

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xenleta 600 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém acetato de lefamulina equivalente a 600 mg de lefamulina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película azul, oval, com «LEF 600» impresso a preto numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Xenleta está indicado para o tratamento da pneumonia adquirida na comunidade (PAC) em adultos, quando se considera inadequada a utilização de agentes antibacterianos que são normalmente recomendados para o tratamento inicial da PAC ou quando estes não foram eficazes (ver secção 5.1).

Devem ser tidas em consideração as orientações oficiais sobre a utilização adequada de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A posologia recomendada de Xenleta está descrita na Tabela 1.

Os doentes podem ser tratados com lefamulina oral de acordo com a sua condição clínica. Os doentes que iniciam o tratamento por via intravenosa (ver o resumo das características do medicamento de Xenleta solução para perfusão) podem mudar para os comprimidos orais, quando clinicamente indicado.

Tabela 1: Posologia de Xenleta

Posologia	Duração do tratamento
Apenas lefamulina oral: Comprimidos de 600 mg de Xenleta por via oral a cada 12 horas	5 dias
Lefamulina intravenosa com opção de mudança para lefamulina oral: 150 mg de Xenleta, a cada 12 horas, por perfusão intravenosa durante 60 minutos, com opção de mudar para comprimidos de 600 mg de Xenleta por via oral, a cada 12 horas	Tratamento com duração total de 7 dias por via intravenosa ou por via oral e intravenosa combinadas

Populações especiais

Idosos

Não é necessário um ajuste da dose para os idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário um ajuste da dose em doentes com compromisso renal, incluindo os que fazem hemodiálise (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário um ajuste da dose em doentes com compromisso hepático (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia da lefamulina em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água. Xenleta deve ser tomado com o estômago vazio.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hipersensibilidade a qualquer outro membro da classe da pleuromutilina.

Administração concomitante com indutores moderados ou fortes do CYP3A (por exemplo, efavirenz, fenitoína, rifampicina) ou com inibidores fortes do CYP3A (por exemplo, claritromicina, itraconazol, ritonavir) (ver secção 4.5).

Administração concomitante com substratos do CYP3A (por exemplo, antipsicóticos, eritromicina, antidepressivos tricíclicos) que prolongam o intervalo QT (ver secção 4.5).

Administração concomitante de medicamentos que prolongam o intervalo QT, como medicamentos antiarrítmicos da Classe IA (por exemplo, quinidina, procainamida) ou da Classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol) (ver secção 4.5).

Prolongamento do intervalo QT conhecido.

Perturbações eletrolíticas, nomeadamente hipocaliemia não corrigida.

Bradycardia clinicamente relevante, insuficiência cardíaca congestiva instável ou historial de arritmias ventriculares sintomáticas.

Administração concomitante com substratos sensíveis do CYP2C8 (por exemplo, repaglinida) (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Prolongamento do intervalo QTc e potenciais condições clínicas relacionadas com o prolongamento do intervalo QTc

Foram observadas alterações na eletrofisiologia cardíaca em estudos não clínicos e clínicos com a lefamulina. Nos ensaios clínicos realizados em doentes com pneumonia adquirida na comunidade, a

alteração média no QTcF desde o valor basal até ao dia 3 a 4 foi de 11,4 ms. Foram observados aumentos do QTcF pós-basais >30 ms e >60 ms em 17,9 % e 1,7 % dos doentes, respetivamente, tendo sido mais frequentes após a administração intravenosa de lefamulina em comparação com a administração oral.

A lefamulina deve ser utilizada com precaução em doentes com insuficiência renal que necessitam de diálise, pois os distúrbios metabólicos associados à insuficiência renal podem conduzir ao prolongamento do intervalo QT.

A lefamulina deve ser utilizada com precaução em doentes com cirrose ligeira, moderada ou grave, pois os distúrbios metabólicos associados à insuficiência hepática podem conduzir ao prolongamento do intervalo QT.

Diarreia associada ao *Clostridioides difficile* (anteriormente conhecido como *Clostridium*)

Foi notificada diarreia associada ao *C. difficile* (DACD) com lefamulina que pode variar em gravidade, desde diarreia ligeira a colite fatal. Tem de ser considerada a possibilidade de DACD em todos os doentes que apresentem diarreia durante ou após a administração de lefamulina (ver secção 4.8). É necessária uma atenção especial ao historial médico do doente, pois foi notificada a ocorrência de DACD mais de dois meses após a administração de medicamentos antibacterianos.

Se houver suspeita ou confirmação de DACD, pode ser necessário descontinuar o tratamento em curso com medicamentos antibacterianos não direcionados contra o *C. difficile*. Devem ser consideradas medidas de apoio adequadas, juntamente com a administração de um tratamento específico para o *Clostridioides difficile*.

Microrganismos não suscetíveis

A utilização prolongada pode dar origem a um crescimento excessivo de organismos não suscetíveis, que pode exigir a interrupção do tratamento ou outras medidas adequadas.

Efeitos nas transaminases hepáticas

É recomendada a monitorização das transaminases hepáticas (ALT, AST) durante o tratamento, especialmente nos doentes cujos valores basais de transaminases são elevados (ver secção 4.8).

Compromisso hepático

Os doentes com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh) ou grave (Classe C de Child-Pugh) apresentam redução da ligação da lefamulina às proteínas em comparação com indivíduos saudáveis ou indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh). O tratamento só deve ser iniciado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave após uma cuidadosa avaliação da relação risco-benefício, devido a possíveis reações adversas relacionadas com concentrações livres mais elevadas de lefamulina, incluindo o prolongamento do intervalo QTcF. Os doentes devem ser sujeitos a acompanhamento rigoroso durante o tratamento.

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacodinâmicas

A administração concomitante de lefamulina com outros medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT é contraindicada (ver secção 4.3).

Interações farmacocinéticas

Efeitos de outros medicamentos na lefamulina

Utilização com indutores moderados e fortes do CYP3A/da gp-P

Os medicamentos que são indutores moderados ou fortes do CYP3A (por exemplo, rifampicina, hipericão [*Hypericum perforatum*], carbamazepina, fenitoína, bosentano, efavirenz, primidona) podem reduzir significativamente a concentração plasmática de lefamulina e levar a um efeito terapêutico reduzido da lefamulina. A administração concomitante desses medicamentos com lefamulina é contraindicada (ver secção 4.3).

Utilização com inibidores fortes do CYP3A/gp-P

Os medicamentos que são inibidores fortes do CYP3A e da gp-P (por exemplo, claritromicina, diltiazem, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, posaconazol, regimes contendo ritonavir, voriconazol) podem alterar a absorção de lefamulina e, por conseguinte, aumentar as concentrações plasmáticas de lefamulina. A administração concomitante desses medicamentos ou de sumo de toranja com lefamulina é contraindicada (ver secção 4.3).

Potencial da lefamulina para afetar outros medicamentos

A lefamulina é um inibidor moderado do CYP3A, mas não tem potencial de indução.

A administração concomitante de lefamulina com agentes metabolizados pelo CYP3A, como alprazolam, alfentanilo, ibrutinib, lovastatina, sinvastatina, vardenafil e verapamilo pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos. Ver Tabela 2.

A administração concomitante de lefamulina com agentes metabolizados pelo CYP2C8, (como a repaglinida), pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos. A coadministração com substratos sensíveis do CYP2C8 é contraindicada (ver secção 4.3 e Tabela 2).

Num estudo clínico sobre a interação medicamentosa, não se observou qualquer interação clinicamente relevante quando a lefamulina foi administrada concomitantemente com o substrato da glicoproteína P digoxina. Não foram realizados estudos de interação medicamentosa com lefamulina e substratos de outros transportadores. Estudos *in vitro* indicaram que a lefamulina atua como um inibidor dos transportadores OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OCT1 e MATE1. Por conseguinte, recomenda-se precaução na administração concomitante de lefamulina com substratos sensíveis destes transportadores, especialmente no caso dos substratos com uma janela terapêutica estreita.

A Tabela 2 resume os efeitos sobre as concentrações plasmáticas de lefamulina e sobre os medicamentos administrados concomitantemente, expressos como razões das médias dos mínimos quadrados (intervalo de confiança de 90 %). A direção da seta indica a direção da alteração nas exposições ($C_{m\acute{a}x}$ e AUC), em que ↑ indica um aumento superior a 25 %, ↓ indica uma diminuição superior a 25 % e ↔ indica nenhuma alteração (diminuição ou aumento igual ou inferior a 25 %). A tabela abaixo não é exaustiva.

Quadro 2: Interações e recomendações posológicas de Xenleta oral com outros medicamentos

Medicamento por área terapêutica/possível mecanismo de interação	Efeito nos níveis dos medicamentos	$C_{m\acute{a}x}$	AUC	Observações clínicas
ANTIARRÍTMICOS				
Digoxina Dose única de 0,5 mg	Digoxina	1,05 (0,88-1,26)	1,11 (0,98-1,27)	Não é necessário qualquer ajuste da dose.

