

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrXENLETA^{MC}
Comprimés de léfamuline
Comprimés, 600 mg de léfamuline (sous forme d'acétate de léfamuline), par voie orale

PrXENLETA^{MC}
Léfamuline pour injection
Solution, 150 mg/15 mL (10 mg/mL) de léfamuline
(sous forme d'acétate de léfamuline), par voie intraveineuse

Agent antibactérien

Code ATC : J01XX12

Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc.
7025 Langer Dr. Suite 301
Mississauga (Ontario)
L5N 0E8
www.sunovion.ca

Date d'approbation initiale :
10 juillet 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 233292

XENLETA^{MC} est une marque de commerce de Nabriva Therapeutics et est utilisée sous licence.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
3.1 Considérations posologiques	5
3.2 Posologie recommandée et modification posologique	5
3.2.1 Modification posologique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique	5
3.3 Administration	6
3.3.1 Instructions pour la dilution et la perfusion :	6
3.4 Dose oubliée.....	7
4 SURDOSAGE	7
5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT	7
6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
6.1 Populations particulières	12
6.1.1 Femmes enceintes	12
6.1.2 Allaitement	12
6.1.3 Enfants.....	13
6.1.4 Femmes et hommes aptes à procréer.....	13
6.1.5 Personnes âgées.....	13
6.1.6 Insuffisance hépatique.....	13
7 EFFETS INDÉSIRABLES	13
7.1 Aperçu des effets indésirables	13
7.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques	14
7.3 Effets indésirables moins courants identifiés lors des essais cliniques.....	17
7.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres.....	17
7.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché.....	17
8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
8.1 Aperçu.....	18
8.2 Interactions médicament-médicament	18
8.3 Interactions médicament-aliment.....	20
8.4 Interactions médicament-plante médicinale	20
8.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	20
9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
9.1 Mode d'action	20

9.2	Pharmacodynamique.....	20
9.3	Pharmacocinétique.....	21
10	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	25
11	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	26
12	ESSAIS CLINIQUES.....	26
12.1	Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude.....	26
12.2	Résultats de l'étude	29
13	MICROBIOLOGIE.....	30
14	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	34
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	37
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	42

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

XENLETA (léfamuline) est indiqué pour le traitement des adultes atteints de :

- Pneumonie extrahospitalière (PEH) causée par : *Streptococcus pneumoniae*, y compris les souches multipharmacorésistantes (SPMPR)*, *Staphylococcus aureus* (isolats sensibles à la méthicilline), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, et *Chlamydomphila pneumoniae*.

* « SPMPR » fait référence aux isolats résistants à au moins deux des classes d'antibiotique(s) suivantes : pénicillines, céphalosporines, macrolides, tétracyclines, lincosamides, fluoroquinolones et inhibiteurs de la synthèse du folate.

De manière à réduire l'apparition de bactéries résistantes aux médicaments et à maintenir l'efficacité de XENLETA et d'autres médicaments antibactériens, XENLETA devrait servir uniquement à traiter les infections confirmées ou qui sont fortement soupçonnées d'être causées par une bactérie sensible. Si l'on dispose de renseignements sur la culture et la sensibilité, ils doivent être pris en compte pour la sélection ou la modification du traitement antibactérien. En l'absence de telles données, les tendances locales sur le plan épidémiologique et de la sensibilité peuvent contribuer à la sélection empirique du traitement.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucune différence globale concernant l'innocuité et l'efficacité de XENLETA n'a été observée entre ces patients et les patients adultes plus jeunes. Les taux de réponse clinique précoce dans le sous-groupe des patients âgés de ≥ 65 ans étaient semblables à ceux observés chez les patients âgés de < 65 ans et étaient comparables entre les groupes de traitement (XENLETA par rapport à moxifloxacine).

2 CONTRE-INDICATIONS

XENLETA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

Substrats du CYP3A4 qui allongent l'intervalle QT : XENLETA (comprimés de léfamuline) est contre-indiqué chez les patients qui prennent des substrats sensibles du CYP3A4 qui allongent l'intervalle QT (par exemple, le pimozide). L'administration concomitante de XENLETA par voie orale avec des substrats sensibles du CYP3A4, comme le pimozide, peut accroître les concentrations plasmatiques de ces médicaments, entraînant en retour un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes. Voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

Mises en garde et précautions importantes

- Il a été démontré que XENLETA allonge l'intervalle QT à l'électrocardiogramme chez certains patients (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Allongement de l'intervalle QT**).

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Considérations posologiques

XENLETA peut être administré de deux façons : par voie orale (comprimés) et sous forme de solution injectable par voie intraveineuse (IV).

- Solution injectable : léfamuline (sous forme d'acétate de léfamuline) à 10 milligrammes (mg)/millilitre (mL), soit 150 mg de léfamuline dans 15 mL de solution saline normale (chlorure de sodium à 0,9 %), à diluer pour une concentration finale de 0,6 mg/mL.
- Comprimés : 600 mg de léfamuline (sous forme d'acétate de léfamuline).

3.2 Posologie recommandée et modification posologique

Pour le traitement des adultes atteints de PEH, la posologie recommandée de XENLETA est décrite ci-dessous :

Tableau 1 : Posologie de XENLETA chez les patients adultes atteints de PEH

Dose	Durée du traitement
150 mg toutes les 12 heures (h) en perfusion intraveineuse de 60 minutes*	5 à 7 jours
600 mg par voie orale toutes les 12 heures**	5 jours

* Possibilité de passer aux comprimés de XENLETA à 600 mg par voie orale toutes les 12 heures pour faire le traitement.

** Les comprimés doivent être pris à jeun, au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients gériatriques (âgés de 65 ans et plus).

Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale, y compris ceux sous hémodialyse. Voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**.

3.2.1 Modification posologique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique

XENLETA (léfamuline pour injection)

Réduire la posologie de XENLETA (léfamuline pour injection) à 150 mg administrés par perfusion intraveineuse pendant 60 minutes toutes les 24 heures chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Aucune modification posologique de XENLETA (léfamuline pour injection) n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). Voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Insuffisance hépatique**.

XENLETA (comprimés de léfamuline)

XENLETA (comprimés de léfamuline) n'a pas été étudié et n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou sévère (classe C de Child-Pugh). Aucune modification posologique de XENLETA (comprimés de léfamuline) n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh).

3.3 Administration

XENLETA (léfamuline pour injection)

XENLETA (léfamuline pour injection) est administré par perfusion intraveineuse pendant 60 minutes après avoir été mélangé dans une solution de 250 mL de chlorure de sodium à 0,9 % tamponnée par du citrate à 10 mM. Le débit de perfusion recommandé ne doit pas être dépassé. Voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Allongement de l'intervalle QT.**

Précautions générales :

- Chaque flacon et poche de perfusion sont à usage unique.
- Les techniques aseptiques standard doivent être utilisées pour la préparation et l'administration de la solution.
- Pour améliorer la tolérabilité locale, il est recommandé de suivre attentivement les consignes de dilution et de perfusion. La dose et le débit de perfusion recommandés ne doivent pas être dépassés.

XENLETA (comprimés de léfamuline)

- Un comprimé de 600 mg doit être pris au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas.
- Les comprimés doivent être avalés entiers avec une quantité suffisante d'eau (il ne faut pas les écraser ni les fractionner).

3.3.1 Instructions pour la dilution et la perfusion :

Tableau 2 : Dilution

Taille de la poche de perfusion	Volume de solution à ajouter au diluant	Volume approximatif disponible	Concentration nominale
250 mL	15 mL	265 mL	0,60 mg/mL

XENLETA (léfamuline pour injection) doit être mélangé dans la poche de solvant contenant 250 mL de solution saline tamponnée par du citrate à 10 mM, puis administré par perfusion.

1. La totalité du flacon de XENLETA (léfamuline pour injection) de 15 mL doit être diluée dans la poche de diluant fournie avec XENLETA (léfamuline pour injection) contenant une solution de 250 mL de chlorure de sodium à 0,9 % tamponnée par du citrate à 10 mM.
2. L'ajout de XENLETA (léfamuline pour injection) dans la poche de diluant doit se faire de façon aseptique. Bien mélanger.
3. Le flacon de solution et la poche de solution de diluant sont à usage unique.
4. La solution diluée doit être translucide et incolore. Les produits médicamenteux à usage

parentéral doivent être inspectés visuellement avant leur administration pour déceler toute particule et décoloration, lorsque la solution et le contenant le permettent. La poche de diluant doit être utilisée uniquement si la solution est translucide et que le contenant n'est pas endommagé.

5. Administrer par perfusion intraveineuse sur une période de 60 minutes, directement ou au moyen d'un dispositif de perfusion intraveineuse de type Y possiblement déjà en place. Ne pas administrer rapidement ou par bolus intraveineux.
6. Ne pas utiliser la poche de diluant avec des raccords en série.
7. Administrer par perfusion intraveineuse uniquement. XENLETA n'est pas destiné à une administration intra-artérielle, intramusculaire, intrathécale, intrapéritonéale ou sous-cutanée.

La stabilité chimique et physique durant l'utilisation du produit après sa dilution a été démontrée pendant 24 heures à la température ambiante et pendant 48 heures à une température entre 2 et 8 °C. Voir la section **ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**.

La compatibilité de XENLETA reconstitué avec des médicaments, des additifs ou des substances autres que la perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 % avec un tampon au citrate 10 mm et la perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 % n'a pas été établie.. Si le cathéter intraveineux est utilisé pour administrer d'autres médicaments, outre XENLETA, il doit être rincé avant et après chaque administration de XENLETA avec une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 %. Il ne faut pas ajouter d'autres additifs à la poche de diluant parce que leur compatibilité avec XENLETA pour injection n'a pas été établie.

3.4 Dose oubliée

Si le patient oublie une dose, il doit la prendre dès que possible et à tout moment jusqu'à 8 heures avant la prochaine dose prévue. S'il reste moins de 8 heures avant la dose prévue suivante, ne prenez pas la dose oubliée et reprenez le traitement à la prochaine dose prévue.

