para perfusión

El concentrado es una solución incolora.

El disolvente es una solución incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Xenleta está indicado para el tratamiento de la neumonía extrahospitalaria (NEH) en adultos cuando no se considera apropiado utilizar antibacterianos recomendados habitualmente para el tratamiento inicial de la NEH o cuando estos han fallado (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Se deben tener en cuenta las directrices oficiales sobre el uso apropiado de los antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

En la Tabla 1 se indica la posología recomendada de Xenleta.

Los pacientes pueden recibir todo el tratamiento de lefamulina por vía oral en función de su estado clínico. Los pacientes que comienzan el tratamiento por vía intravenosa podrán pasar a comprimidos orales (ver el resumen de las características del producto para Xenleta 600 mg comprimidos) cuando esté clínicamente indicado.

Tabla 1: Dosificación de Xenleta

Dosificación	Duración del tratamiento
Lefamulina por vía intravenosa solo:	7 días

Dosificación	Duración del tratamiento
150 mg de Xenleta cada 12 horas en perfusión intravenosa durante 60 minutos	
Lefamulina intravenosa con opción de cambiar a lefamulina oral: 150 mg de Xenleta cada 12 horas en perfusión intravenosa durante 60 minutos con la opción de pasar a un comprimido de Xenleta de 600 mg por vía oral cada 12 horas	7 días de tratamiento total por vía intravenosa o una combinación de ambas vías, intravenosa y oral.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluidos los sometidos a hemodiálisis (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la lefamulina en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía intravenosa.

Xenleta se administra en perfusión intravenosa durante 60 minutos en un volumen de perfusión de 250 ml. No se debe sobrepasar la dosis de perfusión recomendada.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipersensibilidad a otros miembros de la clase de las pleuromutilinas.

La administración junto con inductores moderados o potentes del CYP3A (por ejemplo, efavirenz, fenitoína, rifampicina) (ver la sección 4.5).

La administración junto con sustratos del CYP3A (por ejemplo, antipsicóticos, eritromicina o antidepresivos tricíclicos) que prolongan el intervalo QT (ver la sección 4.5).

La administración junto con medicamentos que prolongan el intervalo QT como los antiarrítmicos de la clase IA (por ejemplo, quinidina, o procainamida) o de la clase III (por ejemplo, amiodarona o sotalol) (ver la sección 4.5).

Prolongación del intervalo QT conocida.

Alteraciones electrolíticas, especialmente hipopotasemia no corregida.

Bradycardia clínica relevante, insuficiencia cardíaca congestiva inestable o antecedentes de arritmias ventriculares sintomáticas.

La administración junto con sustratos del CYP2C8 sensibles (por ejemplo, repinaglinida) (ver la sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Prolongación del intervalo QTc y posibles situaciones clínicas relacionadas con la prolongación del intervalo QTc

Se han observado cambios en la electrofisiología cardíaca en estudios clínicos y preclínicos con lefamulina. En los ensayos clínicos en pacientes con neumonía extrahospitalaria, el cambio medio en QTcF desde el inicio hasta el día 3 o 4 fue de 11,4 milisegundos (ms). Se observaron aumentos de QTcF > 30 ms y > 60 ms en el 17,9 % y en el 1,7 % de los pacientes, respectivamente, que fueron más frecuentes tras la administración de lefamulina por vía intravenosa que por vía oral.

La magnitud de la prolongación del intervalo QT puede aumentar con el incremento de la concentración de lefamulina o el aumento de la velocidad de perfusión de la formulación intravenosa. Por lo tanto, no se debe sobrepasar la dosis recomendada ni la velocidad de perfusión.

La lefamulina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal que necesitan diálisis debido a que las alteraciones metabólicas asociadas a la insuficiencia renal pueden provocar una prolongación del intervalo QT.

La lefamulina se utilizará con precaución en pacientes con cirrosis leve, moderada o grave, ya que las alteraciones metabólicas asociadas a la insuficiencia hepática pueden provocar una prolongación del intervalo QT.

Diarrea asociada a *Clostridioides* (antes denominado *Clostridium*) *difficile*

Se ha notificado diarrea asociada a *C. difficile* (DACD) con lefamulina, que puede variar en cuanto a su gravedad de diarrea leve a colitis mortal. Se debe considerar la DACD en todos los pacientes que presenten diarrea durante o después de la administración de lefamulina (ver sección 4.8). Es necesaria una historia médica detallada, ya que se ha notificado la presencia de DACD en el plazo de dos meses desde la administración de medicamentos antibacterianos.

Si se sospecha o confirma DACD, puede ser necesario interrumpir el tratamiento en curso con medicamentos antibacterianos no dirigidos contra *C. difficile*. Deben considerarse las medidas de apoyo adecuadas junto con la administración de un tratamiento específico para *Clostridioides difficile*.

Microorganismos no sensibles

El uso prolongado puede provocar un crecimiento excesivo de microorganismos no sensibles que puede requerir la interrupción del tratamiento u otras medidas adecuadas.

Efectos en las transaminasas hepáticas

Se recomienda el seguimiento de las transaminasas hepáticas (ALT, AST) durante el tratamiento, especialmente en pacientes cuyas transaminasas son elevadas al inicio (ver sección 4.8).

Insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child Pugh) o grave (clase C de Child-Pugh) la unión de la lefamulina a proteínas es menor que en sujetos sanos o con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh). Solo se debe iniciar el tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave después de una cuidadosa evaluación de los riesgos y

beneficios debido a posibles reacciones adversas relacionadas con concentraciones más elevadas de lefamulina libre, incluida la prolongación del intervalo QTcF. Los pacientes deben ser objeto de un estrecho seguimiento durante el tratamiento.

Excipientes

Este medicamento contiene 1055 mg de sodio por dosis equivalente al 52,75 % de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Está contraindicada la administración de la lefamulina junto con otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT (ver sección 4.3).

Interacciones farmacocinéticas

Efectos de otros medicamentos sobre la lefamulina

Uso con inductores moderados y potentes del CYP3A/P-gp

Los medicamentos que son inductores moderados o potentes de la enzima CYP3A (por ejemplo, rifampicina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], carbamazepina, fenitoína, bosentán, efavirenz o primidona) podrían disminuir considerablemente la concentración plasmática de lefamulina y causar una disminución del efecto terapéutico de esta. La administración de estos medicamentos junto con lefamulina está contraindicada (ver la sección 4.3).

Potencial de la lefamulina para afectar a otros medicamentos

La administración de la lefamulina junto con sustratos del CYP2C8 como la repaglinida puede dar lugar a una mayor concentración plasmática de estos medicamentos. Está contraindicada la administración conjunta con sustratos sensibles del CYP2C8 (véase la sección 4.3 y la Tala 2).