Medicamento por área terapêutica/possível mecanismo de interação	Efeito nos níveis dos medicamentos	C_{máx}	AUC	Observações clínicas
(Inibição da gp-P)				
ANTIDEPRESSIVOS				
Fluvoxamina* 100 mg duas vezes por dia (Inibição ligeira do CYP3A)	Não estudado Esperado ↔ Lefamulina			Não é necessário qualquer ajuste da dose.
ANTIDIABÉTICOS				
Metformina Dose única de 1000 mg (Inibição do MATE, OC1, OCT2)	Não estudado			Recomenda-se precaução. A administração concomitante com lefamulina pode conduzir a exposições mais elevadas à metformina. Os doentes devem ser monitorizados.
Repaglinida* Dose única de 0,25 mg (Inibição do CYP3A4, CYP2C8)	Não estudado Prevista para a introdução de repaglinida			A administração concomitante com lefamulina pode conduzir a exposições mais elevadas à repaglinida e é contraindicada (ver secção 4.3).
ANTIFÚNGICOS				
Cetoconazol 200 mg duas vezes por dia (Inibição forte do CYP3A4)	Introdução de lefamulina	1,58 (1,38-1,81)	2,65 (2,43-2,90)	A administração concomitante com inibidores fortes do CYP3A, como o cetoconazol, pode conduzir ao aumento das exposições à lefamulina e é contraindicada (ver secção 4.3).
Fluconazol* 400 mg dia 1 + 200 mg uma vez por dia (Inibição moderada do CYP3A)	Não estudado Esperado: lefamulina			A administração concomitante de medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT é contraindicada (ver secção 4.3).
ANTIMICOBACTERIANOS				
Rifampicina 600 mg uma vez por dia (Indução forte do CYP3A)	Lefamulina	0,43 (0,37-0,50)	0,28 (0,25-0,31)	A administração concomitante de indutores fortes do CYP3A pode resultar num efeito terapêutico reduzido da lefamulina

Medicamento por área terapêutica/possível mecanismo de interação	Efeito nos níveis dos medicamentos	C_{máx}	AUC	Observações clínicas
				e é contraindicada (ver secção 4.3).
MEDICAMENTOS CONTENDO ETINILESTRADIOL				
Etinilestradiol* (EE) 35 µg uma vez por dia (Inibição do CYP3A4)	Não estudado			Utilização com precaução. (ver secção 4.6).
AGENTES DO VIH/ANTIVIRAIS				
Efavirenz * 600 mg uma vez por dia (Indução moderada do CYP3A4)	Não estudado Esperado: lefamulina			A administração concomitante de indutores moderados do CYP3A pode resultar num efeito terapêutico reduzido da lefamulina e é contraindicada (ver secção 4.3).
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES BZ1 DAS BENZODIAZEPINAS				
Zolpidem* Dose única de 10 mg (Inibição do CYP3A4)	Não estudado Prevista para o Zolpidem			Monitorizar as reações adversas durante a administração concomitante com lefamulina. Considerar o ajuste da dose de zolpidem [#] .
SUPRESSORES/ NEUTRALIZADORES DE ÁCIDO GÁSTRICO				
Omeprazol	Não estudado Esperado: ↔ Lefamulina			Não é necessário qualquer ajuste da dose.
MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS				
Hipericão (Indução forte do CYP3A4)	Não estudado Esperado: ↓ Lefamulina			A administração concomitante de indutores fortes do CYP3A pode resultar num efeito terapêutico reduzido da lefamulina e é contraindicada (ver secção 4.3).
INIBIDORES DA HMG-COA REDUTASE				
Rosuvastatina Dose única de 20 mg Atorvastatina, Lovastatina, Pravastatina (Inibição do BCRP, OATP1)	Não estudado			Utilização com precaução.
AGENTES SEDATIVOS				
Midazolam Dose oral única de 2 mg	— Midazolam	2,03 (1,84-2,23)	3,07 (2,75-3,43)	Recomenda-se precaução durante a administração

Medicamento por área terapêutica/possível mecanismo de interação	Efeito nos níveis dos medicamentos	C_{máx}	AUC	Observações clínicas
(Inibição do CYP3A4)				concomitante com lefamulina por via oral. Considerar o ajuste da dose de midazolam [#] .

*Com base em estudos de interação *in vitro*, foi desenvolvido um modelo farmacocinético de base fisiológica, que foi utilizado para a previsão.

[#]Consultar o respetivo RCM.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Xenleta. As mulheres que tomam contraceptivos orais devem utilizar um método de contraceção adicional.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de lefamulina em mulheres grávidas.

Os estudos em animais revelaram um aumento da incidência de nados-mortos (ver secção 5.3).

Os estudos em animais são insuficientes no que respeita ao desenvolvimento embrionário/fetal (ver secção 5.3).

Xenleta não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se a lefamulina ou os metabolitos são excretados no leite humano.

Os dados farmacocinéticos disponíveis em animais mostraram excreção de lefamulina/metabolitos no leite (ver secção 5.3).

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Xenleta.

Fertilidade

Os efeitos da lefamulina sobre a fertilidade em seres humanos não foram estudados.

A lefamulina não causou problemas de fertilidade nem de desempenho reprodutivo em ratos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Xenleta sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com mais frequência são diarreia (7 %), náuseas (4 %), vômitos (2 %), elevação das enzimas hepáticas (2 %), cefaleia (1 %), hipocaliemia (1 %) e insónia (1 %).

As doenças gastrointestinais estão predominantemente associadas à formulação oral da lefamulina e conduziram à descontinuação do tratamento em <1 %.

A reação adversa grave mais frequentemente notificada é a fibrilação auricular (< 1 %).

Tabela de reações adversas

Com base nos dados agregados de ensaios da Fase 3 para as formulações intravenosas e orais, foram identificadas as seguintes reações adversas com a lefamulina. As reações adversas são classificadas por classe de sistemas de órgãos e frequência. As categorias de frequência são definidas do seguinte modo: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muito raras ($< 1/10\ 000$), desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 3: Frequência das reações adversas por classe de sistemas de órgãos em ensaios clínicos

Classe de sistemas de órgãos	Comum	Pouco frequentes
Infeções e infestações		Colite induzida por <i>Clostridioides difficile</i> Candidíase orofaríngea Infeção micótica vulvovaginal
Doenças do sangue e do sistema linfático		Anemia Trombocitopenia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipocaliemia	
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	Ansiedade
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Tonturas Sonolência
Cardiopatias	Prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma	Fibrilação auricular Palpitações
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dor orofaríngea
Doenças gastrointestinais	Diarreia Náuseas Vômitos	Dores abdominais, Dor na parte superior do abdómen Obstipação Dispepsia Desconforto epigástrico Gastrite Gastrite erosiva
Afeções hepatobiliares	Aumento da alanina aminotransferase* Aumento da aspartato aminotransferase*	Aumento da fosfatase alcalina Aumento da gama-glutamyltransferase
Doenças renais e urinárias		Retenção urinária
Exames complementares de diagnóstico		Aumento da creatinina fosfoquinase

*Nos ensaios de Fase 3 (dados agrupados para formulações intravenosas e orais), os valores pós-basais da alanina aminotransferase $>3x$ e $>5x$ LSN ocorreram em 5 % e 2 % dos doentes tratados com Xenleta, em comparação com 5 % e 1 % dos doentes tratados com moxifloxacina. Os valores pós-basais da aspartato aminotransferase $>3x$ e $>5x$ LSN ocorreram em 4 % e 1 % dos doentes tratados com Xenleta em comparação com 2 % e 1 % dos doentes tratados com moxifloxacina. Os doentes afetados eram assintomáticos com resultados laboratoriais clínicos reversíveis que normalmente atingiram um pico durante a primeira semana de administração de Xenleta. Nenhum doente tratado com Xenleta cumpriu os critérios da lei de Hy.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

As doses únicas mais elevadas de lefamulina administradas em ensaios clínicos foram de 750 mg por via oral em indivíduos saudáveis, que não foram associadas a nenhuma reação adversa grave. O intervalo QT pode aumentar com a exposição crescente à lefamulina. O tratamento da sobredosagem com lefamulina deve consistir na observação do doente e em medidas gerais de suporte. A hemodiálise não removerá significativamente a lefamulina da circulação sistémica.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antibacterianos para utilização sistémica, pleuromutilinas, código ATC: J01XX12.

Mecanismo de ação

A lefamulina é um agente antibacteriano da classe da pleuromutilina. Inibe a síntese das proteínas bacterianas através da interação com os locais A e P do centro peptidil transferase (PTC) na parte central do domínio V do ARNr 23S da subunidade ribossómica 50S, impedindo o posicionamento correto do ARNt.

Resistência

A resistência à lefamulina em espécies normalmente suscetíveis pode dever-se a mecanismos que incluem a proteção ou modificação específica do alvo ribossómico pelas proteínas ABC-F, como as proteínas *vga* (A, B, E), metiltransferase Cfr ou por mutações das proteínas ribossómicas L3 e L4 ou no domínio V do ARNr 23S.

Geralmente, a Cfr confere resistência cruzada com oxazolidinonas, lincosamidas, fenicóis e estreptograminas do grupo A. As proteínas ABC-F podem conferir resistência cruzada com as lincosamidas e as estreptograminas do grupo A.

Os organismos resistentes a outros agentes antibacterianos da classe da pleuromutilina são geralmente resistentes à lefamulina.

A atividade da lefamulina não é afetada por mecanismos que conferem resistência a antibióticos betalactâmicos, macrólidos, quinolonas, tetraciclinas, inibidores da via do folato, mupirocina e glicopéptidos.

A resistência inerente à lefamulina ocorre em Enterobacterales (por exemplo, *Klebsiella pneumoniae*) e microorganismos aeróbios Gram-negativos não fermentadores (por exemplo, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*).

Atividade antibacteriana em combinação com outros agentes antibacterianos

Estudos *in vitro* não demonstraram antagonismo entre lefamulina e amicacina, azitromicina, aztreonam, ceftriaxona, levofloxacina, linezolid, meropenem, penicilina, tigeciclina, trimetoprim/sulfametoxazol e vancomicina.

Critérios interpretativos de avaliação da suscetibilidade

Os limites da concentração inibitória mínima (CIM) estabelecidos pelos critérios interpretativos recomendados pelo Comité Europeu de Avaliação de Suscetibilidade Antimicrobiana (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* [EUCAST]) são:

Organismo	Concentrações inibitórias mínimas (mg/l)	
	Suscetível ($\leq S$)	Resistente ($> R$)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A atividade antimicrobiana da lefamulina contra *S. pneumoniae* e *S. aureus* correlacionou-se melhor com a razão entre a área sob a curva de concentração-tempo do medicamento livre ao longo de 24 horas e a concentração inibitória mínima (razão AUC/CIM de 24 horas).