4 SURDOSAGE

Le traitement d'une surdose de XENLETA consiste en l'administration de mesures de soutien général et la surveillance du patient. L'estomac doit être vidé. Une hydratation adéquate doit être maintenue, et les électrolytes doivent être surveillés. Une surveillance par électrocardiogramme (ECG) est recommandée. L'hémodialyse ne peut éliminer efficacement XENLETA de la circulation générale.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau 3 : Formes posologiques, concentrations, composition, et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration (dosage, teneur)/ composition	Ingrédients non médicinaux
-----------------------	----------------------------------------------------------------	----------------------------

Intraveineuse (perfusion)	Solution pour injection / 10 mg/mL de léfamuline (sous forme d'acétate de léfamuline)	Chlorure de sodium, eau pour injection
	Diluant / poche de diluant avec solution de 250 mL de chlorure de sodium à 0,9 % tamponnée par du citrate à 10 mM	Acide citrique anhydre, chlorure de sodium, citrate trisodique dihydraté, eau pour injection
Orale	Comprimé enrobé 600 mg de léfamuline (sous forme d'acétate de léfamuline)	Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silice colloïdale, mannitol, povidone K30, stéarate de magnésium, talc Pellicule du comprimé : bleu Opadry® II 85F205110, contenant : alcool polyvinylique (en partie hydrolysé), bleu FD&C n° 2 sur substrat d'aluminium, dioxyde de titane, macrogol/PEG, talc Encre à imprimer : encre noire de monogramme Opacode® contenant : alcool butylique, alcool isopropylique, gomme laque, oxyde de fer noir, propylène glycol, solution d'hydroxyde d'ammonium

Solution pour injection

XENLETA (léfamuline pour injection) est une solution translucide, incolore, stérile et non pyrogène pour administration intraveineuse, contenant 150 mg de léfamuline dans une solution de 15 mL de chlorure de sodium à 0,9 %, dans un flacon à usage unique destiné à être dilué dans une solution de 250 mL de chlorure de sodium à 0,9 % tamponnée par du citrate à 10 mM (pH de 5). Le produit pharmaceutique est fourni dans un flacon de verre transparent de type I de 15 mL avec un bouchon en caoutchouc gris, un sceau d'aluminium et un capuchon amovible en polypropylène. Le diluant est fourni dans des poches pour perfusion contenant une solution de 250 mL de chlorure de sodium à 0,9 % tamponnée par du citrate à 10 mM (pH de 5), stérile et non pyrogène.

La solution est fournie comme suit :

Flacons à usage unique contenant 150 mg de léfamuline; offerts en boîtes de 6.

Poches de diluant de 250 mL à usage unique avec tampon de citrate; offertes en boîtes de 6.

Comprimés

XENLETA (comprimés de léfamuline) est offert en comprimés bleus, ovales et enrobés contenant 600 mg de léfamuline (sous forme d'acétate de léfamuline). Le comprimé porte la gravure « LEF 600 » en noir sur un côté.

Les comprimés sont fournis comme suit :

Flacons en polyéthylène de haute densité (PEHD) de 30 comprimés avec couvercle à l'épreuve des enfants.

Plaquettes alvéolées opaques unidoses contenant 2 ou 10 comprimés.

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Appareil cardiovasculaire

Allongement de l'intervalle QT

Il a été démontré que XENLETA entraîne un allongement dépendant de la concentration de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (ECG) chez certains patients. L'allongement de l'intervalle QTc peut entraîner un risque accru d'arythmies ventriculaires, y compris des torsades de pointes. En général, le risque de torsade de pointes augmente avec l'ampleur de l'allongement de l'intervalle QTc produit par le médicament. La torsade de pointes peut être asymptomatique ou ressentie par le patient comme un étourdissement, des palpitations, une syncope ou des convulsions. Les torsades de pointes persistantes peuvent évoluer vers une fibrillation ventriculaire et une mort cardiaque subite. Il faut éviter d'utiliser XENLETA chez les patients suivants :

- Patients présentant un allongement connu de l'intervalle QT.
- Patients présentant des arythmies ventriculaires, y compris des torsades de pointes.
- Patients recevant des agents antiarythmiques de classe IA (à titre d'exemple, disopyramide et procainamide) ou de classe III (par exemple, amiodarone et sotalol).
- Patients recevant d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT, comme les antipsychotiques, l'érythromycine, le pimozide, la moxifloxacine et les antidépresseurs tricycliques.
- Patients présentant une hypokaliémie.

Les patients doivent être surveillés de façon appropriée dès l'instauration de la perfusion intraveineuse. Si des signes d'arythmie cardiaque surviennent pendant l'administration de XENLETA, le traitement doit être interrompu et un ECG doit être réalisé.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale qui nécessitent une dialyse, des troubles métaboliques associés à une insuffisance rénale peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QT.

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère, des troubles métaboliques associés à une insuffisance hépatique peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QT.

L'effet de XENLETA chez les patients qui présentent un allongement congénital de l'intervalle QT n'a pas été évalué, mais on s'attend à ce que ces personnes soient plus susceptibles de présenter un allongement de l'intervalle QT induit par le médicament. XENLETA doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent des affections proarythmiques existantes, telles une bradycardie cliniquement importante, une ischémie myocardique aiguë, ou une insuffisance cardiaque cliniquement pertinente avec fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite ou des antécédents d'arythmies symptomatiques.

Aucune étude pharmacocinétique comparant la léfamuline à d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT, tels le cisapride, l'érythromycine, les antipsychotiques et les antidépresseurs tricycliques, n'a été effectuée. Un effet additif de XENLETA avec ces médicaments ne peut être exclu; il faut donc utiliser XENLETA avec prudence lorsqu'il est administré en concomitance avec ces médicaments.

L'allongement de l'intervalle QT peut augmenter avec des débits de perfusion plus élevés et l'augmentation des concentrations plasmatiques de XENLETA. Par conséquent, la durée recommandée de la perfusion (60 minutes) ne doit pas être raccourcie et la dose recommandée ne doit pas être dépassée. Voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

L'allongement de l'intervalle QT peut entraîner un risque accru d'arythmies ventriculaires, y compris des torsades de pointes. On a observé avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT que les femmes semblent courir un risque plus élevé que les hommes de présenter une torsade de pointes, en raison de leur intervalle QT initial qui tend à être plus long que celui des hommes. Les patients âgés peuvent également être plus susceptibles de présenter des effets sur l'intervalle QT liés au médicament.

Aucune morbidité ou mortalité cardiovasculaire attribuée à l'allongement de l'intervalle QTc n'a été observée avec le traitement par XENLETA dans les essais cliniques portant sur un total de 1 242 patients. Cependant, certaines affections prédisposantes peuvent augmenter le risque d'arythmies ventriculaires.

Les patients considérés comme présentant un risque d'événements ou de dysfonctionnement cardiaques majeurs, y compris, mais sans s'y limiter, un intervalle QT prolongé connu ou des antécédents familiaux de syndrome du QT long, une maladie cardiaque cliniquement instable ou un bloc de branche gauche complet, étaient exclus des études pivots.

Pour assurer une utilisation sûre et efficace de XENLETA, les patients doivent être informés des points et des consignes qui suivent, le cas échéant :

- XENLETA peut produire des changements à l'électrocardiogramme (allongement de l'intervalle QTc).
- XENLETA doit être évité si le patient reçoit actuellement des agents antiarythmiques de classe IA (p. ex. procainamide) ou de classe III (p. ex. amiodarone et sotalol).
- XENLETA peut accroître les effets d'allongement de l'intervalle QTc d'autres médicaments, y compris, mais sans s'y limiter, l'érythromycine, les antipsychotiques et les antidépresseurs tricycliques.
- Le patient doit informer son médecin de tous ses antécédents personnels ou familiaux d'allongement de l'intervalle QTc ou d'affections proarythmiques, telles une hypokaliémie récente, une bradycardie importante, une ischémie myocardique aiguë, ou une insuffisance cardiaque cliniquement pertinente avec fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite ou des antécédents d'arythmies symptomatiques.
- Le patient doit communiquer avec son médecin s'il éprouve des palpitations ou des évanouissements pendant la prise de XENLETA.
- Le patient doit informer son médecin de tout autre médicament qu'il prend en concomitance avec XENLETA, y compris les médicaments en vente libre.

Si l'utilisation d'autres médicaments avec XENLETA ne peut être évitée chez certaines populations particulières prédisposées à un allongement de l'intervalle QT ou les personnes recevant un autre médicament allongeant l'intervalle QT, une surveillance par ECG est recommandée pendant le traitement. L'hypokaliémie doit être corrigée avant l'instauration ou la poursuite du traitement par XENLETA.

Appareil digestif

Maladie associée au Clostridium difficile

Des cas de maladie associée au *Clostridium difficile* (MACD) ont été signalés avec l'utilisation de nombreux agents antibactériens, y compris XENLETA. La MACD peut varier d'intensité, allant d'une diarrhée légère à une colite mortelle. Il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée, des symptômes de colite, une colite pseudomembraneuse, un mégacôlon toxique ou une perforation du côlon après l'administration de tout agent antibactérien. Des cas de MACD ont été signalés plus de 2 mois après l'administration d'agents antibactériens. Il est donc important de bien documenter les antécédents médicaux.

Le traitement par des agents antibactériens peut altérer la flore normale du côlon et entraîner la prolifération de *C. difficile*. *C. difficile* produit les toxines A et B qui contribuent à l'apparition de la MACD. La MACD peut entraîner une morbidité et une mortalité importantes. La MACD peut être réfractaire au traitement antimicrobien.

En cas de MACD présumée ou confirmée, des mesures thérapeutiques appropriées doivent être instaurées. Les cas bénins de MACD répondent habituellement bien à l'arrêt des agents antibactériens non dirigés contre *C. difficile*. Dans les cas modérés à sévères, il faut envisager une prise en charge par des liquides et des électrolytes, des suppléments protéiques et un traitement par un agent antibactérien cliniquement efficace contre *C. difficile*. Une évaluation chirurgicale doit être amorcée selon l'indication clinique, car une intervention chirurgicale est parfois nécessaire dans certains cas sévères.