En un estudio clínico de interacción farmacológica, no se observó ninguna interacción clínicamente relevante cuando se administró lefamulina simultáneamente con digoxina del sustrato de la gp-P. No se han realizado estudios clínicos de interacción entre medicamentos con lefamulina y sustratos de otros transportadores. Los estudios in vitro indicaron que lefamulina actúa como un inhibidor de los transportadores de OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OCT2 y MATE1. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administre lefamulina con sustratos sensibles de estos transportadores, especialmente para aquellos sustratos con una ventana terapéutica estrecha.

La tabla 2 resume los efectos sobre las concentraciones plasmáticas de la lefamulina y los medicamentos administrados conjuntamente expresados como razón de medias de mínimos cuadrados (intervalo de confianza del 90 %). La flecha indica la dirección de la variación de las exposiciones ($C_{m\acute{a}x}$ y ABC), donde ↑ indica un aumento superior al 25 %, ↓ indica una disminución de más del 25 %, e ↔ indica que no hay cambios (disminución o aumento igual o inferior al 25 %).

Tabla 2: Interacciones y dosis recomendadas de Xenleta intravenosa con otros medicamentos

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efecto sobre los niveles de medicamento	$C_{m\acute{a}x}$	ABC	Comentarios clínicos
ANTIDEPRESIVOS				
Fluvoxamina* 100 mg dos veces al día	No estudiado Esperado ↔ lefamulina			No se precisa un ajuste de la dosis de lefamulina intravenosa.

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efecto sobre los niveles de medicamento	C_{máx}	ABC	Comentarios clínicos
(Inhibición moderada del CYP3A)				
ANTIDIABÉTICOS				
Metformina dosis única de 1000 mg (Inhibición de MATE, OCT1, OCT2)	No estudiado			Se recomienda precaución. La administración junto con lefamulina puede dar lugar a mayores exposiciones a la metformina. Los pacientes deben ser monitorizados.
Repaglinida* Dosis única de 0,25 mg (Inhibición de CYP3A4, CYP2C8)	No estudiado Previsto ↑ repaglinida			La administración junto con lefamulina puede dar lugar a mayores exposiciones a la repaglinida y está contraindicada (ver sección 4.3).
ANTIFÚNGICOS				
Ketoconazol 200 mg dos veces al día (Inhibición potente del CYP3A4)	↑ Lefamulina	1,06 (0,96-1,16)	1,26 (1,14-1,41)	No hay ajuste de dosis para la lefamulina.
Fluconazol* 400 mg el día 1 + 200 mg una vez al día (Inhibición moderada del CYP3A)	No estudiado Esperado: lefamulina			Está contraindicada la administración conjunta de medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT (ver sección 4.3).
ANTIMICOBACTERIANOS				
Rifampicina 600 mg una vez al día (Inducción potente del CYP3A)	↓ Lefamulina	0,92 (0,87-0,97)	0,73 (0,70-0,76)	La administración conjunta de inductores potentes del CYP3A puede reducir el efecto terapéutico de la lefamulina y está contraindicada (ver la sección 4.3).
PRODUCTOS QUE CONTIENEN ETINILESTRADIOL				
Etinilestradiol * (EE) 35 µg una vez al día (Inhibición del CYP3A4)	No estudiado Número previsto ↔ EE			Utilizar con precaución. (ver sección 4.6).

Medicamento por área terapéutica/posible mecanismo de interacción	Efecto sobre los niveles de medicamento	C _{máx}	ABC	Comentarios clínicos
ANTIVIRALES CONTRA VIH				
Efavirenz * 600 mg una vez al día (Inducción moderada del CYP3A4)	No estudiado Esperado: ↓ Lefamulina			La administración conjunta de inductores moderados del CYP3A puede reducir el efecto terapéutico de la lefamulina y está contraindicada (ver la sección 4.3).
ANTAGONISTA DE RECEPTORES DE BENZODIACEPINA BZ1				
Zolpidem* Dosis única de 10 mg (Inhibición del CYP3A4)	No estudiado Esperado: — Zolpidem			No es necesario ajustar la dosis.
PRODUCTOS A BASE DE PLANTAS				
Hierba de San Juan (Inducción potente del CYP3A4)	No estudiado Esperado: ↓ Lefamulina			La administración conjunta de inductores potentes del CYP3A puede reducir el efecto terapéutico de la lefamulina y está contraindicada (ver la sección 4.3).
INHIBIDORES DE LA HMG-COA REDUCTASA				
Rosuvastatina Dosis única de 20 mg Atorvastatina, Lovastatina Provastatina (Inhibición de BCRP, OATP1)	No estudiado			Utilizar con precaución.
SEDANTES				
Midazolam Dosis única de 2 mg (Inhibición del CYP3A4)	Midazolam	1,03 (0,82-1,3)	1,17 (0,82-1,67)	No es necesario ajustar la dosis cuando se administra simultáneamente con lefamulina intravenosa.

*Basándose en estudios de interacción *in vitro*, se elaboró y utilizó para la predicción un modelo farmacocinético fisiológico.

#Consultar el RCP correspondiente.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Xenleta. Las mujeres que toman anticonceptivos orales deben utilizar además un método anticonceptivo de barrera.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de la lefamulina en mujeres embarazadas.

Los estudios con animales han mostrado una mayor incidencia de mortinatos (ver sección 5.3).

Los estudios en animales son insuficientes en lo que respecta al desarrollo embriofetal (ver sección 5.3).

No se recomienda Xenleta durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la lefamulina o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han demostrado la excreción de lefamulina/metabolitos en la leche (ver sección 5.3).

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes.

Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Xenleta.

Fertilidad

No se han estudiado los efectos de la lefamulina sobre la fertilidad en humanos.

La lefamulina no causó ninguna alteración de la fertilidad o del rendimiento reproductivo en ratas (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Xenleta sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente son reacciones en el lugar de la administración (7 %), diarrea (7 %), náuseas (4 %), vómitos (2 %), elevación de las enzimas hepáticas (2 %), dolor de cabeza (1 %), hipopotasemia (1 %) e insomnio (1 %).

Las reacciones del lugar de administración son aplicables a la administración intravenosa, lo que provoca la interrupción del tratamiento en <1 %. Los trastornos gastrointestinales estaban principalmente asociados a la presentación oral de la lefamulina y dieron lugar a la interrupción del tratamiento en < 1 %.

La reacción adversa grave más frecuentemente notificada es la fibrilación auricular (< 1 %).