Eficácia clínica contra agentes patogénicos específicos

A eficácia foi demonstrada em estudos clínicos contra agentes patogénicos suscetíveis à lefamulina *in vitro* para cada uma das seguintes indicações:

Pneumonia adquirida na comunidade

- Bactérias Gram-positivas:
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Staphylococcus aureus*
- Bactérias Gram-negativas:
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Legionella pneumophila*
- Outras bactérias:
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Chlamydophila pneumoniae*

A eficácia clínica não foi estabelecida em relação aos seguintes agentes patogénicos relevantes para as indicações aprovadas, embora os estudos *in vitro* sugiram que seriam suscetíveis à lefamulina na ausência de mecanismos de resistência adquiridos:

- Bactérias Gram-negativas:
 - *Haemophilus parainfluenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Xenleta em um ou mais subgrupos da população pediátrica para a pneumonia adquirida na comunidade (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Informações de ensaios clínicos

Numa análise post-hoc de subgrupos de dois ensaios de Fase 3 em doentes com pneumonia adquirida na comunidade, as taxas de cura clínica numa consulta pós-tratamento em doentes com uma cultura de expectoração positiva, cultura de sangue positiva ou teste positivo ao antígeno urinário para *S. pneumoniae* foram mais baixas nos doentes tratados com lefamulina do que nos doentes tratados com moxifloxacina. Quando o tratamento foi iniciado por via intravenosa, as taxas de cura foram de 28/36 [77,8 %; (intervalos de confiança de 95% (IC) 60,8 % a 89,9 %)] para a lefamulina comparativamente a 26/31 [83,9 %; (IC de 95 %, 66,3% a 94,6 %)] para a moxifloxacina. Quando o tratamento foi

iniciado por via oral, as taxas de cura foram de 19/25 (76 %; IC de 95 %, 55,9 % a 90,6 %) comparativamente a 30/32 (93,8 %; IC de 95 % CI 79,2% a 99,2%), respetivamente.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral de uma formulação de comprimido de 600 mg de libertação imediata, a biodisponibilidade oral da lefamulina em jejum foi de 25,8 %. A exposição no dia 1 (AUC_{0-12h}) foi equivalente à exposição obtida com 150 mg de lefamulina administrada por via intravenosa.

A administração concomitante de um pequeno-almoço rico em gorduras e calorias com uma dose oral única de 600 mg de lefamulina (comprimido de libertação imediata) resultou numa biodisponibilidade ligeiramente reduzida (21,0 %).

Distribuição

A lefamulina apresenta uma ligação moderada a alta às proteínas plasmáticas (glicoproteína ácida alfa-1 > albumina sérica humana) num intervalo de 88-97 % a uma concentração de 1 µg/ml, 83-94 % a 3 µg/ml e 73-86 % a 10 µg/ml (dependendo do ensaio), demonstrando uma ligação não linear saturável entre 1-10 µg/ml. O volume de distribuição (V_{dss}) é aproximadamente de 2,5 l/kg. A rápida distribuição da lefamulina nos tecidos cutâneos e tecidos moles foi demonstrada através de microdiálise, e a distribuição no líquido de revestimento epitelial (LRE) foi demonstrada com recurso a lavagem broncoalveolar.

Biotransformação

No plasma, entre 24 e 42 % da lefamulina é metabolizada principalmente pelas reações da fase I do CYP3A, dando origem sobretudo a metabolitos hidroxilados sem propriedades antibacterianas, nomeadamente o principal metabolito BC-8041 (2R-hidroxi-lefamulina). O BC-8041 é o único metabolito no plasma responsável por >10 % (13,6 % a 17,3 %) do material total relacionado com o medicamento após a administração oral, enquanto nenhum metabolito excedeu 10 % ($\leq 6,7$ %) após a administração intravenosa.

Eliminação

A eliminação foi multifásica e o $t_{1/2}$ terminal variou entre 9 e 10 horas após uma única administração oral ou intravenosa. Globalmente, a lefamulina foi principalmente eliminada por via não renal. Entre 9,6 % e 14,1 % de uma dose intravenosa de lefamulina foi excretada como medicamento não metabolizado na urina. A depuração total pelo organismo e a depuração renal após perfusão intravenosa de 150 mg foram de aproximadamente de 20 l/h 1,6 l/h, respetivamente.

Populações especiais

Não se observaram diferenças clinicamente significativas na farmacocinética da lefamulina com base no género, na raça ou no peso.

Idosos

Nos doentes com PAC, verificou-se uma tendência para um aumento da exposição à lefamulina com o aumento da idade, com um aumento de ~50 % na AUC_{0-24} no estado estacionário em doentes com idade ≥ 85 anos, em comparação com os doentes com idade <65 anos.

Compromisso renal

Foi realizado um estudo para comparar a farmacocinética da lefamulina após a administração por via intravenosa de 150 mg em 8 indivíduos com insuficiência renal grave e 7 controlos saudáveis equiparados. Outros 8 doentes que necessitavam de hemodiálise receberam 150 mg de lefamulina por via intravenosa imediatamente antes da diálise (em diálise) e num dia sem diálise (fora da diálise). A

AUC, $C_{m\acute{a}x}$ e CL da lefamulina e o seu metabolito principal foram comparáveis entre indivíduos com insuficiência renal grave e indivíduos saudáveis, assim como em indivíduos que necessitavam de hemodiálise, submetidos a diálise ou não. A lefamulina e o seu principal metabolito não eram dialisáveis. A insuficiência renal não afetou a eliminação da lefamulina.

Compromisso hepático

Foi realizado um estudo para comparar a farmacocinética da lefamulina após administração por via intravenosa de 150 mg em 8 indivíduos com insuficiência hepática moderada (classe B de Child-Pugh), 8 indivíduos com insuficiência hepática grave (classe C de Child-Pugh) e 11 controles saudáveis equiparados. Não foram observadas alterações clinicamente significativas da AUC, $C_{m\acute{a}x}$ e CL totais da lefamulina e do seu principal metabolito entre os indivíduos com insuficiência hepática moderada ou grave e os controles saudáveis equiparados. A insuficiência hepática não afetou significativamente a eliminação da lefamulina. A ligação às proteínas plasmáticas diminuiu com o aumento da insuficiência.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Não se verificaram efeitos na fertilidade masculina ou feminina em ratos que tenham sido considerados relacionados com a lefamulina. A lefamulina/os metabolitos são excretados no leite de ratos fêmea lactantes. As concentrações máximas de radioatividade no plasma e no leite foram, respetivamente, de 3,29 e 10,7 μg equivalentes/g, após uma dose única de 30 mg/kg de lefamulina marcada com isótopos radioativos. A lefamulina/os metabolitos atravessaram a placenta em ratos fêmea gestantes. No plasma de crias lactentes de rato, a exposição à lefamulina foi demonstrada em apenas 1 de 3 ninhadas de progenitoras tratadas em cada um dos grupos de dose média e elevada no dia 4 após o nascimento. Não foi quantificado nenhum parâmetro de ensaio no plasma das crias no dia 20 após o nascimento.

As reações adversas observadas nos animais sujeitos a níveis de exposição análogos aos níveis de exposição clínica, e com eventual relevância para a utilização clínica, foram as seguintes:

No estudo de desenvolvimento embrionário-fetal da lefamulina em ratos durante a organogénese (GD 6-17), verificaram-se 1, 0, 2 e 1 fetos malformados nos grupos de controlo, de dose baixa, média e elevada, respetivamente. As conclusões incluíram malformações (fenda palatina, maxilar inferior curto, malformações vertebrais e das costelas e um quisto na região do pescoço) nas doses média e elevada, mas a relação com o tratamento é considerada ambígua. A diminuição ou ausência de ossificação em vários elementos esqueléticos em todos os grupos tratados pode indicar atraso no desenvolvimento relacionado com o tratamento em todas as doses avaliadas.

No estudo de desenvolvimento embrionário-fetal da lefamulina em coelhos durante a organogénese (GD 6-18), o baixo número de fetos vivos no útero nos grupos tratados limitou a interpretação do estudo. As conclusões adicionais do grupo de dose elevada incluíram uma diminuição do peso fetal e uma diminuição ou ausência de ossificação dos elementos esqueléticos, o que pode ser indicativo de atraso no desenvolvimento.

Num estudo de desenvolvimento pré-natal e pós-natal em ratos, o índice de nados-vivos foi reduzido (87,4 %) no grupo de dose elevada. Na ausência de conclusões relacionadas com o mesmo nível de dose no estudo de desenvolvimento embrionário-fetal em ratos, a ocorrência de nados-mortos foi considerada um efeito da fase avançada da gravidez ou do parto.

Evidências de anemia regenerativa dependente da dose em ambas as espécies indicaram que a lefamulina era potencialmente hemolítica em concentrações superiores à concentração da solução de perfusão que será utilizada clinicamente. Este efeito não foi aparente numa avaliação *in vitro* da compatibilidade sanguínea utilizando sangue humano a uma concentração de 0,6 mg/ml.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo do comprimido

Manitol (E421)
Povidona (K30)
Celulose microcristalina (E460)
Croscarmelose sódica (E468)
Talco
Dióxido de silício coloidal
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

Álcool polivinílico (parcialmente hidrolisado) (E1203)
Dióxido de titânio
Macrogol/PEG
Talco
Laca de alumínio índigo carmim (E132)

Impressão do comprimido

Goma laca
Óxido de ferro negro (E172)
Propilenoglicol

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Uma embalagem contém: Blisters de PVC/PE/PCTFE / alumínio com 10 comprimidos revestidos por película.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1457/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: 27 de julho de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xenleta 150 mg concentrado e solvente para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis de concentrado contém acetato de lefamulina equivalente a 150 mg de lefamulina em 15 ml de solução salina isotónica (cloreto de sódio a 0,9 %), a diluir até uma concentração final de 0,6 mg/ml.

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém 1,055 mg de sódio por dose, o que equivale a 52,75 % da dose diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado e solvente para solução para perfusão.

O concentrado é uma solução incolor.

O solvente é uma solução incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Xenleta está indicado para o tratamento da pneumonia adquirida na comunidade (PAC) em adultos, quando se considera inadequada a utilização de agentes antibacterianos que são normalmente recomendados para o tratamento inicial da PAC ou quando estes não foram eficazes (ver secção 5.1).

Devem ser tidas em consideração as diretrizes oficiais sobre a utilização adequada de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A Posologia recomendada de Xenleta está descrita na Tabela 1.

Os doentes podem ser tratados com lefamulina intravenosa de acordo com a sua condição clínica. Os doentes que iniciam o tratamento por via intravenosa podem mudar para os comprimidos orais (ver o resumo das características do medicamento de Xenleta 600 mg comprimidos) quando clinicamente indicado.

Tabela 1: Posologia de Xenleta

Posologiam	Duração do tratamento
Apenas lefamulina intravenosa: 150 mg de Xenleta, a cada 12 horas, por perfusão intravenosa durante 60 minutos	7 dias

Posologiam	Duração do tratamento
Lefamulina intravenosa com opção de mudança para lefamulina oral: 150 mg de Xenleta, a cada 12 horas, por perfusão intravenosa durante 60 minutos, com opção de mudar para comprimidos de 600 mg de Xenleta por via oral, a cada 12 horas	Tratamento com duração total de 7 dias por via intravenosa ou por via oral e intravenosa combinadas

Populações especiais

Idosos

Não é necessário um ajuste da dose para os idosos (ver secção 5.2).