Fonction hépatique

Élévations des enzymes hépatiques

Dans la population évaluable pour l'innocuité dans le cadre de l'étude pivot regroupée, 2 patients traités par XENLETA (0,3 %) ont présenté un taux d'alanine aminotransférase (ALT) > 10 fois (x) la limite supérieure de la normale (LSN) et 2 patients traités par XENLETA (0,3 %) ont présenté un taux d'aspartate aminotransférase (AST) > 10 x la LSN, après le début de l'étude. Un retour positif dans la tranche normale suivant l'arrêt du traitement a été observé chez 3 des 4 patients présentant un taux d'ALT ou d'AST > 10 x la LSN. Aucun patient traité par XENLETA n'a satisfait aux critères de laboratoire pour la règle de Hy potentielle, et il n'y a eu aucun cas d'insuffisance hépatique aiguë. Voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**.

Les patients qui présentaient des signes d'hépatopathie importante étaient exclus des études pivots, y compris ceux présentant un taux d'AST ou d'ALT > 5 x la LSN, ou un taux de bilirubine totale > 3 x la LSN; un taux d'AST ou d'ALT > 3 x la LSN et un taux de bilirubine totale > 2 x la LSN; une hépatite aiguë; une cirrhose; et une ascite ou une encéphalopathie hépatique associée à une maladie hépatique au stade terminal.

La possibilité d'une lésion hépatique ne peut être écartée. Les épreuves biochimiques sériques, qui mesurent entre autres les enzymes hépatiques et la bilirubine, sont recommandées, selon l'indication clinique.

Santé sexuelle

Reproduction

Selon les résultats des études menées chez les animaux, la léfamuline peut causer des lésions fœtales lorsqu'elle est administrée aux femmes enceintes. Selon des études menées chez des animaux, l'administration de la léfamuline a entraîné une augmentation de l'incidence des pertes fœtales post-implantation et de la mortinatalité chez les rats et les lapins traités pendant la période d'organogenèse ou chez les rats traités à partir du début de l'organogenèse jusqu'au moment du sevrage. Des décès supplémentaires chez les ratons ont été observés au début de

la lactation, lesquels étaient probablement liés au traitement par la léfamuline chez la mère. Une diminution du poids corporel et de l'ossification du fœtus chez les rats et les lapins, et un retard apparent dans la maturation sexuelle des rats, peuvent indiquer un retard de développement lié au traitement, tandis que d'autres observations, telles des malformations chez les rats à des expositions systémiques inférieures à celles des patients atteints de PEH, peuvent indiquer un risque de toxicité embryofœtale.

Fertilité

Les effets de la léfamuline sur la fertilité des humains n'ont pas été étudiés. La léfamuline n'a entraîné aucune altération de la fertilité ni de la performance reproductive chez les rats mâles. Chez les rates, la léfamuline à des expositions systémiques plus élevées que celles des patients atteints de PEH n'a causé aucune altération des indices de reproduction, y compris les comportements d'accouplement et la fertilité, mais a entraîné un cycle œstral anormal et une augmentation des pertes post-implantation.

Sensibilité/résistance

Apparition de bactéries pharmacorésistantes

La prescription de XENLETA en l'absence d'une infection bactérienne prouvée ou fortement soupçonnée est peu susceptible d'apporter des bienfaits au patient et peut favoriser l'apparition de bactéries pharmacorésistantes.

L'administration d'antibiotiques peut favoriser la prolifération d'organismes non sensibles. Des mesures appropriées doivent être prises en cas de surinfection pendant le traitement.

6.1 Populations particulières

6.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les femmes enceintes.

Les études menées chez les animaux indiquent que l'administration de la léfamuline a entraîné une augmentation de l'incidence de la mortinatalité. Des malformations ont également été observées chez les rats à des expositions systémiques inférieures à celles des patients atteints de PEH. XENLETA doit être utilisé pendant la grossesse uniquement si les bienfaits potentiels justifient le risque potentiel pour la mère et le fœtus.

Il faut informer les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer du risque potentiel pour les fœtus. Le statut de grossesse des femmes en âge de procréer doit être vérifié avant l'instauration de tout traitement par XENLETA. Il faut aviser les femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par XENLETA et au cours des 2 jours suivant la dose finale. Voir la section **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité pour la reproduction et le développement**.

6.1.2 Allaitement

Il n'existe aucune donnée sur la présence de léfamuline dans le lait maternel humain, ni sur ses effets sur le nouveau-né allaité, ou ses effets sur la production de lait. Les études menées chez les animaux indiquent que la léfamuline était concentrée dans le lait des rates en lactation. En raison du risque d'effets indésirables graves, y compris l'allongement de l'intervalle QT, on conseille aux femmes de tirer et de jeter le lait maternel pendant la durée du traitement par

XENLETA et au cours des 2 jours suivant la dose finale. Voir la section **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité pour la reproduction et le développement**.

6.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

6.1.4 Femmes et hommes aptes à procréer

Le statut de grossesse des femmes en âge de procréer doit être vérifié. Il faut aviser les femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par XENLETA et au cours des 2 jours suivant la dose finale. XENLETA peut causer des effets nocifs sur le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé sexuelle, Reproduction**).

6.1.5 Personnes âgées

Parmi les 646 patients répartis aléatoirement pour recevoir XENLETA dans les études de phase III sur la PEH, 268 (41,5 %) étaient âgés de ≥ 65 ans. Les profils d'effets indésirables chez les patients âgés de ≥ 65 ans et les patients âgés de < 65 ans étaient semblables. Le pourcentage de patients dans le groupe XENLETA qui a présenté au moins un effet indésirable était de 30 % chez les patients âgés de ≥ 65 ans et de 38 % chez les patients âgés de < 65 ans.

6.1.6 Insuffisance hépatique

Les patients qui présentaient des signes de maladie hépatique importante étaient exclus des études pivots. La léfamuline est principalement métabolisée par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Dans une étude sur l'insuffisance hépatique au cours de laquelle des patients non infectés atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère ont reçu de la léfamuline par voie IV, les concentrations de léfamuline biologiquement active ont montré une augmentation liée au degré d'insuffisance hépatique (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Chez les patients traités par XENLETA, des effets hépatobiliaires indésirables ont été signalés chez 3,4 % des patients présentant une élévation des enzymes hépatiques au début de l'étude, par rapport (p/r) à 0,4 % des patients présentant des enzymes hépatiques normales au début de l'étude. Des fibrillations auriculaires sont survenues chez 2 patients sur 119 (1,7 %) traités par XENLETA présentant une élévation des enzymes hépatiques au début de l'étude.

Il faut surveiller les effets indésirables associés à XENLETA pour injection et en comprimés chez les patients atteints d'insuffisance hépatique pendant toute la période du traitement.

7 EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 Aperçu des effets indésirables

La base de données sur l'innocuité de XENLETA comprenait 641 sujets atteints de PEH qui avaient reçu au moins une (1) dose de XENLETA dans l'étude 3101 et l'étude 3102 (regroupée).

Dans l'analyse des données regroupées, l'incidence globale des effets indésirables s'est élevée à 34,9 % dans le groupe XENLETA et à 30,4 % dans le groupe moxifloxacine, peu importe la relation avec le traitement. Des effets indésirables graves sont survenus chez 36 patients sur 641 (5,6 %) traités par XENLETA et chez 31 patients sur 641 (4,8 %) traités par la moxifloxacine. Le traitement a été interrompu en raison d'un effet indésirable chez 20 patients sur 641 (3,1 %) traités par XENLETA et chez 21 patients sur 641 (3,3 %) traités par la moxifloxacine. Des décès dans les 28 jours suivants sont survenus chez 8 patients sur 641 (1,2 %) traités par XENLETA et chez 7 patients sur 641 (1,1 %) traités par la moxifloxacine.

Dans l'analyse des données regroupées, les effets gastro-intestinaux indésirables étaient les réactions indésirables les plus fréquemment signalées (13,1 % p/r à 10,1 % avec XENLETA p/r à la moxifloxacine, respectivement). Les réactions individuelles les plus fréquemment signalées étaient la diarrhée, les nausées et les vomissements. La différence entre les groupes était principalement attribuable aux effets gastro-intestinaux indésirables associés à l'administration orale de XENLETA dans l'étude 3102, le plus notable étant la diarrhée, qui a été signalée chez 12,2 % p/r à 1,1 % des sujets recevant XENLETA p/r à la moxifloxacine, respectivement (voir le tableau 5). Le début médian d'apparition de la diarrhée était le jour 2 (tranche : jour 1 au jour 23) et la durée médiane de celle-ci était de 2,5 jours. Dans l'étude 3101, le contraire a été observé, la diarrhée étant signalée chez 0,7 % p/r à 7,7 % dans le cas de XENLETA p/r à la moxifloxacine, respectivement. Chez les patients traités par XENLETA, les événements gastro-intestinaux étaient plus susceptibles d'apparaître pendant le traitement par voie orale (7,7 %) que pendant le traitement par voie IV (3,7 %), et la plus grande différence observée concernait les nausées (4,8 % p/r à 1,1 %, avec la prise orale p/r à la voie IV, respectivement).

Les réactions locales au point de perfusion ont été les réactions indésirables les plus fréquemment signalées avec l'administration IV de XENLETA dans l'étude 3101 (7,0 % p/r à 2,6 %, avec XENLETA p/r à la moxifloxacine, respectivement; voir le tableau 4).

Dans l'analyse des données regroupées, des effets indésirables évoquant une augmentation des enzymes hépatiques ont été signalés chez 2,3 % des patients du groupe XENLETA. Les personnes touchées étaient habituellement asymptomatiques et présentaient des valeurs de laboratoire clinique réversibles (p. ex. taux d'ALT), qui ont atteint leur maximum pendant la première semaine de traitement et ont diminué pour se retrouver dans les tranches normales ou près de celles-ci dans les 2 à 4 semaines suivantes. Le traitement par XENLETA a été abandonné en raison d'effets hépatobiliaires non graves chez 2 patients. Aucun patient traité par XENLETA n'a satisfait aux critères de laboratoire pour la règle potentielle de Hy.