Tabla de reacciones adversas

A partir de los datos agrupados de ensayos en fase 3 con las presentaciones intravenosas y orales, se han identificado las siguientes reacciones adversas con la lefamulina. Las reacciones adversas se clasifican según el sistema de clasificación de órganos y su frecuencia. Las categorías de frecuencia son: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Frecuencia de las reacciones adversas según el sistema de clasificación de órganos a partir de ensayos clínicos

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones		Colitis por <i>Clostridium difficile</i> Candidiasis orofaríngea Infección por micosis vulvovaginal
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia Trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareos Somnolencia
Trastornos cardiacos	Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma	Fibrilación auricular Palpitaciones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Vómitos	Dolor abdominal, Dolor abdominal superior Estreñimiento Dispepsia Molestias epigástricas Gastritis Gastritis erosiva
Trastornos hepatobiliares	Aumento de la alanina aminotransferasa* Aumento de la aspartato aminotransferasa*	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre Aumento de la gamma-glutamyl transferasa
Trastornos renales y urinarios		Retención urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el lugar de perfusión Flebitis en el lugar de perfusión Eritema en el lugar de perfusión	Hematoma en el lugar de perfusión Frío en el lugar de perfusión
Exploraciones complementarias		Aumento de la creatinina fosfoquinasa

*En los ensayos en fase 3 (datos agrupados para las presentaciones intravenosas y orales), se produjeron valores posteriores al inicio de alanina aminotransferasa > 3x y > 5x LSN en el 5 % y el 2 % de los pacientes con Xenleta, en comparación con el 5 % y el 1 % de los pacientes con moxifloxacino. Se produjeron valores posteriores al inicio de aspartato-aminotransferasa > 3x y > 5x LSN en el 4 % y el 1 % de los pacientes con Xenleta, en comparación con el 2 % y el 1 % de los pacientes con moxifloxacino. Los afectados fueron asintomáticos con resultados de las analíticas clínicas reversibles que, por lo general, alcanzaron su nivel máximo en la primera semana de administración de Xenleta. Ningún paciente con Xenleta cumplió los criterios de la ley de Hy.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Las dosis únicas más elevadas de lefamulina administradas en ensayos clínicos fueron 400 mg por vía intravenosa en pacientes sanos y no se asociaron con reacciones adversas graves. El intervalo QT puede aumentar con el incremento de la exposición a la lefamulina. El tratamiento de la sobredosis con lefamulina debe consistir en la observación y medidas de apoyo generales. La hemodiálisis no eliminará significativamente la lefamulina de la circulación sistémica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos para uso sistémico, pleuromutilinas, código ATC: J01XX12

Mecanismo de acción

La lefamulina es un fármaco antibacteriano. Inhibe la síntesis proteica bacteriana interaccionando con los sitios A- y P- del centro de la peptidil transferasa (PTC) en la parte central del dominio V del ARNr 23S de la subunidad ribosómica 50S, lo que impide el posicionamiento correcto del ARNt.

Resistencia

La resistencia a la lefamulina en especies normalmente sensibles puede deberse a mecanismos que incluyen la protección o modificación específica del objetivo ribosómico mediante proteínas ABC-F tales como *vga* (A, B, E), Cfr metil transferasa, o mediante mutaciones de las proteínas ribosomales L3 y L4 o en el dominio V del ARNr de 23S.

En general, Cfr confiere resistencia cruzada a las oxazolidinonas, las lincosamidas, los fenicoles y las estreptograminas del grupo A. Las proteínas ABC-F pueden conferir resistencia cruzada a las lincosamidas y las estreptograminas del grupo A.

Los microorganismos resistentes a otros antibacterianos de la clase de las pleuromutilinas tienen por lo general, resistencia cruzada a la lefamulina.

La actividad de la lefamulina no se ve afectada por mecanismos que confieren resistencia a betalactámicos, macrólidos, quinolonas, tetraciclinas, inhibidores de la vía del folato, mupirocina y glucopéptidos.

Existe resistencia inherente a la lefamulina en Enterobacterales (p. ej., *Klebsiella pneumoniae*) y en aerobios gramnegativos no fermentadores (p. ej., *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*).

Actividad bacteriana en combinación con otros antibacterianos

En estudios *in vitro* no se ha demostrado ningún tipo de antagonismo entre la lefamulina y amikacina, azitromicina, aztreonam, ceftriaxona, levofloxacino, linezolid, meropenem, penicilina, tigeciclina, trimetoprima/sulfametoxazol y vancomicina.

Criterios interpretativos de los análisis de sensibilidad

Los criterios interpretativos recomendados de los valores críticos de concentración inhibidora mínima (CIM) establecidos por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) son:

Microorganismo	Concentraciones inhibitoras mínimas (mg/l)	
	Sensible (\leq S)	Resistente ($>$ R)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5

<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25
------------------------------	------	------

Relación FC/FD

La actividad antimicrobiana de la lefamulina contra *S. pneumoniae* y *S. aureus* se correlacionó mejor con la proporción del área bajo la curva concentración-tiempo del fármaco libre durante 24 horas hasta la concentración mínima inhibitoria (proporción ABC 24h/CMI).

Eficacia clínica frente a patógenos específicos

Se ha demostrado en estudios clínicos la eficacia frente a los patógenos sensibles a la lefamulina *in vitro* que figuran en cada una de las indicaciones siguientes:

Neumonía extrahospitalaria

- Bacterias grampositivas
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Staphylococcus aureus*
- Bacterias gramnegativas
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Legionella pneumophila*
- Otras bacterias:
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Chlamydia pneumoniae*

No se ha demostrado la eficacia clínica frente a los siguientes agentes patógenos que son pertinentes para las indicaciones aprobadas, aunque estudios *in vitro* indican que podrían ser sensibles a la lefamulina en ausencia de mecanismos de resistencia adquiridos:

- Bacterias gramnegativas
 - *Haemophilus parainfluenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los estudios realizados con Xenleta en uno o más subgrupos de población pediátrica para la neumonía extrahospitalaria (ver en la sección 4.2 información sobre el uso en la población pediátrica).

Información procedente de ensayos clínicos

En un análisis, realizado a posteriori y por subgrupos, de dos ensayos en fase 3 en pacientes con neumonía extrahospitalaria, las tasas de curación clínica con una visita posterior al tratamiento en pacientes con cualquier cultivo positivo de esputo, sangre o una prueba positiva para antígenos urinarios positivos de *S. pneumoniae* fueron menores en los pacientes tratados con lefamulina que en los tratados con moxifloxacino. Cuando el tratamiento comenzó por vía intravenosa los índices de curación fueron de 28/36 [77,8%; (95% intervalos de confianza (CIs) 60,8% a 89,9%)] para la lefamulina, frente al 26/31 [83,9%; (95% CI 66,3% a 94,6%)] para la moxifloxacina. Cuando el tratamiento se inició por vía oral, los índices de curación fueron de 19/25 (76%; 95% CI 55,9% a 90,6%) frente a 30/32 (93,8%; 95% CI 79,2% to 99,2%), respectivamente.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

No procede.