Insuficiência renal

Não é necessário um ajuste da dose em doentes com insuficiência renal, incluindo os que fazem hemodiálise (ver secções 4.4 e 5.2).

Insuficiência hepática

Não é necessário um ajuste da dose em doentes com insuficiência hepática (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia da lefamulina em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via intravenosa.

Xenleta é administrado por perfusão intravenosa durante 60 minutos num volume de perfusão de 250 ml. A taxa de perfusão recomendada não deve ser ultrapassada.

Para instruções sobre a diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hipersensibilidade a qualquer outro membro da classe da pleuromutilina.

Administração concomitante com indutores moderados ou fortes do CYP3A (por exemplo, efavirenz, fenitoína, rifampicina) (ver secção 4.5).

Administração concomitante com substratos do CYP3A (por exemplo, antipsicóticos, eritromicina, antidepressivos tricíclicos) que prolongam o intervalo QT (ver secção 4.5).

Administração concomitante de medicamentos que prolongam o intervalo QT, como medicamentos antiarrítmicos da Classe IA (por exemplo, quinidina, procainamida) ou da Classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol) (ver secção 4.5).

Prolongamento do intervalo QT conhecido.

Perturbações eletrolíticas, nomeadamente hipocaliemia não corrigida.

Bradycardia clinicamente relevante, insuficiência cardíaca congestiva instável ou historial de arritmias ventriculares sintomáticas.

Administração concomitante com substratos sensíveis do CYP2C8 (por exemplo, repaglinida) (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Prolongamento do intervalo QTc e potenciais condições clínicas relacionadas com o prolongamento do intervalo QTc

Foram observadas alterações na eletrofisiologia cardíaca em estudos clínicos e não clínicos com a lefamulina. Nos ensaios clínicos realizados em doentes com pneumonia adquirida na comunidade, a alteração média no QTcF desde o valor basal até ao dia 3 a 4 foi de 11,4 ms. Foram observados aumentos do QTcF pós-basais >30 ms e >60 ms em 17,9 % e 1,7 % dos doentes, respetivamente, tendo sido mais frequentes após a administração intravenosa de lefamulina em comparação com a administração oral.

A magnitude do prolongamento do intervalo QT pode aumentar com o aumento das concentrações de lefamulina ou com o aumento da taxa de perfusão da formulação intravenosa. Por conseguinte, a dose recomendada e a taxa de perfusão não devem ser excedidas.

A lefamulina deve ser utilizada com precaução em doentes com insuficiência renal que necessitam de diálise, pois os distúrbios metabólicos associados à insuficiência renal podem conduzir ao prolongamento do intervalo QT.

A lefamulina deve ser utilizada com precaução em doentes com cirrose ligeira, moderada ou grave, pois os distúrbios metabólicos associados à insuficiência hepática podem conduzir ao prolongamento do intervalo QT.

Diarreia associada ao *Clostridioides difficile* (anteriormente conhecido como *Clostridium*)

Foi notificada diarreia associada ao *C. difficile* (DACD) com lefamulina que pode variar em gravidade, desde diarreia ligeira a colite fatal. Tem de ser considerada a possibilidade de DACD em todos os doentes que apresentem diarreia durante ou após a administração de lefamulina (ver secção 4.8). É necessária uma atenção especial ao historial médico do doente, pois foi notificada a ocorrência de DACD mais de dois meses após a administração de medicamentos antibacterianos.

Se houver suspeita ou confirmação de DACD, pode ser necessário interromper o tratamento em curso com medicamentos antibacterianos não direcionados contra o *C. difficile*. Devem ser consideradas medidas de apoio adequadas, juntamente com a administração de um tratamento específico para o *Clostridioides difficile*.

Microrganismos não suscetíveis

A utilização prolongada pode dar origem a um crescimento excessivo de organismos não suscetíveis, que pode exigir a interrupção do tratamento ou outras medidas adequadas.

Efeitos nas transaminases hepáticas

É recomendada a monitorização das transaminases hepáticas (ALT, AST) durante o tratamento, especialmente nos doentes cujos valores basais de transaminases são elevados (ver secção 4.8).

Insuficiência hepática

Os doentes com insuficiência hepática moderada (Classe B de Child-Pugh) ou grave (Classe C de Child-Pugh) apresentam redução da ligação da lefamulina às proteínas em comparação com indivíduos saudáveis ou indivíduos com insuficiência hepática ligeira (Classe A de Child-Pugh). O tratamento só deve ser iniciado em doentes com insuficiência hepática moderada ou grave após uma cuidadosa avaliação da relação risco-benefício, devido a possíveis reações adversas relacionadas com

concentrações livres mais elevadas de lefamulina, incluindo o prolongamento do intervalo QTcF. Os doentes devem ser sujeitos a acompanhamento rigoroso durante o tratamento.

Excipientes

Este medicamento contém 1,055 mg de sódio por dose, o que equivale a 52,75 % da dose diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacodinâmicas

A administração concomitante com outros medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT é contraindicada (ver secção 4.3).

Interações farmacocinéticas

Efeitos de outros medicamentos na lefamulina

Utilização com indutores moderados e fortes do CYP3A/da gp-P

Os medicamentos que são indutores moderados ou fortes do CYP3A (por exemplo, rifampicina, hipericão [*Hypericum perforatum*], carbamazepina, fenitoína, bosentano, efavirenz, primidona) podem reduzir significativamente a concentração plasmática de lefamulina e levar a um efeito terapêutico reduzido da lefamulina. A administração concomitante desses medicamentos com lefamulina é contraindicada (ver secção 4.3).

Potencial da lefamulina para afetar outros medicamentos

A administração concomitante de lefamulina com substratos do CYP2C8, como a repaglinida, pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos. A coadministração com substratos sensíveis do CYP2C8 é contraindicada (ver secção 4.3 e Quadro 2).

Num estudo clínico sobre a interação medicamentosa, não se observou qualquer interação clinicamente relevante quando a lefamulina foi administrada concomitantemente com o substrato da glicoproteína P digoxina. Não foram realizados estudos de interação medicamentosa com lefamulina e substratos de outros transportadores. Estudos *in vitro* indicaram que a lefamulina funciona como um inibidor dos transportadores OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OCT2 e MATE1. Por conseguinte, recomenda-se precaução na administração concomitante de lefamulina com substratos sensíveis destes transportadores, especialmente no caso dos substratos com uma janela terapêutica estreita.

A Tabela 2 resume os efeitos sobre as concentrações plasmáticas de lefamulina e sobre os medicamentos administrados concomitantemente, expressos como razões das médias dos mínimos quadrados (intervalo de confiança de 90 %). A direção da seta indica a direção da alteração nas exposições ($C_{m\acute{a}x}$ e AUC), em que ↑ indica um aumento superior a 25 %, ↓ indica uma diminuição superior a 25 % e ↔ indica nenhuma alteração (diminuição ou aumento igual ou inferior a 25 %). A tabela abaixo não é exaustiva.

Quadro 2: Interações e recomendações posológicas de Xenleta intravenoso com outros medicamentos

Medicamento por área terapêutica/possível mecanismo de interação	Efeito nos níveis dos medicamentos	$C_{m\acute{a}x}$	AUC	Observações clínicas
ANTIDEPRESSIVOS				
Fluvoxamina*	Não estudado			Não é necessário qualquer ajuste da dose

Medicamento por área terapêutica/possível mecanismo de interação	Efeito nos níveis dos medicamentos	C_{máx}	AUC	Observações clínicas
100 mg duas vezes por dia (Inibição ligeira do CYP3A)	Esperado ↔ Lefamulina			da lefamulina intravenosa.
ANTIDIABÉTICOS				
Metformina Dose única de 1000 mg (Inibição do MATE, OC1, OCT2)	Não estudado			Recomenda-se precaução. A administração concomitante com lefamulina pode conduzir a exposições mais elevadas à metformina. Os doentes devem ser monitorizados.
Repaglinida* Dose única de 0,25 mg (Inibição do CYP3A4, CYP2C8)	Não estudado Prevista ↑ para a repaglinida			A administração concomitante com lefamulina pode conduzir a exposições mais elevadas à repaglinida e é contraindicada (ver secção 4.3).
ANTIFÚNGICOS				
Cetoconazol 200 mg duas vezes por dia (Inibição forte do CYP3A4)	Lefamulina	1,06 (0,96-1,16)	1,26 (1,14-1,41)	Nenhum ajuste de dose para a lefamulina.
Fluconazol* 400 mg dia 1 + 200 mg uma vez por dia (Inibição ligeira do CYP3A)	Não estudado Esperado ↔ Lefamulina			A administração concomitante de medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT é contraindicada (ver secção 4.3).
ANTIMICOBACTERIANOS				
Rifampicina 600 mg uma vez por dia (Indução forte do CYP3A)	Lefamulina	0,92 (0,87-0,97)	0,73 (0,70-0,76)	A administração concomitante de indutores fortes do CYP3A pode resultar num efeito terapêutico reduzido da lefamulina e é contraindicada (ver secção 4.3).
MEDICAMENTOS CONTENDO ETINILESTRADIOL				
Etinilestradiol* (EE) 35 µg uma vez por dia	Não estudado Esperado ↔ EE			Utilização com precaução. (ver secção 4.6).

Medicamento por área terapêutica/possível mecanismo de interação	Efeito nos níveis dos medicamentos	C_{máx}	AUC	Observações clínicas
(Inibição do CYP3A4)				
AGENTES DO VIH/ANTIVIRAIS				
Efavirenz * 600 mg uma vez por dia (Indução moderada do CYP3A4)	Não estudado Esperado ↓ Lefamulina			A administração concomitante de indutores moderados do CYP3A pode resultar num efeito terapêutico reduzido da lefamulina e é contraindicada (ver secção 4.3).
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES BZ1 DAS BENZODIAZEPINAS				
Zolpidem* Dose única de 10 mg (Inibição do CYP3A4)	Não estudado Esperado: Zolpidem			Não é necessário qualquer ajuste da dose.
MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS				
Hipericão (Indução forte do CYP3A4)	Não estudado Esperado: Lefamulina			A administração concomitante de indutores fortes do CYP3A pode resultar num efeito terapêutico reduzido da lefamulina e é contraindicada (ver secção 4.3).
INIBIDORES DA HMG-COA REDUTASE				
Rosuvastatina Dose única de 20 mg Atorvastatina, Lovastatina, Provastatina (Inibição do BCRP, OATP1)	Não estudado			Utilização com precaução.
AGENTES SEDATIVOS				
Midazolam Dose única de 2 mg (Inibição do CYP3A4)	— Midazolam	1,03 (0,82-1,3)	1,17 (0,82-1,67)	Não é necessário qualquer ajuste da dose em caso de administração concomitante com lefamulina intravenosa.