Dans l'analyse des données regroupées, les résultats à l'ECG signalés comme effets indésirables chez plus de 1 patient par groupe de traitement ont été l'allongement de l'intervalle QT (0,6 % dans le groupe XENLETA et 0,8 % dans le groupe moxifloxacine) et la fibrillation auriculaire (0,5 % dans le groupe XENLETA et 0,6 % dans le groupe moxifloxacine).

7.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

XENLETA a été évalué dans le cadre de deux essais cliniques menés auprès de patients atteints de PEH (étude 3101 et étude 3102). Dans les deux essais, un total de 641 patients ont été traités par XENLETA. L'étude 3101 (essai avec changement de la voie d'administration, soit intraveineuse à orale) a inclus 551 patients adultes, dont 276 répartis aléatoirement pour recevoir XENLETA (273 recevant au moins une dose de XENLETA) et 275 répartis aléatoirement pour recevoir la moxifloxacine (273 recevant au moins une dose de moxifloxacine). L'étude 3102 (essai portant uniquement sur le traitement par voie orale) a inclus 738 patients adultes, dont 370 répartis aléatoirement pour recevoir XENLETA (368 recevant au moins une dose de XENLETA) et 368 répartis aléatoirement pour recevoir la moxifloxacine (368 recevant au moins une dose de moxifloxacine).

L'étude 3101 a admis des patients présentant un risque de pneumonie de classe III à V selon le système de l'équipe PORT (Pneumonia Outcomes Research Team). La durée moyenne du traitement intraveineux a été de 6 jours, tandis que celle de l'ensemble des traitements a été de 7 jours. Dans le groupe XENLETA, le traitement était instauré à une dose de 150 milligrammes (mg) par voie IV toutes les 12 heures; après un minimum de 3 jours de traitement IV, les patients pouvaient passer au traitement oral (600 mg par voie orale toutes les 12 heures). L'étude 3102 a inclus des patients présentant un risque de pneumonie de classe II à IV selon le système PORT. La durée moyenne du traitement a été de 5 jours avec XENLETA et de 7 jours avec la moxifloxacine. Le traitement oral par XENLETA était administré à raison de 600 mg toutes les 12 heures.

Dans les études 3101 et 3102 (regroupées), l'âge médian des patients traités par XENLETA était de 61 ans (tranche de 19 à 97 ans); 42 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus et 18 % de 75 ans ou plus. Les patients étaient principalement des hommes (58 %) de race blanche (79 %) qui présentaient un indice de masse corporelle (IMC) médian de 26,0 (tranche de 13,0 à 56,8) kilogrammes par mètre carré (kg/m²). Environ 52 % des patients traités par XENLETA présentaient une clairance de la créatinine (Cl_{cr}) < 90 mL/min.

Effets indésirables les plus courants

Le Tableau 4 et le Tableau 5 présentent les effets indésirables survenus chez $\geq 1\%$ des patients traités par XENLETA dans les études 3101 et 3102.

Tableau 4 : Effets indésirables survenus chez $\geq 1\%$ des patients recevant XENLETA durant l'étude 3101

Effet indésirable	Étude 3101 Traitement IV \pm oral	
	XENLETA N = 273 (%)	Moxifloxacine N = 273 (%)
Troubles sanguins et lymphatiques		
Anémie	1,1	0
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	2,9	2,2
Vomissements	1,1	0,4
Troubles généraux et problèmes au point d'administration		
Réactions au point d'administration*	7,0	2,6
Examens		
Électrocardiogramme - QT allongé	1,1	1,8
Élévation des enzymes hépatiques**	2,9	2,6
Augmentation de la gamma-glutamyltransférase	1,5	0,4
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Hypokaliémie	2,9	2,2
Troubles du système nerveux		
Céphalées	1,8	1,8
Troubles psychiatriques		
Anxiété	1,1	0,4
Insomnie	2,9	1,8

* Les « réactions au point d'administration » incluent divers termes décrivant différentes réactions indésirables, comme « douleur au point de perfusion », « phlébite au point de perfusion » et « réaction au point d'injection ».

** L'« élévation des enzymes hépatiques » inclut divers termes décrivant différentes anomalies de laboratoire, comme « augmentation du taux d'alanine aminotransférase », « augmentation du taux d'aspartate aminotransférase » et « augmentation des épreuves de la fonction hépatique ».

Tableau 5 : Effets indésirables survenus chez $\geq 1\%$ des patients recevant XENLETA durant l'étude 3102

Effet indésirable	Étude 3102 Traitement oral	
	XENLETA N = 368 (%)	Moxifloxacine N = 368 (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	12,2	1,1
Gastrite	1,1	0,5
Nausées	5,2	1,9
Vomissements	3,3	0,8
Examens		
Élévation des enzymes hépatiques**	1,9	2,2
Troubles du système nerveux		
Céphalées	1,1	1,6

** L'« élévation des enzymes hépatiques » inclut divers termes décrivant différentes anomalies de laboratoire, comme « augmentation du taux d'alanine aminotransférase », « augmentation du taux d'aspartate aminotransférase » et « augmentation des épreuves de la fonction hépatique ».

7.3 Effets indésirables moins courants identifiés lors des essais cliniques

Effets indésirables sélectionnés survenus chez moins de 1 % des patients recevant XENLETA durant les études 3101 et 3102 :

Troubles sanguins et lymphatiques : thrombocytopénie.

Troubles cardiaques : fibrillation auriculaire, palpitations.

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale, constipation, dyspepsie, inconfort épigastrique, gastrite érosive.

Infections et infestations : colite à *Clostridium difficile*, candidose oropharyngée, candidose vulvovaginale.

Examens : augmentation du taux de phosphatase alcaline, augmentation du taux de créatine phosphokinase.

Troubles du système nerveux : étourdissements, somnolence.

Troubles rénaux et urinaires : rétention urinaire.

7.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres

Parmi les patients traités par XENLETA, 34 sur 623 (5,5 %) ont signalé un taux d'ALT > 3 x LSN, 23 sur 623 (3,7 %) ont signalé un taux d'AST > 3 x LSN, 19 sur 625 (3,0 %) ont signalé un taux de phosphatase alcaline (PA) > 2 x LSN et 2 sur 623 (0,3 %) ont signalé un taux de bilirubine > 2 x LSN. Parmi les patients traités par XENLETA, 2 sur 623 (0,3 %) ont signalé un taux d'ALT > 10 x LSN et 2 sur 623 (0,3 %) ont signalé un taux d'AST > 10 x LSN. Le rapport ALT/AST était habituellement < 10 x LSN, le taux d'ALT étant généralement supérieur à celui de l'AST; le taux de PA était habituellement < 5 x LSN; et les valeurs de la bilirubine sont généralement demeurées normales ou < 2 x LSN. À tout moment après le début de l'étude, les proportions de patients répondant aux critères préétablis pour les paramètres biochimiques hépatiques potentiellement importants sur le plan clinique étaient de 3,5 % pour un taux d'ALT > 3 x LSN et une augmentation > 200 % par rapport aux valeurs initiales; de 2,0 % pour un taux d'AST > 3 x LSN et une augmentation > 200 % par rapport aux valeurs initiales; et de 0,2 % pour un taux de bilirubine totale ≥ 2 x LSN et une augmentation > 150 % par rapport aux valeurs initiales.

7.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Non applicable.

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 Aperçu

Le potentiel d'interaction médicamenteuse de XENLETA administré par voie IV et voie orale a été démontré dans des essais cliniques. En outre, un modèle pharmacocinétique basé sur la physiologie a été appliqué pour prédire d'autres interactions médicamenteuses potentielles. Le potentiel d'interaction médicamenteuse de XENLETA par voie IV a été observé uniquement avec des inducteurs puissants du CYP3A.

XENLETA est un substrat du CYP3A. L'administration concomitante de médicaments (inducteurs du CYP3A) susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de XENLETA doit généralement être évitée, à moins que les bienfaits ne l'emportent sur le risque, auquel cas l'efficacité (potentiellement réduite) du traitement devra être surveillée.

XENLETA administré par voie orale est un inhibiteur modéré du CYP3A. Par conséquent, XENLETA peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments principalement métabolisés par le CYP3A. Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter les effets indésirables associés aux concentrations plasmatiques élevées des médicaments métabolisés par le CYP3A.

8.2 Interactions médicament-médicament

Le tableau ci-dessous présente les médicaments signalés dans les études ou les rapports de cas d'interactions médicamenteuses, ou ceux susceptibles d'entraîner une interaction d'une ampleur et d'une gravité attendues suffisamment importantes (c.-à-d. justifiant la contre-indication du médicament).

Tableau 6 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

XENLETA Médicaments coadministrés	Source des preuves	Effet	Commentaire clinique
Administration IV			
Inducteurs puissants et modérés du CYP3A ou inducteurs de la gp-P (p. ex. rifampine, carbamazépine, efavirenz, phénytoïne et millepertuis)	EC	Diminution des concentrations de la léfamuline; réduction potentielle de l'efficacité	Éviter la coadministration de XENLETA (léfamuline pour injection) avec des inducteurs puissants et modérés du CYP3A ou des inducteurs de la gp-P, à moins que les bienfaits ne l'emportent sur les risques.
Administration orale			
Inducteurs puissants et modérés du CYP3A ou inducteurs de la gp-P (p. ex. rifampine, carbamazépine, efavirenz, phénytoïne et millepertuis)	EC	Diminution des concentrations de la léfamuline; réduction potentielle de l'efficacité	Éviter la coadministration de XENLETA (comprimés de léfamuline) avec des inducteurs puissants et modérés du CYP3A ou des inducteurs de la gp-P, à moins que les bienfaits ne l'emportent sur les risques.