Distribución

La lefamulina está alta o moderadamente unida a proteínas plasmáticas (glucoproteína ácida alfa-1 > seroalbúmina humana) en un rango del 88-97 % a una concentración de 1 µg/ml, del 83-94 % a 3 µg/ml y del 73-86 % a 10 µg/ml (en función del ensayo), lo que demuestra una unión no lineal saturable. El volumen de distribución en el estado estacionario (V_{ee}) es de aproximadamente 2,5 l/kg. Se demostró la rápida distribución de la lefamulina en piel y tejidos blandos mediante microdiálisis y en fluido de revestimiento epitelial (FRE) mediante lavado broncoalveolar.

Biotransformación

En el plasma, entre el 24 y el 42 % de la lefamulina se metaboliza principalmente mediante reacciones de fase I del CYP3A, que dan lugar principalmente a metabolitos hidroxilados desprovistos de propiedades antibacterianas, en particular el metabolito principal BC-8041 (2 R hidroxil lefamulina). BC-8041 es el único metabolito en plasma que representó > 10 % (13,6 % 17,3 %) de todo el material relacionado con el fármaco tras la administración oral, mientras que ningún metabolito superó el 10 % (≤ 6,7 %) tras la administración intravenosa.

Eliminación

La eliminación fue multifásica y el $t_{1/2}$ terminal osciló entre 9 y 10 horas después de una única administración oral o intravenosa. En general, la lefamulina se eliminó principalmente a través de la vía no renal. Entre el 9,6 % y el -14,1 % de una dosis intravenosa de lefamulina se excreta como fármaco inalterado en la orina. El aclaramiento corporal total y el aclaramiento renal tras una perfusión intravenosa de 150 mg fueron aproximadamente 20 l/h y 1,6 l/h, respectivamente.

Poblaciones especiales

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de la lefamulina en función del sexo, el grupo étnico o el peso.

Pacientes de edad avanzada

En los pacientes con NEH hubo una tendencia al incremento de la exposición de la lefamulina con el aumento de la edad, con un incremento de alrededor del 50 % en el ABC₀₋₂₄ en el estado estacionario en los pacientes de edad ≥ 85 años en comparación con los pacientes de edad < 65 años.

Insuficiencia renal

Se llevó a cabo un estudio para comparar la farmacocinética de la lefamulina tras la administración intravenosa de 150 mg en 8 sujetos con insuficiencia renal grave y 7 sujetos de control sanos. Otros 8 sujetos que requerían hemodiálisis recibieron 150 mg de lefamulina por vía intravenosa inmediatamente antes de la diálisis (con diálisis) y en un día sin diálisis (sin diálisis). El ABC, la C_{máx} y el CL de la lefamulina y su metabolito principal fueron similares entre sujetos con insuficiencia renal grave y sujetos sanos, y en los sujetos sometidos a hemodiálisis, ya fuera con o sin diálisis. Lefamulina y su metabolito principal no fueron dializables. La insuficiencia renal no afecta a la eliminación de la lefamulina.

Insuficiencia hepática

Se llevó a cabo un estudio para comparar la farmacocinética de la lefamulina tras la administración intravenosa de 150 mg en 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh), 8 sujetos con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) y 11 sujetos control sanos. No se observaron variaciones clínicamente significativas en el ABC total, la C_{máx} y el CL de la lefamulina y su principal metabolito entre los sujetos con insuficiencia hepática moderada o grave y los sujetos control sanos. La insuficiencia hepática no afectó de forma significativa a la eliminación de la lefamulina. La unión a proteínas plasmáticas disminuía con el aumento de la insuficiencia.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de estudios preclínicos no indican riesgos especiales para el humano según los estudios convencionales de toxicidad con dosis repetidas y genotoxicidad.

En ratas no hubo efectos sobre la fertilidad masculina o femenina que se consideraran relacionados con la lefamulina. La lefamulina y sus metabolitos se excretan en la leche de ratas lactantes. Las concentraciones máximas de radiactividad en el plasma y la leche fueron 3,29 y 10,7 µg/g, respectivamente, tras una dosis única de 30 mg/kg de lefamulina radiomarcada. La lefamulina o sus metabolitos atravesaron la placenta en ratas preñadas. En el plasma de crías de ratas lactantes, se demostró la exposición a la lefamulina en solo 1 de 3 camadas de madres tratadas en cada uno de los grupos de dosis media y alta el día 4 postnatal. No se cuantificó el elemento de ensayo en el plasma de las crías el día postnatal 20.

Las reacciones adversas observadas en animales con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible repercusión en el uso clínico fueron las siguientes:

En el estudio de la lefamulina en el desarrollo embriofetal de ratas durante la organogénesis (GD 6-17) hubo 1, 0, 2 y 1 fetos malformados en los grupos control y de dosis baja, media y alta, respectivamente. Los hallazgos incluían malformaciones (fisura palatina, mandíbula inferior corta, malformaciones en vértebras y costillas y un quiste en la región del cuello) con dosis medias y altas, pero la relación con el tratamiento se considera dudosa. La reducción o ausencia total de osificación de diversos elementos esqueléticos en todos los grupos tratados puede indicar un retraso en el desarrollo relacionado con el tratamiento con todas las dosis evaluadas.

En el estudio de la lefamulina en el desarrollo embriofetal de conejo durante la organogénesis (GD 6-18), el bajo número de fetos vivos en el útero en los grupos tratados limitó la interpretación del estudio. Los hallazgos adicionales en el grupo con dosis alta fueron disminución del peso de los fetos y disminución o ausencia de osificación de elementos esqueléticos, que podrían ser indicativos de un retraso en el desarrollo.

En un estudio de desarrollo prenatal y postnatal en ratas, el índice de crías nacidas vivas se redujo (87,4 %) en el grupo de dosis alta. A falta de hallazgos relativos al mismo nivel de dosis en el estudio del desarrollo embriofetal de ratas, los mortinatos se consideraron un efecto de una fase tardía del embarazo o del parto.

La evidencia de anemia regenerativa dependiente de la dosis en ambas especies indica que la lefamulina era potencialmente hemolítica a concentraciones diez veces superiores a la concentración de la solución de perfusión que se utilizará clínicamente. Este efecto no era observable en una evaluación *in vitro* de compatibilidad sanguínea utilizando sangre humana a una concentración de 0,6 mg/ml.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Concentrado

Cloruro de sodio
Agua para preparaciones inyectables

Disolvente

Ácido cítrico (E330)
Citrato de sodio (E331)

Cloruro de sodio
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

4 años.