*Com base em estudos de interação *in vitro*, foi desenvolvido um modelo farmacocinético de base fisiológica, que foi utilizado para a previsão.

#Consultar o respetivo RCM.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Xenleta. As mulheres que tomam contraceptivos orais devem utilizar um método de contraceção adicional.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de lefamulina em mulheres grávidas.

Os estudos em animais revelaram um aumento da incidência de nados-mortos (ver secção 5.3).

Os estudos em animais são insuficientes no que respeita ao desenvolvimento embrionário/fetal (ver secção 5.3).

Xenleta não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se a lefamulina ou os metabolitos são excretados no leite humano.

Os dados farmacocinéticos disponíveis em animais mostraram excreção de lefamulina/metabolitos no leite (ver secção 5.3).

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Xenleta.

Fertilidade

Os efeitos da lefamulina sobre a fertilidade em seres humanos não foram estudados.

A lefamulina não causou problemas de fertilidade nem de desempenho reprodutivo em ratos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Xenleta sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com mais frequência são reações no local de administração (7 %), diarreia (7 %), náuseas (4 %), vômitos (2 %), elevação das enzimas hepáticas (2 %), cefaleia (1 %), hipocaliemia (1 %) e insónia (1 %).

As reações no local de administração aplicam-se à administração por via intravenosa e levaram à descontinuação do tratamento em <1 %. As doenças gastrointestinais estão predominantemente associadas à formulação oral da lefamulina e conduziram à descontinuação do tratamento em <1 %.

A reação adversa grave mais frequentemente notificada é a fibrilação auricular (< 1 %).

Tabela de reações adversas

Com base nos dados agregados de ensaios da Fase 3 para as formulações intravenosas e orais, foram identificadas as seguintes reações adversas com a lefamulina. As reações adversas são classificadas por classe de sistemas de órgãos e frequência. As categorias de frequência são definidas do seguinte modo: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muito raras ($< 1/10\ 000$), desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 3: Frequência das reações adversas por classe de sistemas de órgãos em ensaios clínicos

Classe de sistemas de órgãos	Comum	Pouco frequentes
Infeções e infestações		Colite induzida por <i>Clostridioides difficile</i> Candidíase orofaríngea Infeção micótica vulvovaginal
Doenças do sangue e do sistema linfático		Anemia Trombocitopenia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipocaliemia	
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	Ansiedade
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Tonturas Sonolência
Cardiopatias	Prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma	Fibrilação auricular Palpitações
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dor orofaríngea
Doenças gastrointestinais	Diarreia Náuseas Vómitos	dores abdominais, Dor na parte superior do abdómen Obstipação Dispepsia Desconforto epigástrico Gastrite Gastrite erosiva
Afeções hepatobiliares	Aumento da alanina aminotransferase* Aumento da aspartato aminotransferase*	Aumento da fosfatase alcalina Aumento da gama-glutamyltransferase
Doenças renais e urinárias		Retenção urinária
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor no local da perfusão Flebite no local da perfusão Eritema no local da perfusão	Equimoses no local da perfusão Frio no local da perfusão
Exames complementares de diagnóstico		Aumento da creatinina fosfoquinase

*Nos ensaios de Fase 3 (dados agrupados para formulações intravenosas e orais), os valores pós-basais da alanina aminotransferase >3x e >5x LSN ocorreram em 5 % e 2 % dos doentes tratados com Xenleta, em comparação com 5 % e 1 % dos doentes tratados com moxifloxacina. Os valores pós-basais da aspartato aminotransferase >3x e >5x LSN ocorreram em 4 % e 1 % dos doentes tratados com Xenleta em comparação com 2 % e 1 % dos doentes tratados com moxifloxacina. Os doentes afetados eram assintomáticos com resultados laboratoriais clínicos reversíveis que normalmente atingiram um pico durante a primeira semana de administração de Xenleta. Nenhum doente tratado com Xenleta cumpriu os critérios da lei de Hy.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).**

4.9 Sobredosagem

As doses únicas mais elevadas de lefamulina administradas em ensaios clínicos foram de 400 mg por via intravenosa em indivíduos saudáveis, que não foram associadas a nenhuma reação adversa grave. O intervalo QT pode aumentar com a exposição crescente à lefamulina. O tratamento da sobredosagem com lefamulina deve consistir na observação do doente e em medidas gerais de suporte. A hemodiálise não removerá significativamente a lefamulina da circulação sistêmica.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antibacterianos para utilização sistêmica, pleuromutilinas, código ATC:

Mecanismo de ação

A lefamulina é um agente antibacteriano da classe da pleuromutilina. Inibe a síntese das proteínas bacterianas através da interação com os locais A e P do centro peptidil transferase (PTC) na parte central do domínio V do ARNr 23S da subunidade ribossômica 50S, impedindo o posicionamento correto do ARNt.

Resistência

A resistência à lefamulina em espécies normalmente suscetíveis pode dever-se a mecanismos que incluem a proteção ou modificação específica do alvo ribossômico pelas proteínas ABC-F, como as proteínas *vga* (A, B, E), metiltransferase Cfr ou por mutações das proteínas ribossômicas L3 e L4 ou no domínio V do ARNr 23S.

Geralmente, a Cfr confere resistência cruzada com oxazolidinonas, lincosamidas, fenicóis e estreptograminas do grupo A. As proteínas ABC-F podem conferir resistência cruzada com as lincosamidas e as estreptograminas do grupo A.

Os organismos resistentes a outros agentes antibacterianos da classe da pleuromutilina são geralmente resistentes à lefamulina.

A atividade da lefamulina não é afetada por mecanismos que conferem resistência a antibióticos betalactâmicos, macrólidos, quinolonas, tetraciclina, inibidores da via do folato, mupirocina e glicopéptidos.

A resistência inerente à lefamulina ocorre em Enterobacterales (por exemplo, *Klebsiella pneumoniae*) e micróbios aeróbios Gram-negativos não fermentadores (por exemplo, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*).

Atividade antibacteriana em combinação com outros agentes antibacterianos

Estudos *in vitro* não demonstraram antagonismo entre lefamulina e amicacina, azitromicina, aztreonam, ceftriaxona, levofloxacina, linezolida, meropenem, penicilina, tigeciclina, trimetoprim/sulfametoxazol e vancomicina.

Crítérios interpretativos de avaliação da suscetibilidade

Os limites da concentração inibitória mínima (CIM) estabelecidos pelos critérios interpretativos recomendados pelo Comité Europeu de Avaliação de Suscetibilidade Antimicrobiana (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [EUCAST]) são:

Organismo	Concentrações inibitórias mínimas (mg/l)	
	Suscetível (\leq S)	Resistente ($>$ R)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25	0,25

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

A atividade antimicrobiana da lefamulina contra *S. pneumoniae* e *S. aureus* correlacionou-se melhor com a razão entre a área sob a curva de concentração-tempo do medicamento livre ao longo de 24 horas e a concentração inibitória mínima (razão AUC/CIM de 24 horas).

Eficácia clínica contra agentes patogénicos específicos

A eficácia foi demonstrada em estudos clínicos contra agentes patogénicos suscetíveis à lefamulina *in vitro* para cada uma das seguintes indicações:

Pneumonia adquirida na comunidade

- Bactérias Gram-positivas:
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Staphylococcus aureus*
- Bactérias Gram-negativas:
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Legionella pneumophila*
- Outras bactérias:
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Chlamydophila pneumoniae*

A eficácia clínica não foi estabelecida em relação aos seguintes agentes patogénicos relevantes para as indicações aprovadas, embora os estudos *in vitro* sugiram que seriam suscetíveis à lefamulina na ausência de mecanismos de resistência adquiridos:

- Bactérias Gram-negativas:
 - *Haemophilus parainfluenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Xenleta em um ou mais subgrupos da população pediátrica para a pneumonia adquirida na comunidade (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Informações de ensaios clínicos

Numa análise post hoc de subgrupos de dois ensaios de Fase 3 em doentes com pneumonia adquirida na comunidade, as taxas de cura clínica numa consulta pós-tratamento em doentes com uma cultura de expectoração positiva, cultura de sangue positiva ou teste positivo ao antígeno urinário para *S. pneumoniae* foram mais baixas nos doentes tratados com lefamulina do que nos doentes tratados com moxifloxacina. Quando o tratamento foi iniciado por via intravenosa, as taxas de cura foram de 28/36 [77,8 %; (intervalos de confiança de 95% (IC) 60,8 % a 89,9 %)] para a lefamulina comparativamente a 26/31 [83,9 %; (IC de 95 %, 66,3% a 94,6 %)] para a moxifloxacina. Quando o tratamento foi iniciado por via oral, as taxas de cura foram de 19/25 (76 %; IC de 95 %, 55,9 % a 90,6 %) comparativamente a 30/32 (93,8 %; IC de 95 % CI 79,2% a 99,2%), respetivamente.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Não aplicável.

Distribuição

A lefamulina apresenta ligação moderada a alta às proteínas plasmáticas (glicoproteína ácida alfa-1 > albumina sérica humana) num intervalo de 88-97 % a uma concentração de 1 µg/ml, 83-94 % a 3 µg/ml e 73-86 % a 10 µg/ml (dependendo do ensaio), demonstrando uma ligação não linear saturável. O volume de distribuição (V_{dss}) é aproximadamente de 2,5 l/kg. A rápida distribuição da lefamulina nos tecidos cutâneos e tecidos moles foi demonstrada através de microdiálise, e a distribuição no líquido de revestimento epitelial (LRE) foi demonstrada com recurso a lavagem broncoalveolar.