XENLETA Médicaments coadministrés	Source des preuves	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs puissants du CYP3A ou inhibiteurs de la gp-P (p. ex. kétoconazole, clarithromycine, diltiazem, néfazodone, nelfinavir, posaconazole, traitements à base de ritonavir, et voriconazole)	EC	Augmentation potentielle des concentrations de la léfamuline, susceptible d'accroître le risque d'effets indésirables	Éviter la coadministration de XENLETA (comprimés de léfamuline) avec des inhibiteurs puissants du CYP3A ou des inhibiteurs de la gp-P.
Inhibiteurs modérés du CYP3A ou inhibiteurs de la gp-P (p. ex. aprépitant, cimétidine, ciprofloxacine, clotrimazole, crizotinib, cyclosporine, dronédarone, érythromycine, fluconazole, fluvoxamine, imatinib, tofisopam, vérapamil)	EC	Augmentation potentielle des concentrations de la léfamuline, susceptible d'accroître le risque d'effets indésirables	Surveiller les effets indésirables de XENLETA (comprimés de léfamuline) lorsqu'il est administré en concomitance avec des inhibiteurs modérés du CYP3A ou des inhibiteurs de la gp-P.
Substrats du CYP3A qui allongent l'intervalle QT	T	Augmentation de l'ASC et de la C_{max} des substrats du CYP3A4, susceptible d'accroître le risque de toxicités liées à la conduction cardiaque	Coadministration de XENLETA (comprimés de léfamuline) avec des substrats du CYP3A connus pour allonger l'intervalle QT contre-indiquée
Substrats sensibles du CYP3A (p. ex. midazolam, alprazolam, triazolam, alfentanil, darunavir, diltiazem, évérolimus, ibrutinib, lovastatine, simvastatine, sirolimus, tacrolimus, tipranavir, vardénafil, et vérapamil)	EC	Augmentation de l'ASC et de la C_{max} des substrats du CYP3A4, susceptible d'accroître le risque de toxicités liées à la conduction cardiaque	L'administration concomitante de XENLETA (comprimés de léfamuline) avec des substrats sensibles du CYP3A nécessite une surveillance étroite des effets indésirables de ces médicaments.

Légende : ASC = aire sous la courbe; C = étude de cas; C_{max} = concentration maximale; EC = essai clinique; gp-P = glycoprotéine P; T = théorique.

Médicaments qui allongent l'intervalle QT

Le potentiel d'interaction pharmacodynamique entraînant un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme entre XENLETA et d'autres médicaments ayant un effet sur la repolarisation cardiaque est inconnu. Par conséquent, il faut éviter l'utilisation concomitante de XENLETA (léfamuline pour injection) et de XENLETA (comprimés de léfamuline) avec de tels médicaments (par exemple, antiarythmiques de classe IA et III, antipsychotiques, érythromycine, moxifloxacine, antidépresseurs tricycliques). Cette liste n'est pas exhaustive. Les sources d'information actuelles doivent être consultées pour obtenir les listes récemment mises à jour des médicaments qui allongent l'intervalle QT.

8.3 Interactions médicament-aliment

L'administration de comprimés XENLETA à 600 mg avec un déjeuner riche en matières grasses et en calories à des sujets en bonne santé a entraîné une diminution de l'ASC en fonction du temps (ASC_t) et de la C_{max} d'environ 19,0 % et 23,2 %, respectivement, comparativement à l'administration dans des conditions à jeun. Voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE**.

La prise orale de XENLETA en concomitance avec un pamplemousse ou un jus à base de pamplemousse requiert de la prudence, puisque ce dernier est un inhibiteur puissant du CYP3A. Les effets indésirables potentiels de XENLETA administré par voie orale doivent être surveillés. Voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**.

8.4 Interactions médicament-plante médicinale

L'administration concomitante de XENLETA par voie IV ou orale avec des préparations à base de plantes médicinales contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) doit être évitée, à moins que les bienfaits l'emportent sur les risques.

8.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Aucune interaction avec les épreuves de laboratoire n'a été établie.

9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1 Mode d'action

La léfamuline est une pleuromutiline, un type d'agent antibactérien. Elle inhibe la synthèse de certaines protéines bactériennes en interagissant avec les sites A et P du centre peptidyl transférase (CPT) dans la partie centrale du domaine V de l'acide ribonucléique ribosomique (ARNr) 23S de la sous-unité ribosomique 50S, empêchant le positionnement correct de l'ARN de transfert (ARNt). Voir la section **MICROBIOLOGIE**.

9.2 Pharmacodynamique

Le rapport ASC/concentration minimale inhibitrice (CMI) sur 24 heures a été déterminé comme l'indice pharmacocinétique/pharmacodynamique le plus important associé à l'efficacité dans les modèles animaux. Quel que soit le site de l'infection (poumon, cuisse ou circulation sanguine), l'absence de neutrophiles n'a pas réduit l'efficacité de XENLETA.

Électrophysiologie cardiaque

Le risque d'allongement de l'intervalle QTcF lié à XENLETA a été évalué dans le cadre de 2 essais à répartition aléatoire, à double insu, à double placebo, contrôlés par traitement actif (moxifloxacin à 400 mg une fois par jour), avec groupes parallèles (études 3101 et 3102), menés chez des patients adultes atteints de PEH. Un allongement de l'intervalle QTc lié à la concentration a été observé avec XENLETA. La variation moyenne de l'intervalle QTcF par rapport au départ (intervalle de confiance [IC] bilatéral à 90 %) a été de 13,6 millisecondes (ms) (tranche de 11,7 à 15,5 ms) le jour 3 dans les 15 minutes précédant la fin de la perfusion de 60 minutes pour l'injection de la dose de 150 mg administrée deux fois par jour, et de 9,3 ms (tranche de 7,6 à 10,9 ms) 1 à 3 heures après l'administration de la dose le jour 4 pour le comprimé de 600 mg administré deux fois par jour. La variation moyenne de l'intervalle QTcF

par rapport au départ (IC bilatéral à 90 %) chez les sujets répartis aléatoirement dans le groupe de comparaison moxifloxacin a été de 16,4 ms (tranche de 14,5 à 18,3 ms) le jour 3 dans les 15 minutes précédant la fin de la perfusion de 60 minutes pour l'injection de la dose de 400 mg administrée une fois par jour, et de 11,6 ms (tranche de 10,0 à 13,2 ms) 1 à 3 heures après l'administration de la dose le jour 4 pour le comprimé de 400 mg administré une fois par jour.

9.3 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de XENLETA suivant l'administration d'une dose unique ou de doses multiples (toutes les 12 heures), par voie intraveineuse (150 mg) et orale (600 mg), sont indiqués dans le Tableau 7. Avec l'administration de doses répétées toutes les 12 heures, par voie IV ou orale, l'état d'équilibre a été atteint après deux jours. Le Tableau 8 montre les paramètres pharmacocinétiques suivant la modélisation pharmacocinétique de population des concentrations plasmatiques de la léfamuline après le traitement de la PEH (150 mg par voie IV toutes les 12 heures et 600 mg par voie orale toutes les 12 heures). Chez les patients atteints de PEH, l'exposition et les concentrations plasmatiques maximales sont plus élevées comparativement à celles observées chez les sujets en bonne santé.

Tableau 7 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de XENLETA suivant l'administration IV et orale à des sujets adultes en bonne santé

	150 mg par perfusion IV de 1 heure		600 mg par voie orale	
	DU	DM toutes les 12 h	DU	DM toutes les 12 h
	Moyenne arithmétique ± écart type			
t_{max} (h)	1,0	1,0	0,88	2,00
C_{max} (µg/mL)	2,42 ± 0,52	2,77 ± 0,52	1,46 ± 0,44	1,85 ± 0,61
t_½ (h)	10,6 ± 0,7	14,6 ± 1,1	9,00 ± 0,68	12,0 ± 2,8
ASC₀₋₁₂ [µg h/mL]	5,75 ± 1,26	8,25 ± 2,00	6,35 ± 1,67	10,8 ± 4,2

ASC_{0-12h} = aire sous la courbe du temps zéro à 12 heures; C_{max} = concentration plasmatique maximale observée; DM = doses multiples; DU = dose unique; t_½ = demi-vie d'élimination; t_{max} = délai d'obtention de la C_{max} après l'administration du médicament.

Tableau 8 : Paramètres pharmacocinétiques de XENLETA suivant l'administration d'une dose unique ou de doses multiples (toutes les 12 heures) de 150 mg (perfusion de 1 heure) par voie IV ou de 600 mg par voie orale chez les patients atteints de PEH^a

Paramètres pharmacocinétiques	Voie d'administration	Moyenne arithmétique (CV en %)	
		Jour 1	État d'équilibre
C _{max} (mcg/mL)	IV	3,50 (11,7)	3,60 (14,6)
	Orale ^b	2,24 (36,4)	2,24 (37,1)
C _{min} (mcg/mL)	IV	0,398 (68,1)	0,573 (89,4)
	Orale ^b	0,593 (67,3)	0,765 (75,7)
ASC _{0-24h} (mcg·h/mL)	IV	27,0 (31,8)	28,6 (46,9)
	Orale ^b	30,7 (45,0)	32,7 (49,2)

^a Basés sur la modélisation pharmacocinétique de population (étude 3101 pour l'administration IV et étude 3102 pour l'administration orale).

^b Dose administrée à jeun (1 heure avant ou 2 heures après un repas).

ASC_{0-24h} = aire sous la courbe concentration plasmatique-temps entre le temps zéro et 24 heures;

C_{max} = concentration plasmatique maximale; C_{min} = concentrations plasmatiques minimales.

Absorption :

La biodisponibilité orale moyenne de XENLETA (comprimés de léfamuline) est d'environ 25 % et la concentration plasmatique maximale de la léfamuline est survenue entre 0,88 et 2 heures après l'administration du produit à des sujets en bonne santé.