Tras la dilución:

Se ha demostrado que la solución diluida presenta estabilidad química y física durante 24 horas a temperatura ambiente y 48 horas entre 2 °C y 8°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar de inmediato. Si no se utiliza de inmediato, el usuario será responsable de los periodos de tiempo y condiciones de conservación durante el uso que, normalmente, no deberían exceder las 24 horas a entre 2 °C y 8 °C, salvo que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Concentrado

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Disolvente

Conservar por debajo de 25 °C. No congelar.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver la sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Un envase contiene:

2 viales de vidrio de tipo I, cerrados con un tapón (goma de clorobutilo) y sellados con tapón a presión, con 15 ml de concentrado.

2 bolsas de perfusión de polipropileno (PP), con 250 ml de disolvente.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Precauciones generales

Cada vial y cada bolsa de perfusión son válidos para un solo uso.

Deben utilizarse técnicas asépticas estándar para la preparación de soluciones y la administración.

Instrucciones para dilución y perfusión

El concentrado de Xenleta debe mezclarse en la bolsa de disolvente que contiene 250 ml de solución salina con tampón citrato 10 mM y administrada mediante perfusión.

1. Extraer en condiciones asépticas 15 ml de Xenleta del vial de concentrado.
2. Transferir el concentrado a la bolsa de disolvente que contiene 250 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9% con tampón citrato 10 mM inyectable.
3. Desechar todo el contenido no utilizado del vial de concentrado. El vial de concentrado y la bolsa de solución de disolvente son de un solo uso.

4. La solución diluida debe ser transparente e incolora. Los medicamentos por vía parenteral se deben inspeccionar visualmente antes de su administración para detectar la presencia de partículas y cambios de color, siempre que la solución y el recipiente lo permitan.
5. Administrar en perfusión intravenosa durante un período de 60 minutos mediante perfusión directa o a través de un equipo de perfusión intravenosa en Y que pueda estar ya en funcionamiento. Evitar una perfusión intravenosa rápida o en bolo.
6. Administrar solo en perfusión intravenosa.

No se ha demostrado la compatibilidad de Xenleta reconstituido con medicamentos intravenosos, aditivos o sustancias distintas del cloruro de sodio al 0,9 % con tampón citrato 10mM en perfusión intravenosa o cloruro de sodio al 0,9 % en perfusión intravenosa. Si se utiliza una vía intravenosa común para administrar otros medicamentos además de Xenleta, la vía debe aclararse antes y después de la administración de Xenleta administrando cloruro de sodio al 0,9 % en perfusión intravenosa.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1457/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 27 julio 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Nabriva Therapeutics Ireland DAC
Alexandra House, Office 225/227
The Sweepstakes,
Ballsbridge
Dublín 4
D04 C7H2
Ireland Tel.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSS)**

Los requisitos para la presentación de los (IPSS) para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quáter, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES RESPECTO A UN USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xenleta 600 mg comprimidos recubiertos con película
lefamulina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene acetato de lefamulina equivalente a 600 mg de lefamulina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 comprimidos recubiertos con película

5. MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Lea el prospecto antes de usar.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nabriva Therapeutics Ireland DAC
Alexandra House, Office 225/227
The Sweepstakes, Ballsbridge
Dublín 4, D04 C7H2
Ireland Tel.

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1457/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Xenleta

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

LÁMINA DE BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xenleta 600 mg comprimidos recubiertos con película
lefamulina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nabriva Therapeutics

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Concentrado de 150 mg de Xenleta y disolvente para solución para perfusión
lefamulina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de concentrado contiene acetato de lefamulina equivalente a 150 mg de lefamulina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Concentrado:
Cloruro de sodio
Agua para preparaciones inyectables

Bolsa de disolvente:
Cloruro de sodio
Citrato de sodio
Ácido cítrico
Agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado y disolvente para solución para perfusión
2 viales de concentrado de lefamulina
2 bolsas de disolvente

5. MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Lea el prospecto antes de usar.
Administración intravenosa tras su dilución.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nabriva Therapeutics Ireland DAC
Alexandra House, Office 225/227
The Sweepstakes, Ballsbridge
Dublín 4, D04 C7H2
Ireland Tel.

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1457/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJAS DE VIALES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xenleta 150 mg concentrado para solución para perfusión
lefamulina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de contiene acetato de lefamulina equivalente a 150 mg de lefamulina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro de sodio
Agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

2 viales

5. MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Lea el prospecto antes de usar.
Administración intravenosa tras su dilución.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nabriva Therapeutics Ireland DAC
Alexandra House, Ballsbridge
D04 C7H2, Dublín, Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1457/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

IV disolventes para dilución

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Disolvente para Xenleta
Concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE LAS SUSTANCIAS ACTIVAS

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro de sodio, citrato de sodio y ácido cítrico en agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
2 bolsas de 250 ml

5. MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Lea el prospecto antes de usar.
Para uso intravenoso.
De un solo uso

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura inferior a 25°C.
No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nabriva Therapeutics Ireland DAC
Alexandra House, Office 225/227
The Sweepstakes, Ballsbridge
Dublín 4, D04 C7H2
Ireland Tel.

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1457/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

VIAL DE CONCENTRADO (15 ml)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xenleta 150 mg concentrado para solución para perfusión
lefamulina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de contiene acetato de lefamulina equivalente a 150 mg de lefamulina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado estéril
250 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Administración intravenosa tras su dilución.
De un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nabriva Therapeutics Ireland DAC
Alexandra House, Ballsbridge
D04 C7H2, Dublín, Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1457/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Etiqueta para la bolsa de perfusión con disolvente

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Disolvente para Xenleta
IV

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cada bolsa contiene: cloruro de sodio, citrato de sodio y ácido cítrico en agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Disolvente para solución para perfusión
250 ml

5. MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Lea el prospecto antes de usar.
Para uso intravenoso.
De un solo uso

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura inferior a 25°C.
No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nabriva Therapeutics Ireland DAC
Alexandra House, Ballsbridge
D04 C7H2, Dublín, Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1457/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Xenleta 600 mg comprimidos recubiertos con película lefamulina

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Xenleta y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Xenleta
3. Cómo tomar Xenleta
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Xenleta
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Xenleta y para qué se utiliza

Xenleta es un antibiótico que contiene el principio activo lefamulina. Pertenece a un grupo de medicamentos llamados «pleuromutilinas».

La lefamulina actúa matando determinadas bacterias causantes de infecciones.