Biotransformação

No plasma, entre 24 e 42 % da lefamulina é metabolizada principalmente pelas reações da fase I do CYP3A, dando origem sobretudo a metabolitos hidroxilados sem propriedades antibacterianas, nomeadamente o principal metabolito BC-8041 (2R-hidroxi-lefamulina). O BC-8041 é o único metabolito no plasma responsável por >10 % (13,6 % a 17,3 %) do material total relacionado com o medicamento após a administração oral, enquanto nenhum metabolito excedeu 10 % (≤6,7 %) após a administração intravenosa.

Eliminação

A eliminação foi multifásica e o $t_{1/2}$ terminal variou entre 9 e 10 horas após uma única administração oral ou intravenosa. Globalmente, a lefamulina foi principalmente eliminada por via não renal. Entre 9,6 % e 14,1 % de uma dose intravenosa de lefamulina foi excretada como medicamento não metabolizado na urina. A depuração total pelo corpo e a depuração renal após perfusão intravenosa de 150 mg foram de aproximadamente de 20 l/h e 1,6 l/h, respetivamente.

Populações especiais

Não se observaram diferenças clinicamente significativas na farmacocinética da lefamulina com base no género, na raça ou no peso.

Idosos

Nos doentes com PAC, verificou-se uma tendência para um aumento da exposição à lefamulina com o aumento da idade, com um aumento de ~50 % na AUC₀₋₂₄ no estado estacionário em doentes com idade ≥85 anos, em comparação com os doentes com idade <65 anos.

Insuficiência renal

Foi realizado um estudo para comparar a farmacocinética da lefamulina após a administração por via intravenosa de 150 mg em 8 indivíduos com insuficiência renal grave e 7 controlos saudáveis equiparados. Outros 8 doentes que necessitavam de hemodiálise receberam 150 mg de lefamulina por via intravenosa imediatamente antes da diálise (em diálise) e num dia sem diálise (fora da diálise). A AUC, C_{máx} e CL da lefamulina e o seu metabolito principal foram comparáveis entre indivíduos com insuficiência renal grave e indivíduos saudáveis, assim como em indivíduos que necessitavam de hemodiálise, submetidos a diálise ou não. A lefamulina e o seu principal metabolito não eram dialisáveis. A insuficiência renal não afetou a eliminação da lefamulina.

Insuficiência hepática

Foi realizado um estudo para comparar a farmacocinética da lefamulina após administração por via intravenosa de 150 mg em 8 indivíduos com insuficiência hepática moderada (classe B de Child-Pugh), 8 indivíduos com insuficiência hepática grave (classe C de Child-Pugh) e 11 controlos

saudáveis equiparados. Não foram observadas alterações clinicamente significativas da AUC, $C_{m\acute{a}x}$ e CL totais da lefamulina e do seu principal metabolito entre os indivíduos com insuficiência hepática moderada ou grave e os controles saudáveis equiparados. A insuficiência hepática não afetou significativamente a eliminação da lefamulina. A ligação às proteínas plasmáticas diminuiu com o aumento da insuficiência.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

Não se verificaram efeitos na fertilidade masculina ou feminina em ratos que tenham sido considerados relacionados com a lefamulina. A lefamulina/os metabolitos são excretados no leite de ratos fêmea lactantes. As concentrações máximas de radioatividade no plasma e no leite foram, respectivamente, de 3,29 e 10,7 μg equivalentes/g, após uma dose única de 30 mg/kg de lefamulina marcada com isótopos radioativos. A lefamulina/os metabolitos atravessaram a placenta em ratos fêmea gestantes. No plasma de crias lactentes de rato, a exposição à lefamulina foi demonstrada em apenas 1 de 3 ninhadas de progenitoras tratadas em cada um dos grupos de dose média e elevada no dia 4 após o nascimento. Não foi quantificado nenhum parâmetro de ensaio no plasma das crias no dia 20 após o nascimento.

As reações adversas observadas nos animais sujeitos a níveis de exposição análogos aos níveis de exposição clínica, e com eventual relevância para a utilização clínica, foram as seguintes:

No estudo de desenvolvimento embrionário-fetal da lefamulina em ratos durante a organogênese (GD 6-17), verificaram-se 1, 0, 2 e 1 fetos malformados nos grupos de controlo, de dose baixa, média e elevada. As conclusões incluíram malformações (fenda palatina, maxilar inferior curto, malformações vertebrais e das costelas e um quisto na região do pescoço) nas doses média e elevada, mas a relação com o tratamento é considerada ambígua. A diminuição ou ausência de ossificação em vários elementos esqueléticos em todos os grupos tratados pode indicar atraso no desenvolvimento relacionado com o tratamento em todas as doses avaliadas.

No estudo de desenvolvimento embrionário-fetal da lefamulina em coelhos durante a organogênese (GD 6-18), o baixo número de fetos vivos no útero nos grupos tratados limitou a interpretação do estudo. As conclusões adicionais do grupo de dose elevada incluíram uma diminuição do peso fetal e uma diminuição ou ausência de ossificação dos elementos esqueléticos, o que pode ser indicativo de atraso no desenvolvimento.

Num estudo de desenvolvimento pré-natal e pós-natal em ratos, o índice de nados-vivos foi reduzido (87,4 %) no grupo de dose elevada. Na ausência de conclusões relacionadas com o mesmo nível de dose no estudo de desenvolvimento embrionário-fetal em ratos, a ocorrência de nados-mortos foi considerada um efeito da fase avançada da gravidez ou do parto.

Evidências de anemia regenerativa dependente da dose em ambas as espécies indicaram que a lefamulina era potencialmente hemolítica em concentrações dez vezes superiores à concentração da solução de perfusão que será utilizada clinicamente. Este efeito não foi aparente numa avaliação *in vitro* da compatibilidade sanguínea utilizando sangue humano a uma concentração de 0,6 mg/ml.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Concentrado

Cloreto de sódio

Água para preparações injetáveis

Solvente

Ácido cítrico
Citrato de sódio
Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

Após a diluição

Foi demonstrada estabilidade química e física de utilização da solução diluída durante 24 horas à temperatura ambiente e 48 horas a 2 °C a 8 °C. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja imediatamente utilizado, os tempos de conservação em utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ultrapassar 24 horas a 2–8 °C, a não ser que a reconstituição/diluição tenha sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Concentrado

Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C). Não congelar.

Solvente

Conservar a uma temperatura inferior a 25 °C. Não congelar.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Uma embalagem contém:

Vidro de tipo I, fechado com uma rolha (borracha de clorobutilo) e selado com uma cápsula destacável, 2 frascos para injetáveis com 15 ml de concentrado.

Sacos de perfusão de polipropileno (PP), 2 sacos com 250 ml de solvente.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Precauções gerais

Cada frasco para injetáveis e saco de perfusão destina-se apenas a uma única administração. Devem ser aplicadas técnicas assépticas padrão para a preparação e administração da solução.

Instruções de diluição e perfusão

O concentrado de Xenleta tem de ser misturado no saco de solvente que contém 250 ml de solução salina tamponada com citrato 10 mM e administrado por perfusão.

1. Retirar asseticamente 15 ml de concentrado de Xenleta do frasco para injetáveis.

2. Transferir o concentrado para o saco de solvente que contém 250 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 0,9 % tamponada com citrato 10 mM.
3. Eliminar qualquer parte de concentrado não utilizada do frasco para injetáveis. O frasco para injetáveis de concentrado e o saco da solução de solvente destinam-se apenas a uma única administração.
4. A solução diluída deve ser límpida e incolor. Os medicamentos parentéricos devem ser inspecionados visualmente para detecção de partículas e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o recipiente permitirem.
5. Administrar por perfusão intravenosa durante um período de 60 minutos por perfusão direta ou através de um conjunto de perfusão intravenosa de tipo Y, que pode já estar instalado. Evitar a perfusão intravenosa rápida ou em bólus.
6. Administrar exclusivamente por perfusão intravenosa.

Não foi estabelecida a compatibilidade de Xenleta reconstituído com aditivos, substâncias ou medicamentos intravenosos que não a perfusão intravenosa de cloreto de sódio a 0,9 % tamponada com citrato 10 mM e a perfusão intravenosa de cloreto de sódio a 0,9 %. Se for utilizada uma linha intravenosa comum para administrar outros medicamentos para além de Xenleta, a linha deve ser lavada antes e depois de cada administração de Xenleta com perfusão intravenosa de cloreto de sódio a 0,9 %.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1457/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: 27 de julho de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO RELATIVAMENTE AO FORNECIMENTO OU UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO RELATIVAMENTE AO FORNECIMENTO OU UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO USO SEGURO E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. MARCA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xenleta 600 mg comprimidos revestidos por película
Lefamulina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém acetato de lefamulina equivalente a 600 mg de lefamulina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

10 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1457/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Xenleta

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

PELÍCULA METÁLICA DO BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xenleta 600 mg comprimidos revestidos por película
Lefamulina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nabriva Therapeutics

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR DO KIT****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xenleta 150 mg concentrado e solvente para solução para perfusão
Lefamulina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis de concentrado contém acetato de lefamulina equivalente a 150 mg de lefamulina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Concentrado:
Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis

Saco de solvente:
Cloreto de sódio
Citrato de sódio
Ácido cítrico
Água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado e solvente para solução para perfusão
2 frascos para injetáveis de concentrado de lefamulina
2 sacos de solvente

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa após diluição
Apenas para uma única utilização.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1457/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM DO FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xenleta 150 mg concentrado para solução para perfusão
Lefamulina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém acetato de lefamulina equivalente a 150 mg de lefamulina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

2 frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa após diluição
Apenas para uma única utilização.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1457/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**Embalagem do solvente IV para diluição****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Solvente para Xenleta
Solvente para solução para perfusão

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Cloreto de sódio, citrato de sódio e ácido cítrico na água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solvente para solução para perfusão
2 sacos de 250 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para via intravenosa.
Utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25 °C.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Nabriva Therapeutics Ireland DAC

Alexandra House, Office 225/227
The Sweepstakes, Ballsbridge
Dublin 4, D04 C7H2
República da Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1457/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO PARA INJETÁVEIS DE CONCENTRADO (15 ml)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xenleta 150 mg concentrado para solução para perfusão
Lefamulina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém acetato de lefamulina equivalente a 150 mg de lefamulina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém cloreto de sódio e água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado estéril
15 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa após diluição
Utilização única.
Ler o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1457/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Rótulo do saco de perfusão com solvente

1. NOME DO MEDICAMENTO

Solvente para Xenleta
IV

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Cada saco contém: cloreto de sódio, citrato de sódio e ácido cítrico na água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solvente para solução para perfusão
250 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para via intravenosa.
Utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25 °C.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1457/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Xenleta 600 mg comprimidos revestidos por película Lefamulina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

O que é Xenleta e para que é utilizado

2. O que precisa de saber antes de tomar Xenleta
3. Como tomar Xenleta
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Xenleta
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Xenleta e para que é utilizado

Xenleta é um medicamento antibiótico que contém a substância ativa lefumalina. Pertence a um grupo de medicamentos denominado «pleuromutilinas».