Effet des aliments

À la suite de l'administration concomitante d'une dose orale unique de 600 mg de XENLETA (comprimés de léfamuline) avec un déjeuner riche en matières grasses (environ 50 % de l'ensemble des calories provenant de matières grasses) et en calories (environ 800 à 1 000 calories), une diminution de l'ASC_t et de la C_{max} d'environ 19,0 % et 23,2 %, respectivement, a été observée comparativement à l'administration dans des conditions à jeun.

Distribution : Le taux moyen de liaison de la léfamuline aux protéines plasmatiques varie de 94,8 % (2,35 mcg/mL) à 97,1 % (0,25 mcg/mL) chez les adultes en bonne santé.

Le volume de distribution moyen (minimal à maximal) de la léfamuline à l'état d'équilibre est de 86,1 L (34,2 à 153 L) chez les patients atteints de PEH suivant l'administration de XENLETA (léfamuline pour injection).

Métabolisme : XENLETA est principalement métabolisé par le CYP3A4.

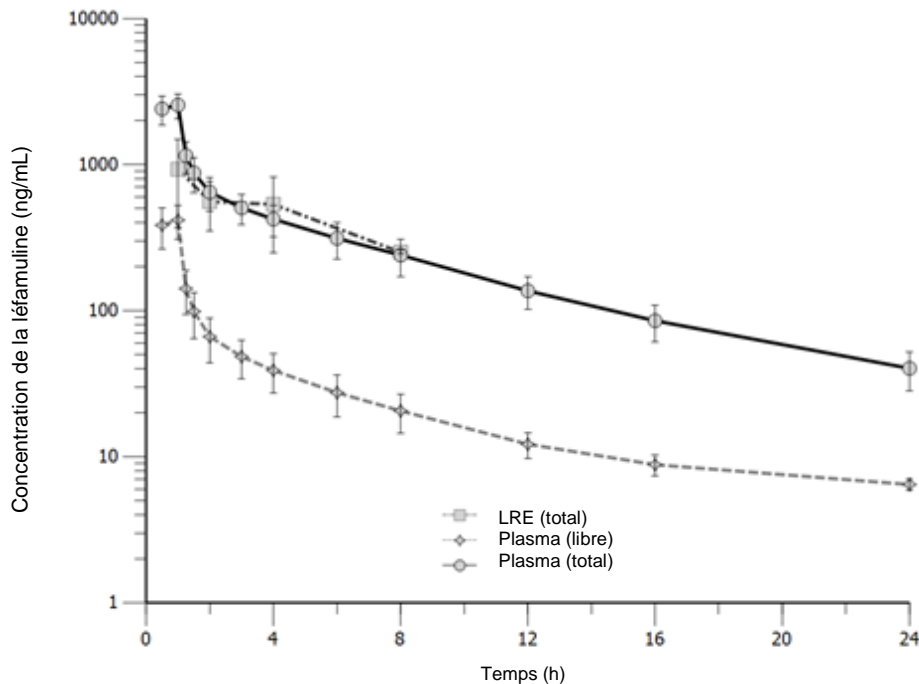
Élimination : L'élimination s'est faite en plusieurs phases (multiphasique) et la t_½ terminale a varié entre 9 et 10 heures après une administration orale ou IV unique. Globalement, XENLETA n'a pas été éliminé principalement par la voie rénale. Entre 9,6 % et 14,1 % de la dose intraveineuse de XENLETA a été excrétée sous forme inchangée dans l'urine. La clairance corporelle totale et la clairance rénale après une perfusion IV de 150 mg a été d'environ 20 L/h et 1,6 L/h, respectivement.

La clairance corporelle totale moyenne (minimale à maximale) de la léfamuline est de 90,1 L/h (tranche de 18,8 à 227 L/h) chez les patients atteints de PEH suivant l'administration de XENLETA (léfamuline pour injection). La demi-vie d'élimination moyenne (minimale à maximale) de la léfamuline est d'environ 8 heures (tranche de 3 à 20 h) chez les patients

atteints de PEH.

Pénétration dans les poumons : À la suite d'une administration IV unique de 150 mg de léfamuline à des sujets en bonne santé, les concentrations les plus élevées de la léfamuline dans le liquide du revêtement épithélial (LRE) ont été observées à la fin de la perfusion, comme indiqué dans la Figure 1. L'ASC_{0-8h} moyenne dans le LRE et le plasma a été de 3,87 mcg·h/mL et de 5,27 mcg·h/mL, respectivement. Le rapport ASC (LRE)/ASC (non lié dans le plasma) estimé est d'environ 15.

Figure 1 : Courbes concentration-temps de XENLETA dans le plasma* et le LRE (concentration moyenne ± écart type) après une administration intraveineuse unique de 150 mg sur 1 heure



* Pour les concentrations de XENLETA sous forme libre dans le plasma, une fraction non liée aux protéines de 13 % a été estimée et utilisée pour les calculs.

Études d'interactions médicamenteuses

Études cliniques

Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de la léfamuline

Inducteurs puissants du CYP3A ou inducteurs de la gp-P : La rifampine par voie orale (inducteur puissant) a réduit l'ASC du temps zéro à l'infini ($_{0-inf}$) et la C_{max} moyennes de la léfamuline de 28 % et 8 %, respectivement, suivant son administration concomitante avec XENLETA (pour injection). En outre, la rifampine par voie orale a réduit l'ASC_{0-inf} et la C_{max} moyennes de la léfamuline de 72 % et 57 %, respectivement, suivant son administration concomitante avec XENLETA (comprimés de léfamuline).

Inhibiteurs puissants du CYP3A ou inhibiteurs de la P-gp : Le kétoconazole par voie orale (inhibiteur puissant) a augmenté l'ASC_{0-inf} et la C_{max} moyennes de la léfamuline de 31 % et 6 %, respectivement, suivant son administration concomitante avec XENLETA (léfamuline pour injection). En outre, le kétoconazole par voie orale (inhibiteur puissant) a augmenté l'ASC_{0-inf} et

la C_{max} de la léfamuline de 165 % et 58 %, respectivement, suivant son administration concomitante avec XENLETA (comprimés de léfamuline).

Effet de la léfamuline sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Substrats du CYP3A : Aucune différence cliniquement importante dans la pharmacocinétique du midazolam n'a été observée lors de son administration concomitante avec XENLETA (léfamuline pour injection). L' ASC_{0-inf} et la C_{max} moyennes du midazolam ont augmenté d'environ 200 % et 100 %, respectivement, lorsque le midazolam par voie orale (substrat du CYP3A) a été administré en concomitance avec XENLETA (comprimés de léfamuline) et 2 heures ou 4 heures après XENLETA.

Substrats de la gp-P : Aucune différence cliniquement importante dans la pharmacocinétique de la digoxine (substrat de la gp-P) n'a été observée lors de son administration concomitante avec XENLETA (comprimés de léfamuline).

Études in vitro dans lesquelles le potentiel d'interaction médicamenteuse n'a pas été évalué davantage sur le plan clinique

La léfamuline a inhibé le CYP2C8 (concentration inhibitrice à 50 % [CI_{50}] = 37,0 mcg/mL), la protéine BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) (CI_{50} = 21,4 mcg/mL), et la protéine MATE1 (Multidrug and Toxin Extrusion Protein 1) (CI_{50} = 0,15 mcg/mL).

Populations particulières et états pathologiques

Insuffisance hépatique : L'élimination de la léfamuline a été évaluée chez des sujets non infectés présentant une fonction hépatique normale ou une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou sévère (classe C de Child-Pugh) à la suite de l'administration de XENLETA (léfamuline pour injection). La demi-vie de la léfamuline est prolongée chez les sujets qui présentent une insuffisance hépatique sévère comparativement à celle des sujets qui présentent une fonction hépatique normale (17,5 h par rapport à 11,5 h). La liaison de la léfamuline aux protéines est réduite chez les sujets qui présentent une insuffisance hépatique. Par conséquent, les concentrations de la léfamuline non liée (forme biologiquement active) ont augmenté avec le degré d'insuffisance hépatique. En moyenne, l' ASC_{0-inf} de la léfamuline non liée dans le plasma a augmenté par un facteur de 3 chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère comparativement à celle des sujets présentant une fonction hépatique normale. Il n'existe aucune donnée permettant d'évaluer l'effet d'une dysfonction hépatique sur l'élimination de la léfamuline suivant l'administration de XENLETA (comprimés de léfamuline). Par conséquent, XENLETA (comprimés de léfamuline) n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Insuffisance rénale : Une étude a été menée pour comparer la pharmacocinétique de XENLETA suivant l'administration d'une dose de 150 mg par voie IV à 8 sujets présentant une insuffisance rénale sévère, 8 sujets nécessitant une hémodialyse et 7 sujets témoins en bonne santé appariés. Les sujets nécessitant une hémodialyse ont reçu XENLETA à deux occasions distinctes, une fois immédiatement avant la dialyse (pendant la dialyse) et une autre fois un jour sans dialyse (hors dialyse). L' ASC , la C_{max} et la clairance (CI) de XENLETA et de son principal métabolite ont été comparables entre les sujets présentant une insuffisance rénale sévère et les sujets en bonne santé appariés, ainsi que chez les sujets nécessitant une hémodialyse, pendant la dialyse ou hors celle-ci. XENLETA et son principal métabolite se sont avérés non dialysables. L'insuffisance rénale n'a pas altéré l'élimination de XENLETA.

10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

XENLETA (léfamuline pour injection)

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

Poche de diluant

Conserver entre 2 et 30 °C. Ne pas congeler.

Solution diluée pour perfusion

La stabilité chimique et physique du produit en cours d'utilisation a été démontrée pendant une période allant jusqu'à 24 heures à la température ambiante, et jusqu'à 48 heures au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).

Pour usage unique seulement.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être mis au rebut avec les déchets biologiques.