Xenleta se usa para tratar a adultos que padecen infecciones bacterianas en el pulmón, también conocidas como neumonía, cuando no se consideren adecuados otros tratamientos para la neumonía.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Xenleta

No tome Xenleta

- Si es **alérgico a la lefamulina** o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- Si es **alérgico a otros medicamentos** de la clase de las pleuromutilinas
- Si está **tomando ciertos medicamentos** que podrían interactuar con Xenleta. Esto se debe a que algunos medicamentos pueden impedir que Xenleta actúe o provocar efectos adversos si se administran con Xenleta. Consulte a continuación los ejemplos de **otros medicamentos y de Xenleta**.
- Si está **tomando medicamentos** que pueden provocar cambios en la actividad eléctrica del corazón con un ECG (ver a continuación **otros medicamentos y Xenleta**). Esto se debe a que la lefamulina puede causar una condición denominada «prolongación del intervalo QT», es decir, una actividad eléctrica anormal que afecta al ritmo cardíaco.
- Si tiene un **desequilibrio de sales** en sangre (especialmente concentración baja de potasio o de magnesio en la sangre)
- Si tiene o ha tenido un **ritmo cardíaco irregular o un hallazgo anormal del ECG llamado prolongación del intervalo QT**

- Si tiene un **latido cardíaco muy lento** (bradicardia)
- Si el **corazón no funciona suficientemente bien** (insuficiencia cardíaca)

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de que le administren Xenleta

- Si padece **insuficiencia renal** y necesita diálisis.
- Si padece cirrosis (**una enfermedad hepática grave**).

Si alguna de las situaciones anteriores es aplicable a su caso (o si tiene alguna duda), consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Xenleta.

Si presenta diarrea grave durante o después del tratamiento con Xenleta en comprimidos, consulte a su médico porque puede necesitar interrumpir el medicamento o tomar otro medicamento para tratar la diarrea. Los antibióticos pueden provocar un crecimiento excesivo de determinadas bacterias intestinales que pueden dañar el intestino y causar diarrea grave.

Si la piel se pone amarilla (ictericia) o el blanco de los ojos se vuelve amarillo (ictericia escleral), consulte a su médico porque puede que tenga que dejar de tomar Xenleta u otros medicamentos.

Otras infecciones

Existe una pequeña probabilidad de que contraiga una infección diferente causada por otras bacterias durante el tratamiento con Xenleta o después del mismo. Su médico le vigilará estrechamente en busca de cualquier nueva infección y le administrará otro tratamiento en caso necesario.

Niños y adolescentes

El uso de Xenleta **no está recomendado** en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de Xenleta con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, ya que algunos medicamentos podrían afectar o verse afectados por Xenleta. Las siguientes listas ofrecen solo algunos ejemplos de medicamentos que deben evitarse mientras se toma lefamulina o con los que deben extremar las precauciones. Su médico le aconsejará si lefamulina es adecuada para usted.

No debe tomar ninguno de los siguientes medicamentos con lefamulina:

- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona (medicamentos para tratar la epilepsia);
- efavirenz, ritonavir- (para el VIH)
- Hierba de San Juan, un remedio a base de plantas para la depresión o el estado de ánimo.
- bosentan diltiazem, amiodarona, sotalol, quinidina, procainamida (para la angina de pecho, hipertensión arterial o trastornos del ritmo cardíaco)
- rifampicina, claritromicina, eritromicina (para infecciones bacterianas)
- fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol (para las infecciones por hongos)
- ketoconazol (para la enfermedad de Cushing)
- repaglinida (para la diabetes)
- nefazodona, amitriptilina o pimizoda (para la depresión u otras enfermedades mentales)

Su médico puede necesitar ajustar la dosis de algunos medicamentos mientras está tomando lefamulina. Entre estos medicamentos se pueden citar:

- alprazolam, midazolam, triazolam or other drugs called benzodiazepines (for anxiety)
- alfentanilo (un opioide para el dolor)
- vardenafilo, para la disfunción eréctil en los hombres
- ibrutinib, para determinados tipos de cáncer
- lovastatina o simvastatina para reducir los niveles de colesterol
- metformina (para la diabetes)
- zolpidem (para el insomnio)
- etinil estradiol (utilizado en las pastillas para el control de las píldoras)

- verapamilo (para la hipertensión)

Toma de Xenleta con alimentos y bebidas

Xenleta debe tomarse con el estómago vacío, al menos una hora antes o dos horas después de una comida. Esto se debe a que los alimentos y algunas bebidas pueden afectar a la acción de los medicamentos.

No debe comer pomelo ni beber zumo de pomelo durante el tratamiento con Xenleta, ya que podría interaccionar con Xenleta y aumentar sus efectos adversos.

Embarazo y lactancia

No tome Xenleta, si está embarazada o en período de lactancia. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Xenleta no afecta a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Xenleta contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23mg) por comprimido, es decir, es esencialmente «exento de sodio».

3. Cómo tomar Xenleta

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es un comprimido de 600 mg de Xenleta cada 12 horas durante 5 días. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.

También pueden tomarse los comprimidos de Xenleta tras el inicio del tratamiento con Xenleta perfusión por goteo intravenoso. El número de días que tenga que tomar los comprimidos de Xenleta dependerá del número de días que tenga tratamiento mediante goteo.

El médico o enfermero le dirá durante cuánto tiempo debe tomar Xenleta. Es importante que complete el ciclo de tratamiento.

Si toma más Xenleta del que debe

Si toma accidentalmente un número excesivo de comprimidos, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar Xenleta

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Continúe con su ciclo de tratamiento a partir de la siguiente dosis prevista.

Si interrumpe el tratamiento con Xenleta

Tome el tratamiento completo de comprimidos que le recete el médico, aunque empiece a sentirse mejor antes de haberlo terminado. Si deja de tomar los comprimidos demasiado pronto, la infección puede volver o su afección puede empeorar.

Algunas bacterias pueden permanecer y volverse resistentes a los antibióticos si no se completa el tratamiento o si no se toman los comprimidos en el momento correcto. Esto puede dar lugar a que la infección vuelva o a que el antibiótico no funcione si la infección vuelve.