A lefamulina atua matando determinadas bactérias que causam infeções.

O Xenleta é utilizado para o tratamento de adultos com infeções bacterianas nos pulmões, também conhecidas como pneumonia, quando outros tratamentos para a pneumonia não são considerados adequados.

2. O que precisa de saber antes de tomar Xenleta

Não tome Xenleta

- se tem **alergia à lefamulina** ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tem **alergia a outros medicamentos** da classe da pleuromutilina
- Se está a **tomar certos medicamentos** que podem interagir com o Xenleta. Tal deve-se ao facto de alguns medicamentos poderem impedir que Xenleta atue ou provocar efeitos secundários caso sejam administrados em associação com o Xenleta. Consulte abaixo a secção **outros medicamentos e Xenleta** para ver exemplos.
- Se está a **tomar medicamentos** que podem causar alterações na atividade elétrica do coração observadas com um ECG (ver abaixo em **Outros medicamentos e Xenleta**). Isto ocorre porque a lefamulina pode causar uma condição chamada prolongamento do intervalo QT, ou seja, atividade elétrica alterada que afeta o ritmo do coração.
- se tiver um **desequilíbrio de sal** no sangue (níveis especialmente baixos de potássio no sangue)
- Se tem ou teve um **ritmo cardíaco irregular ou um resultado alterado do ECG chamado prolongamento do QT**
- se tiver um **batimento cardíaco muito lento** (bradicardia)

- se o seu **coração não funcionar suficientemente bem** (insuficiência cardíaca)

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Xenleta

- se tiver **insuficiência renal** e necessitar de diálise.
- se tiver cirrose (**doença do fígado grave**).

Se alguma destas situações se aplica a si, ou se tiver dúvidas, fale com o seu médico antes de tomar Xenleta.

Se desenvolver diarreia grave durante ou após a toma dos comprimidos de Xenleta, fale com o seu médico, pois pode necessitar de interromper o seu medicamento, ou pode ter de tomar outro medicamento para tratar a diarreia. Os antibióticos podem provocar um crescimento excessivo de determinadas bactérias no intestino que podem danificar o intestino e provocar diarreia grave.

Se desenvolver pele amarela (icterícia) ou a parte branca dos seus olhos ficar amarela (scleral icterus), fale com o seu médico, pois pode ser necessário parar de tomar Xenleta ou outros medicamentos.

Outras infeções

Existe uma pequena possibilidade de que possa ter uma infeção diferente causada por outra bactéria durante ou após o tratamento com Xenleta. O seu médico irá monitorizá-lo atentamente quanto a quaisquer novas infeções e dar-lhe outro tratamento, se necessário.

Crianças e adolescentes

A utilização de Xenleta **não é recomendada** em crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e Xenleta

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, pois alguns deles podem afetar ou ser afetados por Xenleta. As listas abaixo fornecem apenas alguns exemplos de medicamentos que devem ser evitados durante a toma de lefamulina ou para os quais é necessária precaução. O seu médico decidirá se a lefamulina for adequada para si.

Não pode tomar nenhum dos seguintes medicamentos com lefamulina:

- carbamazepina, fenitoína, primidona (medicamentos para a epilepsia)
- efavirenz, ritonavir (para o VIH)
- hipericão, um remédio à base de plantas (para a depressão ou falta de ânimo)
- bosentano diltiazem, amiodarona, sotalol, quinidina, procainamida (para a angina de peito, tensão arterial alta ou distúrbios do ritmo cardíaco)
- rifampicina, claritromicina, eritromicina (para infeções bacterianas)
- fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol (para infeções fúngicas)
- cetoconazol (para a doença de Cushing)
- repaglinida (para a diabetes)
- nefazodona, amitriptilina ou pimozida (para a depressão ou outras doenças mentais)

O seu médico poderá ter de ajustar a dose de alguns medicamentos enquanto estiver a tomar lefamulina. Estes medicamentos incluem:

- alprazolam, midazolam, triazolam ou outros medicamentos chamados benzodiazepinas (para a ansiedade)
- Alfentanil (um opioide para a dor)
- Vardenafil (para a disfunção erétil)
- Ibrutinib (para determinados tipos de cancro)
- lovastatina, rosuvastatina ou sinvastatina (para reduzir os níveis de colesterol)
- * metformina (para a diabetes)
- * zolpidem (para insónias)
- * etinilestradiol (utilizado na pílula)

* verapamil (para tensão alta)

Xenleta com alimentos e bebidas

Xenleta deve ser tomado com o estômago vazio, pelo menos 1 hora antes ou 2 horas após uma refeição. Tal deve-se ao facto de os alimentos e algumas bebidas poderem afetar a forma como os medicamentos.

Não pode comer toranja nem beber sumo de toranja durante o tratamento com Xenleta, uma vez que pode interagir com Xenleta e aumentar os efeitos indesejáveis.

Gravidez, amamentação

Não tome Xenleta se estiver grávida ou a amamentar. Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

A toma de Xenleta não tem influência sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Xenleta contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

3. Como tomar Xenleta

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de um comprimido de 600 mg de Xenleta tomado a cada 12 horas durante 5 dias. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água.

Os comprimidos de Xenleta podem também ser tomados após o início do tratamento com Xenleta por via intravenosa. O número de dias que necessita, posteriormente, de tomar comprimidos de Xenleta dependerá do número de dias que recebeu o tratamento gota a gota.

O seu médico informá-lo-á durante quanto tempo deve tomar Xenleta. É importante que complete o tratamento.

Se tomar mais Xenleta do que deveria

Se tomar acidentalmente demasiados comprimidos, consulte o seu médico ou farmacêutico.

Caso se tenha esquecido de tomar Xenleta

Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar. Deve continuar o tratamento a partir da próxima dose prevista.

Se parar de tomar Xenleta

Complete o tratamento prescrito pelo seu médico, mesmo que comece a sentir-se melhor antes de ter tomado todos os comprimidos. Se parar de tomar os comprimidos demasiado cedo, a infeção pode reaparecer ou a sua doença pode tornar-se ainda mais grave.

Algumas bactérias podem permanecer e tornar-se resistentes aos antibióticos se não completar o tratamento ou se não tomar os comprimidos a horas certas. Isto pode fazer com que a infeção reapareça ou que o antibiótico não funcione se a infeção reaparecer.

Se tiver um efeito secundário que lhe cause preocupação, informe imediatamente um médico para obter aconselhamento antes de tomar a dose seguinte.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- baixos níveis de potássio no sangue (hipocaliemia), que podem causar fraqueza muscular, contração muscular ou ritmo cardíaco anormal
- dificuldade em dormir (insónia)
- dor de cabeça
- alteração do ritmo cardíaco (observada num ECG, que monitoriza a atividade elétrica do coração)
- diarreia
- enjoos (náuseas) ou vômitos
- aumento de uma enzima especial do fígado no sangue (transaminases)

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- inflamação do intestino que causa diarreia (colite), devido a uma infeção por um tipo de bactéria denominada *Clostridioides difficile* (anteriormente denominada *Clostridium difficile*)
- infeção por fungo (levedura) da garganta e boca (aftas ou candidíase oral)
- infeção por fungo (levedura) da vagina e da vulva (candidíase vaginal)
- redução dos glóbulos vermelhos (anemia), que pode tornar a pele pálida e causar fraqueza ou falta de ar
- redução das plaquetas sanguíneas (células sanguíneas que ajudam o sangue a coagular), o que aumenta o risco de hemorragia ou hematomas
- sensação de ansiedade
- tonturas
- sensação de cansaço ou sonolência
- batimento ou ritmo cardíaco irregular ou palpitações
- dor na parte de trás do nariz e da garganta
- dor de estômago, dor no abdómen ou em torno do estômago
- prisão de ventre
- indigestão, acidez do estômago (azia) ou inflamação do revestimento do estômago (gastrite)
- aumento de uma enzima do fígado no sangue (gama-glutamilttransferase e fosfatase alcalina)
- aumento de uma enzima dos músculos no sangue (creatinafosfoquinase)
- dificuldade em urinar ou esvaziar totalmente a bexiga (retenção urinária)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Xenleta

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e no blister. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Xenleta

- A substância ativa é a lefamulina. Cada comprimido contém acetato de lefamulina equivalente a 600 mg de lefamulina.
- Os outros componentes são: dióxido de silício coloidal (E551), croscarmelose sódica (E468), estearato de magnésio (E572), manitol (E421), celulose microcristalina (E460), povidona K30, talco (E553b).
- Revestimento por película: óxido de ferro negro (E172), laca índigo carmim (E132), macrogol, álcool polivinílico (E1203), propilenoglicol, goma laca (E904), talco, dióxido de titânio (E171).

Qual o aspeto de Xenleta e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Xenleta 600 mg são azuis, ovais, revestidos por película com «LED 600» impresso a preto numa das faces.

Os comprimidos revestidos por película de Xenleta são fornecidos em blisters de 10 comprimidos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o doente

Xenleta 150 mg concentrado e solvente para solução para perfusão

Lefamulina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Xenleta e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Xenleta
3. Como lhe será administrado Xenleta
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Xenleta
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Xenleta e para que é utilizado

Xenleta é um medicamento antibiótico que contém a substância ativa lefumalina. Pertence a um grupo de medicamentos denominado «pleuromutilinas».

A lefamulina atua matando determinadas bactérias que causam infeções.