XENLETA (comprimés de léfamuline)

Conserver entre 15 et 30 °C.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

11 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

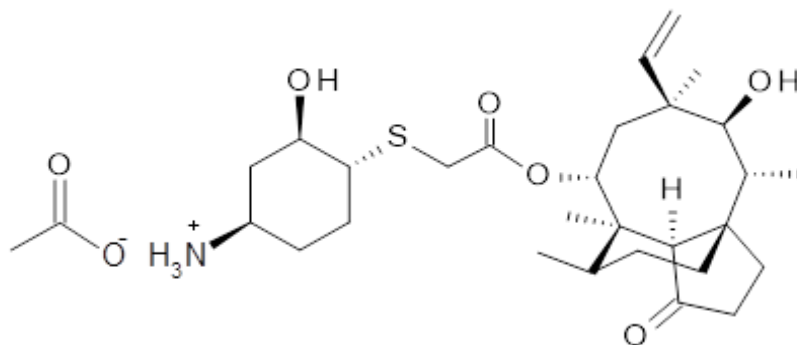
Substance pharmaceutique

Nom propre : acétate de léfamuline

Nom chimique : acétate de 14-O-{[(1*R*,2*R*,4*R*)-4-amino-2-hydroxy-cyclohexylsulfanyl]-acétyl}-mutiline

Formule et masse moléculaires : C₃₀H₄₉NO₇S et 567,79 grammes par mole

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : solide blanc à blanc cassé ayant une constante de dissociation (pKa) de 9,41, soluble dans divers solvants organiques, et hautement soluble dans l'eau et une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (> 300 mg/mL). La solubilité de l'acétate de léfamuline est ≥ 100 mg/mL dans une solution tampon d'acide chlorhydrique (HCl) à 0,1 N et une solution tampon de phosphate à 300 mM à un pH de 6,8 et de 7,4, respectivement.

12 ESSAIS CLINIQUES

12.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

La méthodologie et les données démographiques des études sur la PEH sont présentées au Tableau 9.

Tableau 9 : Résumé de la méthodologie utilisée et des données démographiques des patients dans les essais cliniques sur la PEH (ensemble d'analyse en intention de traiter [ITT])

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de patients (n)	Âge médian (tranche)	Sexe
3101	Essai de non-infériorité multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, à double placebo, contrôlé par traitement actif, avec groupes parallèles	<p>XENLETA : 150 mg par perfusion IV de 60 minutes toutes les 12 heures pendant 5 à 10 jours, selon l'agent pathogène isolé au départ et la version approuvée du protocole au moment de la sélection; lorsque les critères cliniques prédéfinis étaient satisfaits, les patients pouvaient passer au traitement par voie orale à raison de 600 mg toutes les 12 heures, à la discrétion de l'investigateur, après 3 journées complètes (6 doses) de traitement IV</p> <p>Moxifloxacine avec ou sans (\pm) linézolide en appoint (600 mg par voie IV/orale) : 400 mg par voie IV toutes les 24 heures pendant 7 à 10 jours, selon l'agent pathogène isolé au départ et la version approuvée du protocole au moment de la sélection; lorsque les critères cliniques prédéfinis étaient satisfaits, les patients pouvaient passer au traitement par voie orale à raison de 400 mg toutes les 24 heures, à la discrétion de l'investigateur, après 3 journées complètes (6 doses) de traitement IV</p>	<p>N = 551</p> <p>Xenleta : 276</p> <p>Moxifloxacine : 275</p>	62,0 ans (19 à 91 ans)	H : 330 F : 221

3102	Essai de non-infériorité multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, à double placebo, contrôlé par traitement actif, avec groupes parallèles	XENLETA : 600 mg par voie orale toutes les 12 heures pendant 5 jours Moxifloxacine : 400 mg par voie orale toutes les 24 heures pendant 7 jours	N = 738 Xenleta : 370 Moxifloxacine : 368	59,0 ans (19 à 97 ans)	H : 387 F : 351
------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------	---------------------------	--------------------

F = femmes, H = hommes; IV = intraveineuse; mg = milligrammes.

Dans l'étude 3101, 276 patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir XENLETA et 275 pour recevoir la moxifloxacine. Si la présence de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) était soupçonnée lors de la phase de sélection, les patients répartis aléatoirement dans le groupe moxifloxacine devaient recevoir du linézolide en appoint (600 mg par voie IV toutes les 12 heures, avec la possibilité de passer à 600 mg par voie orale toutes les 12 heures après au moins 3 jours de traitement IV), tandis que ceux répartis aléatoirement dans le groupe XENLETA devaient recevoir un placebo de linézolide. Chez les patients recevant XENLETA, environ 75 % ont été traités pendant 7 jours, et 25 % pendant 5 jours; tous les patients recevant la moxifloxacine ont été traités pendant 7 jours. Environ 72 % des patients présentaient un risque de pneumonie PORT de classe III, 27 % un risque PORT de classe IV, et 1 % un risque PORT de classe V. L'indice de masse corporelle (IMC) médian était de 25,8 (tranche de 11 à 58,4) kilogrammes par mètre carré (kg/m²). Environ 53 % des patients présentaient une clairance de la créatinine (Cl_{cr}) < 90 millilitres par minute (mL/min). Les comorbidités courantes comprenaient une hypertension (41 %), de l'asthme/maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) (18 %) et un diabète sucré (13 %).

Dans l'étude 3102, 370 patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir XENLETA et 368 pour recevoir la moxifloxacine. Environ 50 % des patients présentaient un risque de pneumonie PORT de classe II, 38 % un risque PORT de classe III, et 11 % un risque PORT de classe IV. L'IMC médian était de 26,0 (tranche de 13 à 63,9) kg/m². Environ 50 % des patients présentaient une Cl_{cr} < 90 mL/min. Les comorbidités courantes comprenaient une hypertension (36 %), de l'asthme/MPOC (18 %) et un diabète sucré (13 %).

Dans les deux études, le principal critère d'évaluation de l'efficacité était le pourcentage de patients présentant une réponse clinique précoce (RCP) 72 à 120 heures après la première dose du médicament à l'étude dans l'ensemble d'analyse ITT, qui comprenait tous les patients répartis aléatoirement. Les deux études ont admis des patients adultes présentant des signes et symptômes cliniques de PEH, accompagnés d'anomalies de laboratoire/de signes vitaux anormaux ou d'anomalies à l'examen physique, et d'un examen d'imagerie pulmonaire confirmatoire. Les patients admis dans les études présentaient au moins trois des quatre symptômes évoquant une PEH (toux nouvelle ou accrue, expectorations purulentes, douleur thoracique due à la pneumonie, et/ou dyspnée). Dans l'étude 3101, les patients devaient recevoir un traitement antibiotique par voie IV comme traitement initial et devaient être hospitalisés (sans toutefois que cela soit exigé), tandis que dans l'étude 3102, les patients étaient des candidats appropriés pour une antibiothérapie orale et n'avaient pas à être hospitalisés. La réponse était définie comme un patient survivant à sa maladie et présentant une diminution d'au moins deux de ses signes et symptômes initiaux, sans aggravation d'aucun signe ou symptôme, et sans recours à aucun traitement antibactérien hors étude pour sa PEH.

12.2 Résultats de l'étude

Dans l'étude 3101, le taux de répondeurs (RCP) a été de 87,3 % dans le groupe XENLETA et de 90,2 % dans le groupe moxifloxacine (différence dans les traitements : -2,9 %; IC à 95 % : -8,5 à 2,8), signifiant que XENLETA est non inférieur (marge de non-infériorité [NI] de 12,5 %) à la moxifloxacine dans le traitement des patients adultes atteints d'une PEH. Dans l'étude 3102, le taux de réponse (RCP) a été de 90,8 % dans le groupe XENLETA et de 90,8 % dans le groupe moxifloxacine (différence dans les traitements : 0,1 %; IC à 95 % : -4,4 à 4,5), signifiant que XENLETA est non inférieur (marge de NI de 10 %) à la moxifloxacine. Le Tableau 10 résume les taux de RCP dans les deux études. La proportion de patients répondant aux critères de réponse (RCP) par visite a été semblable entre les groupes de traitement regroupés, avec environ 60 % des patients dans les deux groupes satisfaisant aux critères de réponse (RCP) le jour 3, et environ 91 % satisfaisant à ces critères le jour 5. .

Tableau 10 : Taux de réponse clinique précoce dans les études 3101 et 3102 (ensemble d'analyse ITT)

Étude	XENLETA n/N (%)	Moxifloxacine n/N (%)*	Différence de traitement (IC à 95 %)**
3101	241/276 (87,3)	248/275 (90,2)	-2,9 (-8,5, 2,8)
3102	336/370 (90,8)	334/368 (90,8)	0,1 (-4,4, 4,5)

* L'étude 3101 a comparé XENLETA à la moxifloxacine ± linézolide.

** Intervalle de confiance à 95 % pour la différence de traitement.

Dans les deux études, la réponse clinique était également évaluée par l'investigateur lors de la visite de vérification de la guérison (VG) (c.-à-d. 5 à 10 jours après la dernière dose du médicament à l'étude) dans l'ensemble d'analyse ITT modifiée (ITTm) et l'ensemble d'analyse cliniquement évaluable à la visite de VG (CE-VG) (critères d'évaluation secondaires clés). L'ensemble d'analyse ITTm comprenait tous les patients répartis aléatoirement ayant reçu toute quantité du médicament à l'étude. L'ensemble d'analyse cliniquement évaluable (CE) comprenait tous les patients répartis aléatoirement qui répondaient aux critères d'inclusion/d'exclusion clés prédéfinis et aux critères de posologie minimale, et qui ne prenaient aucun antibiotique interdit susceptible de confondre les résultats. La réponse était définie comme un patient survivant à sa maladie et présentant une résolution ou une diminution de ses signes et symptômes selon l'évaluation de l'investigateur, sans recours à aucun traitement antibactérien hors étude pour sa PEH. Le tableau 11 résume les taux de réponse clinique selon l'évaluation de l'investigateur (RCEI) lors de la visite de VG dans les ensembles d'analyse ITTm et CE-VG, qui appuient les résultats liés au principal critère d'évaluation (taux de RCP).