Si aparece un efecto secundario que le preocupe, dígaselo inmediatamente al médico antes de tomar la siguiente dosis.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Baja concentración de potasio en sangre (hipopotasemia), que puede causar debilidad muscular, calambres musculares o un ritmo cardíaco anormal.
- Dificultad para dormir (insomnio)
- Dolor de cabeza
- Alteración del ritmo cardíaco (observada en el ECG, con el que se supervisa la actividad eléctrica del corazón)
- Diarrea
- Náuseas o vómitos
- Aumento en sangre de determinadas enzimas hepáticas (transaminasas)

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Inflamación del intestino que provoca diarrea (colitis), debida a la infección por un tipo de bacteria llamada *Clostridioides difficile* (anteriormente denominada *Clostridium difficile*).
- Infección por hongos (levaduras) de la garganta y la boca (candidiasis o infección por *Candida*)
- Infección por hongos (levaduras) de la vagina y la vulva (candidiasis o infección por *Candida*)
- Disminución de glóbulos rojos (anemia), que puede provocar palidez de la piel y causar debilidad o dificultad respiratoria
- Disminución de las plaquetas (células sanguíneas que contribuyen a la coagulación de la sangre), lo que aumenta el riesgo de hemorragias o de hematomas
- Ansiedad
- Mareo
- Cansancio o somnolencia
- Ritmo cardíaco irregular o palpitaciones
- Dolor en la parte posterior de la nariz y la garganta
- Dolor de tripa, dolor en el abdomen o alrededor de la tripa
- Estreñimiento
- Indigestión, acidez de estómago (ardor de estómago) o inflamación de la mucosa gástrica (gastritis)
- Aumento de enzimas hepáticas en la sangre (gamma-glutamyl transferasa y fosfatasa alcalina)
- Aumento de una enzima muscular en la sangre (creatina quinasa)
- Dificultad para orinar o para vaciar completamente la vejiga (retención urinaria)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicar efectos adversos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Xenleta

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el blíster. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Contenido de Xenleta

- El principio activo es lefamulina. Cada comprimido contiene acetato de lefamulina, equivalente a 600 mg de lefamulina.
- Los demás ingredientes son dióxido de silicio coloidal (E551), croscarmelosa sódica (E468), estearato de magnesio (E572), manitol (E421), celulosa microcristalina (E460), povidona K30 y talco (E553b).
- Película de recubrimiento: óxido de hierro negro (E172), laca carmín de índigo (E132), macrogol, alcohol polivinílico (E1203), propilenglicol, goma laca (E904), talco, dióxido de titanio (E171).

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Xenleta 600 mg son azules, ovalados, con «LEF 600» impreso en negro en una cara.

Los comprimidos recubiertos con película de Xenleta se presentan en blísteres de 10 comprimidos.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Nabriva Therapeutics Ireland DAC
Alexandra House, Office 225/227
The Sweepstakes,
Ballsbridge
Dublín 4
D04 C7H2
República de Irlanda

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu> <http://www.ema.europa.eu>.

Prospecto: Información para el paciente

Concentrado de 150 mg de Xenleta y disolvente para solución para perfusión lefamulina

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que se le administre este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Xenleta y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Xenleta
3. Cómo se le administrará Xenleta
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Xenleta
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Xenleta y para qué se utiliza

Xenleta es un antibiótico que contiene el principio activo lefamulina. Pertenece a un grupo de medicamentos llamados «pleuromutilinas».

La lefamulina actúa matando determinadas bacterias causantes de infecciones.

Xenleta se usa para tratar a adultos que padecen infecciones bacterianas pulmonares, también conocidas como neumonía, cuando no se consideren adecuados otros tratamientos para la neumonía.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Xenleta

No debe recibir Xenleta

- si es **alérgico a la lefamulina** o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si es **alérgico a otros medicamentos** de la clase de las pleuromutilinas
- Si está **tomando ciertos medicamentos** que podrían interactuar con Xenleta. Esto se debe a que algunos medicamentos pueden impedir que Xenleta actúe o provocar efectos adversos si se administran con Xenleta. Consulte a continuación los ejemplos de **otros medicamentos y de Xenleta**.
- Si va a **tomar medicamentos** que puedan causar cambios en la actividad eléctrica del corazón con un ECG (ver a continuación **otros medicamentos y Xenleta**). Esto se debe a que la lefamulina puede causar una condición denominada «prolongación del intervalo QT», es decir, una actividad eléctrica anormal que afecta al ritmo cardíaco.
- Si tiene un **desequilibrio de sales** en sangre (especialmente concentración baja de potasio o de magnesio en la sangre)
- Si tiene o ha tenido **ritmo cardíaco irregular o un resultado anormal de ecocardiograma denominado prolongación QT**

- Si tiene un **latido cardiaco muy lento** (bradicardia)
- Si el **corazón no funciona suficientemente bien** (insuficiencia cardíaca)

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a recibir Xenleta

- Si padece **insuficiencia renal** y necesita diálisis.
- Si padece cirrosis (**una enfermedad hepática grave**)

Si alguna de las situaciones anteriores es aplicable a su caso o si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico antes de recibir Xenleta.

Si presenta diarrea grave durante o después de recibir Xenleta, informe a su médico inmediatamente, ya que puede ser necesario interrumpir el tratamiento. Los antibióticos pueden provocar un crecimiento excesivo de determinadas bacterias intestinales que pueden dañar el intestino y causar diarrea grave.

Si la piel se pone amarilla (ictericia) o el blanco de los ojos se vuelve amarillo (ictericia escleral), consulte a su médico porque puede que tenga que dejar de tomar Xenleta u otros medicamentos.

Otras infecciones

Existe una pequeña probabilidad de que contraiga una infección diferente causada por otras bacterias durante el tratamiento con Xenleta o después del mismo. Su médico le vigilará estrechamente en busca de cualquier nueva infección y le administrará otro tratamiento en caso necesario.

Niños y adolescentes

El uso de Xenleta **no está recomendado** en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de Xenleta con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, ya que algunos de estos podrían afectar o verse afectados por Xenleta. La lista que figura a continuación proporciona solo algunos ejemplos de medicamentos que deberán evitarse mientras se toma lefamulina o para los que se requiere precaución. Su médico le aconsejará si lefamulina es adecuada para usted.

No debe tomar ninguno de los siguientes medicamentos que contienen lefamulina:

- carbamazepina, fenitoína, primidona (medicamentos para tratar la epilepsia);
- efavirenz (para el VIH)
- Hierba de San Juan, un remedio a base de plantas para la depresión o el estado de ánimo
- bosentan, diltiazem, amiodarona, sotalol, quinidina, procainamida (para la angina de pecho, hipertensión o trastornos del ritmo cardíaco)
- rifampicina, claritromicina, eritromicina (para infecciones bacterianas)
- fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol (para las infecciones por hongos)
- ketoconazol (para la enfermedad de Cushing)
- repaglinida (para la diabetes)
- nefazodona, amitriptilina o pimozida (para la depresión u otras enfermedades mentales)

Su médico puede necesitar ajustar la dosis de algunos medicamentos mientras está tomando lefamulina. Entre estos medicamentos se pueden citar:

- * lovastatina o simvastatina para reducir los niveles de colesterol
- * metformina (para la diabetes)
- * etinil estradiol (utilizado en las pastillas para el control de las píldoras)

Embarazo, lactancia

No le deben administrar Xenleta si está embarazada o en período de lactancia. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o enfermero antes de que le administren este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Xenleta no afecta a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Xenleta contiene sodio

Este medicamento contiene 1055 mg de sodio (principal componente de la sal común/de mesa) en cada unidad de dosis. Esto equivale al 53% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

3. Cómo se le administrará Xenleta

Su médico o enfermero le administrará Xenleta.