O Xenleta é utilizado para o tratamento de adultos com infeções bacterianas nos pulmões, também conhecidas como pneumonia, quando outros tratamentos para a pneumonia não são considerados adequados.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Xenleta

Não lhe deve ser administrado Xenleta

- se tem **alergia à lefamulina** ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tem **alergia a outros medicamentos** da classe da pleuromutilina
- Se está a **tomar certos medicamentos** que podem interagir com o Xenleta. Tal deve-se ao facto de alguns medicamentos poderem deixar de funcionar ou provocar efeitos secundários caso sejam administrados em associação com o Xenleta. Ver também a secção **Outros medicamentos e Xenleta** para exemplos.
- Se está a **tomar medicamentos** que podem causar alterações na atividade elétrica do coração observadas com um ECG (ver abaixo em **Outros medicamentos e Xenleta**). Isto ocorre porque a lefamulina pode causar uma condição chamada prolongamento do intervalo QT, ou seja, atividade elétrica anormal que afeta o ritmo do coração.
- se tiver um **desequilíbrio de sal** no sangue (níveis especialmente baixos de potássio no sangue)
- Se tem ou teve um **ritmo cardíaco irregular ou um achado anormal de ECG designado prolongamento do intervalo QT**
- se tiver um **batimento cardíaco muito lento** (bradicardia)

- se o seu **coração não funcionar suficientemente bem** (insuficiência cardíaca)

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de tomar Xenleta

- se tiver **insuficiência renal** e necessitar de diálise.
- se tiver cirrose (**doença hepática grave**).

Se alguma destas situações se aplica a si, ou se tiver dúvidas, fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Xenleta.

Se desenvolver diarreia grave durante ou depois da administração de Xenleta, informe imediatamente o seu médico, pois pode ser necessário interromper o tratamento. Os antibióticos podem provocar um crescimento excessivo de determinadas bactérias no intestino que podem danificar o intestino e provocar diarreia grave.

Se desenvolver pele amarela (icterícia) ou a parte branca dos seus olhos ficar amarela (scleral icterus), fale com o seu médico, pois pode ser necessário parar de tomar Xenleta ou outros medicamentos.

Outras infeções

Existe uma pequena possibilidade de que possa ter uma infeção diferente causada por outra bactéria durante ou após o tratamento com Xenleta. O seu médico irá monitorizá-lo atentamente quanto a quaisquer novas infeções e dar-lhe outro tratamento, se necessário.

Crianças e adolescentes

A utilização de Xenleta **não é recomendada** em crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

Outros medicamentos e Xenleta

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, pois alguns deles podem afetar ou ser afetados por Xenleta. As listas abaixo fornecem apenas alguns exemplos de medicamentos que devem ser evitados durante a toma de lefamulina ou para os quais é necessária precaução. O seu médico irá um desenho se a lefamulina for adequada para si.

Não deve tomar nenhum dos seguintes medicamentos com lefamulina:

- carbamazepina, ffenitoína, primidona (medicamentos para a epilepsia);
- efavirenz (para o VIH)
- hipericão, um remédio à base de plantas para a depressão ou falta de ânimo
- bosentano, diltiazem, amiodarona, sotalol, quinidina, procainamida (para a angina de peito, tensão arterial elevada ou distúrbios do ritmo cardíaco)
- rifampicina, claritromicina, eritromicina (para infeções bacterianas)
- fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol (para infeções fúngicas)
- cetoconazol (para a doença de Cushing)
- repaglinida (para a diabetes)
- nefazodona, amitriptilina ou pimoziada (para a depressão ou outras doenças mentais)

O seu médico poderá ter de ajustar a dose de alguns medicamentos enquanto estiver a tomar lefamulina. Estes medicamentos incluem:

- * lovastatina, rosuvastatina ou sinvastatina (para reduzir os níveis de colesterol)
- * metformina (para a diabetes)
- * etinilestradiol (utilizado na pílula)

Gravidez, amamentação

Não lhe deve ser administrado Xenleta se estiver grávida ou a amamentar. Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou enfermeiro antes de receber este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

A toma de Xenleta não tem influência sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Xenleta contém sódio

Este medicamento contém 1,055 mg de sódio (componente principal do sal de mesa/cozinha) por unidade de dose. Isto é equivalente a 53 % da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como lhe será administrado Xenleta

Xenleta será administrado **por um médico ou enfermeiro**.

A dose recomendada para os adultos é de 150 mg a cada 12 horas. O medicamento será administrado através de uma perfusão numa veia (perfusão intravenosa) durante um período de 1 hora.

Normalmente, a terapêutica tem uma duração de 7 dias ou mais se o seu médico assim o recomendar.

O seu médico poderá decidir mudar do tratamento com Xenleta para o tratamento com os comprimidos de Xenleta, para que este possa completar o tratamento num total (administração gota a gota e comprimido) de 7 dias de tratamento.

Se lhe for administrado mais Xenleta do que deveria

Xenleta será administrado no hospital por um médico ou enfermeiro. Portanto, é improvável que lhe seja administrado mais Xenleta do que deveria. Informe o seu médico ou enfermeiro se achar que lhe foi administrado demasiado Xenleta.

Caso se tenha esquecido de uma dose de Xenleta

Xenleta será administrado no hospital por um médico ou enfermeiro. Portanto, é improvável que não receba uma dose de Xenleta. Informe o seu médico ou enfermeiro se achar que uma administração de Xenleta foi esquecida.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- baixos níveis de potássio no sangue (hipocaliemia), que podem causar fraqueza muscular, contração muscular ou ritmo cardíaco anormal
- dificuldade em dormir (insónia)
- cefaleia
- diarreia
- enjoos (náuseas) ou vómitos
- aumento de uma enzima hepática especial no sangue (transaminases)
- vermelhidão ou inchaço ou dor no local da injeção
- alteração do ritmo cardíaco (observada num ECG, que monitoriza a atividade elétrica do coração)

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- inflamação do intestino que causa diarreia (colite), devido a uma infeção por um tipo de bactéria denominada *Clostridioides difficile* (anteriormente denominada *Clostridium difficile*)
- infeção por fungo (levedura) da garganta e boca (aftas ou candidíase oral)
- infeção por fungo (levedura) da vagina e da vulva (candidíase vaginal)
- redução dos glóbulos vermelhos (anemia), que pode tornar a pele pálida e causar fraqueza ou falta de ar
- redução das plaquetas sanguíneas (células sanguíneas que ajudam o sangue a coagular), o que aumenta o risco de hemorragia ou hematomas

- sensação de ansiedade
- tonturas
- sensação de cansaço ou sonolência
- batimento ou ritmo cardíaco irregular ou palpitações
- dor na parte de trás do nariz e da garganta
- dor de estômago, dor no abdômen ou em torno do estômago
- obstipação
- indigestão, acidez do estômago (azia) ou inflamação do revestimento do estômago (gastrite)
- aumento de uma enzima hepática no sangue (gama-glutamilttransferase e fosfatase alcalina)
- aumento de uma enzima dos músculos no sangue (creatinafosfoquinase)
- dificuldade em urinar ou esvaziar totalmente a bexiga (retenção urinária)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Xenleta

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Concentrado: Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C). Não congelar.

Solvente: Armazenar a uma temperatura inferior a 25 °C. Não congelar.

Após a diluição:

A estabilidade da solução diluída foi demonstrada durante 24 horas à temperatura ambiente e 48 horas a 2 °C a 8 °C. Administrar imediatamente após a diluição. Caso não seja imediatamente utilizado, os tempos de conservação em utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ultrapassar 24 horas a 2 °C a 8 °C, a não ser que a reconstituição/diluição tenha sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.

A solução diluída deve ser límpida e incolor e não deve ser utilizada se contiver partículas ou se a solução estiver turva.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Xenleta

- A substância ativa é a lefamulina. Cada frasco para injetáveis contém acetato de lefamulina equivalente a 150 mg de lefamulina.
- Os outros componentes são: ácido cítrico (E330), citrato de sódio di-hidratado (E331), cloreto de sódio e água para injetáveis.

Qual o aspeto de Xenleta e conteúdo da embalagem

Xenleta é um concentrado para solução para perfusão.

O concentrado é uma solução límpida e incolor num frasco para injetáveis de vidro, fechado com uma rolha de borracha e selado com uma cápsula destacável.

O solvente é uma solução límpida e incolor num saco de perfusão de polipropileno.

Xenleta é fornecido numa embalagem com 2 frascos para injetáveis de concentrado e 2 sacos de perfusão com solvente.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

<.....>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Instruções de diluição antes da administração

Os medicamentos parentéricos (intravenosos) devem ser inspecionados visualmente para deteção de partículas ou descoloração antes da administração. Apenas as soluções límpidas, incolores e isentas de partículas visíveis devem ser diluídas.

Como preparar Xenleta para administração

Precauções gerais

Cada frasco para injetáveis e saco de perfusão destina-se apenas a uma única administração. Devem ser aplicadas técnicas asséticas padrão para a preparação e administração da solução.

Instruções de diluição e perfusão

O concentrado de Xenleta tem de ser misturado no saco de solvente que contém 250 ml de solução salina tamponada com citrato 10 mM e administrado por perfusão.

1. Retirar asseticamente 15 ml de concentrado de Xenleta do frasco para injetáveis.
2. Transferir o concentrado para o saco de solvente que contém 250 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9 % tamponada com citrato 10 mM.
3. Eliminar qualquer parte de concentrado não utilizada do frasco para injetáveis. O frasco para injetáveis de concentrado e o saco da solução de solvente destinam-se apenas a uma única administração.
4. A solução diluída deve ser límpida e incolor. Os medicamentos parentéricos devem ser inspecionados visualmente para deteção de partículas e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o recipiente permitirem.
5. Administrar por perfusão intravenosa durante um período de 60 minutos por perfusão direta ou através de um conjunto de perfusão intravenosa de tipo Y, que pode já estar instalado. Evitar a perfusão intravenosa rápida ou em bólus.
6. Administrar exclusivamente por perfusão intravenosa.

Não foi estabelecida a compatibilidade de Xenleta reconstituído com aditivos, substâncias ou medicamentos intravenosos que não a perfusão intravenosa de cloreto de sódio a 0,9 % tamponada com citrato 10 mM ou perfusão intravenosa de cloreto de sódio a 0,9 %. Se for utilizada uma linha intravenosa comum para administrar outros medicamentos para além de Xenleta, a linha deve ser lavada antes e depois de cada administração de Xenleta com perfusão intravenosa de cloreto de sódio a 0,9 %.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.