La dosis recomendada para adultos es de 150 mg cada 12 horas. Se le administrará mediante goteo directamente en una vena (por vía intravenosa) durante 1 hora.

Un ciclo de tratamiento suele durar 7 días o más si su médico así lo recomienda.

Su médico puede decidir cambiarle la administración de Xenleta mediante un drip a tomar comprimidos de Xenleta (goteo y comprimido) hasta completar su tratamiento durante un total de 7 días de tratamiento.

Si recibe más Xenleta del que debe

Un médico o enfermero le administrará Xenleta en el hospital. Por consiguiente, es improbable que reciba una cantidad excesiva. Informe inmediatamente a su médico o enfermero si le preocupa que pueda haber recibido una cantidad excesiva de Xenleta.

Si se salta una dosis de Xenleta

Un médico o enfermero le administrará Xenleta en el hospital. Por consiguiente, es improbable que se salte una dosis. Informe inmediatamente a su médico o enfermero si le preocupa que pueda haberse saltado una dosis.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Baja concentración de potasio en sangre (hipopotasemia), que puede causar debilidad muscular, calambres musculares o un ritmo cardíaco anormal.
- Dificultad para dormir (insomnio)
- Dolor de cabeza
- Diarrea
- Náuseas o vómitos
- Aumento en sangre de determinadas enzimas hepáticas (transaminasas)
- Enrojecimiento, hinchazón o dolor en la zona de inyección
- Alteración del ritmo cardíaco (observada en el ECG, con el que se supervisa la actividad eléctrica del corazón)

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Inflamación del intestino que provoca diarrea (colitis), debida a la infección por un tipo de bacteria llamada *Clostridioides difficile* (anteriormente denominada *Clostridium difficile*).
- Infección por hongos (levaduras) de la garganta y la boca (candidiasis o infección por Candida)
- Infección por hongos (levaduras) de la vagina y la vulva (candidiasis o infección por Candida)

- Disminución de glóbulos rojos (anemia) , que puede provocar palidez de la piel y causar debilidad o dificultad respiratoria
- Disminución de las plaquetas (células sanguíneas que contribuyen a la coagulación de la sangre), lo que aumenta el riesgo de hemorragias o de hematomas
- Ansiedad
- Mareo
- Cansancio o somnolencia
- Ritmo cardíaco irregular o palpitaciones
- Dolor en la parte posterior de la nariz y la garganta
- Dolor de tripa, dolor en el abdomen o alrededor de la tripa
- Estreñimiento
- Indigestión, acidez de estómago (ardor de estómago) o inflamación de la mucosa gástrica (gastritis)
- Aumento de enzimas hepáticas en la sangre (gamma-glutamil transferasa y fosfatasa alcalina)
- Aumento de una enzima muscular en la sangre (creatina quinasa)
- Dificultad para orinar o para vaciar completamente la vejiga (retención urinaria)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicar efectos adversos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Xenleta

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial y en la caja exterior. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Concentrado: Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Disolvente: Conservar por debajo de 25 °C. No congelar.

Tras la dilución:

Se ha demostrado la estabilidad de la solución diluida durante 24 horas a temperatura ambiente y durante 48 horas a entre 2 °C y 8°C. Administrar inmediatamente después de la dilución. Si no se utiliza de inmediato, el usuario será responsable de los periodos de tiempo y condiciones de conservación durante el uso que, normalmente, no deberían exceder las 24 horas a entre 2 °C y 8°C, salvo que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

La solución diluida debe ser transparente e incolora y no debe utilizarse si contiene partículas o la solución está turbia.

6. Contenido del envase e información adicional

Contenido de Xenleta

- El principio activo es lefamulina Cada vial de contiene acetato de lefamulina equivalente a 150 mg de lefamulina.
- Los demás ingredientes son: ácido cítrico (E330), citrato trisódico dihidratado (E331), cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Xenleta 150 mg es un concentrado para solución para perfusión.

El concentrado es una solución transparente e incolora en un vial de vidrio, cerrado con un tapón de goma y sellado con un tapón a presión.

El disolvente es una solución transparente e incolora en una bolsa de perfusión de polipropileno.

Xenleta se suministra en un envase que contiene 2 frascos de concentrado y 2 bolsas de perfusión con disolvente.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Nabriva Therapeutics Ireland DAC
Alexandra House, Office 225/227
The Sweepstakes,
Ballsbridge
Dublín 4
D04 C7H2
República de Irlanda

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

<.....>

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Instrucciones de dilución antes de la administración

Los medicamentos por vía parenteral (intravenosa) deben inspeccionarse visualmente antes de su administración para detectar la presencia de partículas o cambios de color. Solo se deben diluir las soluciones transparentes, incoloras y sin partículas visibles.

Cómo preparar Xenleta para su administración

Precauciones generales

Cada vial y cada bolsa de perfusión son válidos para un solo uso.
Deben utilizarse técnicas asépticas estándar para la preparación de soluciones y su administración.

Instrucciones para dilución y perfusión

El concentrado de Xenleta debe mezclarse en la bolsa de disolvente que contiene 250 ml de solución salina con tampón citrato 10 mM y administrada mediante perfusión.

1. Extraer en condiciones asépticas 15 ml de Xenleta del vial de concentrado.
2. Transferir el concentrado a la bolsa de disolvente que contiene 250 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9% con tampón citrato 10 mM.
3. Desechar todo el contenido no utilizado del vial de concentrado. El vial de concentrado y la bolsa de solución de disolvente solo son de un solo uso.
4. La solución diluida debe ser transparente e incolora. Los medicamentos por vía parenteral se deben inspeccionar visualmente antes de su administración para detectar la presencia de partículas y cambios de color, siempre que la solución y el recipiente lo permitan.

5. Administrar en perfusión intravenosa durante un período de 60 minutos mediante perfusión directa o a través de un equipo de perfusión intravenosa en Y que pueda estar ya en funcionamiento. Evitar una perfusión intravenosa rápida o en bolo.
6. Administrar solo en perfusión intravenosa.

No se ha demostrado la compatibilidad de Xenleta reconstituido con medicamentos intravenosos, aditivos o sustancias distintas del cloruro de sodio al 0,9 % con tampón citrato 10mM en perfusión intravenosa o cloruro de sodio al 0,9 % en perfusión intravenosa. Si se utiliza una vía intravenosa común para administrar otros medicamentos además de Xenleta, la vía debe aclararse antes y después de la administración de Xenleta administrando junto con cloruro de sodio al 0,9 % en perfusión intravenosa.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.