Tableau 11 : Taux de réponse clinique selon l'évaluation de l'investigateur lors de la visite de VG dans les études 3101 et 3102 (ensembles d'analyse ITTm et CE-VG)

Étude	XENLETA n/N (%)	Moxifloxacine n/N (%)*	Différence de traitement (IC à 95 %)**
Ensemble d'analyse ITTm			
3101	223/273 (81,7)	230/273 (84,2)	-2,6 (-8,9, 3,9)
3102	322/368 (87,5)	328/368 (89,1)	-1,6 (-6,3, 3,1)
Ensemble d'analyse CE-VG			
3101	205/236 (86,9)	219/245 (89,4)	-2,5 (-8,4, 3,4)

3102	296/330 (89,7)	305/326 (93,6)	-3,9 (-8,2, 0,5)
------	----------------	----------------	------------------

* L'étude 3101 a comparé XENLETA à la moxifloxacine ± linézolide.

** Intervalle de confiance à 95 % pour la différence de traitement.

Le taux de RCP 72 à 120 heures après la première dose du médicament à l'étude dans l'ensemble d'analyse en intention de traiter microbiologique (microITT), un critère d'évaluation secondaire de l'efficacité, a été de 87,4 % dans le groupe XENLETA et de 93,1 % dans le groupe moxifloxacine dans l'étude 3101, et de 90,7 % dans le groupe XENLETA et de 93,0 % dans le groupe moxifloxacine dans l'étude 3102. L'ensemble d'analyse microITT comprenait tous les patients répartis aléatoirement infectés par au moins un agent pathogène au début de l'étude.

Le Tableau 12 résume les taux de RCEI lors de la VG, selon les agents pathogènes les plus courants au début des deux études dans l'ensemble d'analyse microITT, un critère d'évaluation secondaire de l'efficacité.

Tableau 12 : Taux de réponse clinique selon l'évaluation de l'investigateur lors de la visite de VG, selon l'agent pathogène au début des études 3101 et 3102 (ensemble d'analyse microITT)

Agent pathogène	XENLETA n/N (%)	Moxifloxacine n/N (%)*
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	184/216 (85,2)	193/223 (86,5)
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méthicilline (SASM)	14/16 (87,5)	5/5 (100,0)
<i>Haemophilus influenzae</i>	95/107 (88,8)	88/105 (83,8)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	9/9 (100,0)	4/4 (100,0)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	37/46 (80,4)	22/22 (100,0)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	35/39 (89,7)	33/34 (97,1)
<i>Legionella pneumophila</i>	27/34 (79,4)	26/31 (83,9)
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	20/27 (74,1)	23/31 (74,2)

* L'étude 3101 a comparé XENLETA à la moxifloxacine ± linézolide.

Bien que les taux de RCEI (succès thérapeutique) lors de la visite de VG pour *Streptococcus pneumoniae* dans l'ensemble d'analyse microITT étaient de 184 sur 216 (85,2 %) dans le groupe XENLETA par rapport (p/r) à 193 sur 223 (86,5 %) dans le groupe moxifloxacine, un taux de réponse numériquement plus faible a été observé dans le groupe XENLETA chez la sous-population infectée au départ par un agent pathogène de la famille des *Streptococcus pneumoniae* sensibles à la pénicilline (SPSP), avec des taux de 35 sur 47 (74,5 %) dans le groupe XENLETA p/r à 55 sur 56 (98,2 %) dans le groupe moxifloxacine. Un déséquilibre entre les groupes de traitement dans les caractéristiques initiales des patients infectés par un SPSP (c.-à-d. un taux plus élevé de bactériémie concomitante et un nombre plus élevé de patients répondant aux critères de l'indice de gravité dans le groupe XENLETA) a été observé.

13 MICROBIOLOGIE

Mode d'action

XENLETA est une pleuromutiline, un type d'antibactérien systémique. Il inhibe la synthèse de certaines protéines bactériennes en interagissant (liaisons hydrogène, interactions hydrophobes et forces de Van der Waals) avec les sites A et P du centre peptidyl transférase (CPT) du

domaine V de l'ARNr 23S de la sous-unité 50S. La poche de liaison du ribosome bactérien se ferme autour du noyau de la mutiline pour induire un ajustement qui empêche le positionnement correct de l'ARNt.

XENLETA est bactéricide en conditions *in vitro* contre *S. pneumoniae*, *H. influenzae* et *M. pneumoniae* (y compris les souches résistantes aux macrolides), et il est bactériostatique contre *S. aureus* et *S. pyogenes* à des concentrations cliniquement pertinentes.

XENLETA n'est pas actif contre les entérobactéries (*Enterobacteriaceae*) et *Pseudomonas aeruginosa*.

Résistance

La fréquence de résistance à XENLETA due à des mutations spontanées en conditions *in vitro* à une concentration 2 à 8 fois supérieure à la CMI a été de 2×10^{-9} à $< 2 \times 10^{-11}$ pour *S. aureus*, de $< 1 \times 10^{-9}$ à $< 3 \times 10^{-10}$ pour *S. pneumoniae*, et de $< 4 \times 10^{-9}$ à $< 2 \times 10^{-10}$ pour *S. pyogenes*. L'apparition d'une résistance à des concentrations inférieures à la CMI a nécessité plus qu'une seule étape mutationnelle, aucun clone résistant n'ayant été détecté à une concentration ≥ 4 fois la CMI.

Les mécanismes de résistance contre XENLETA comprennent une protection ou une modification précise de la cible ribosomique par les protéines ABC-F, comme *vga* (A, B, E), *Isa*(E) *sal*(A), Cfr méthyltransférase, ou par mutations des protéines ribosomiques L3 et L4. La Cfr méthyltransférase possède la capacité de médier une résistance croisée entre la léfamuline et les phénicolés, les lincosamides, les oxazolidinones et les streptogramines A (type d'antibactériens).

Certains isolats résistants aux β -lactames, aux glycopeptides, aux macrolides, à la mupirocine, aux quinolones, aux tétracyclines et au triméthoprim-sulfaméthoxazole peuvent être sensibles à XENLETA.

Interaction avec d'autres antimicrobiens

Les études *in vitro* n'ont démontré aucun antagonisme entre XENLETA et d'autres antibactériens (p. ex. amikacine, azithromycine, aztréonam, ceftriaxone, lévofloxacine, linézolide, méropénem, pénicilline, tigécycline, triméthoprim/sulfaméthoxazole et vancomycine).

XENLETA a démontré une synergie en conditions *in vitro* avec la doxycycline contre *S. aureus*.

Activité antimicrobienne

XENLETA s'est avéré actif contre la plupart des isolats des microorganismes suivants, en conditions *in vitro* et dans les cas d'infection clinique.

Bactéries Gram positif

Streptococcus pneumoniae, y compris les isolats multipharmacorésistants (SPMPR)*

* « SPMPR » fait référence aux isolats résistants à au moins deux des classes d'antibiotique(s) suivantes : pénicillines, céphalosporines, macrolides, tétracyclines, lincosamides, fluoroquinolones et inhibiteurs de la synthèse du folate.

Staphylococcus aureus (isolats sensibles à la méthicilline)

Bactéries Gram négatif

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Moraxella catarrhalis

Legionella pneumophila

Autres bactéries

Mycoplasma pneumoniae
Chlamydia pneumoniae

Au moins 90 % des bactéries suivantes présentent une CMI *in vitro* inférieure ou égale aux seuils de sensibilité de XENLETA contre les isolats d'un genre ou d'un groupe de microorganismes semblables. Toutefois, l'innocuité et l'efficacité de XENLETA dans le traitement des infections cliniques dues à ces bactéries n'ont pas été établies dans le cadre d'essais cliniques adéquats et bien contrôlés.

Bactéries Gram positif

Staphylococcus aureus (isolats résistants à la méthicilline [SARM])
Streptococcus agalactiae
Streptococcus anginosus (groupe)
Streptococcus mitis (groupe)
Streptococcus pyogenes
Streptococcus salivarius (groupe)

Méthodes d'évaluation de la sensibilité

S'ils sont disponibles, les résultats des épreuves de sensibilité *in vitro* pour les antimicrobiens utilisés dans les hôpitaux résidents doivent être fournis au médecin sous forme de rapports périodiques décrivant le profil de sensibilité des agents pathogènes nosocomiaux et extrahospitaliers (acquis dans la communauté). Ces rapports devraient aider le médecin à choisir l'antimicrobien le plus efficace.

Techniques de dilution

Des méthodes quantitatives sont utilisées pour déterminer les CMI des antimicrobiens. Ces CMI fournissent des estimations de la sensibilité des bactéries aux composés antimicrobiens. Les CMI doivent être déterminées au moyen d'une procédure normalisée. Les procédures normalisées reposent sur une méthode de dilution (conditions de test M07 du Clinical and Laboratory Standards Institute [CLSI] pour la CMI) ou l'équivalent avec une concentration normalisée d'inoculum et une concentration normalisée de poudre de léfamuline.

Des méthodes de microdilution en bouillon et en diffusion sur disque de référence ont été établies pour déterminer l'activité *in vitro* de la léfamuline au moyen de la méthodologie du CLSI. Les conditions de test de la CMI normalisées du CLSI et du Comité européen pour les épreuves de sensibilité aux antimicrobiens (EUCAST) ont produit des résultats de CMI reproductibles. Pour les épreuves de microdilution en bouillon, des séries d'isolats congelés ou fraîchement préparés ont été utilisées et les plaquettes Sensititre® ont été validées. L'équivalence des épreuves de microdilution en bouillon selon la méthodologie du CLSI et de l'EUCAST et de la dilution sur gélose a été démontrée pour la majorité des microorganismes pertinents. Les valeurs de la CMI doivent être interprétées selon les critères indiqués au Tableau 13.

Tableau 13 : Critères d'interprétation des épreuves de sensibilité (CIES) utilisant la CMI

Organisme	CIES (valeurs seuils) pour la CMI (µg/mL)			
	S	I	R	NS
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 1	-	-	≥ 2
<i>S. aureus</i>	≤ 0,5	1	≥ 2	-
Staphylocoques ne produisant pas de coagulase	≤ 0,5 ^a	1	≥ 2	-
<i>H. influenzae</i>	≤ 4	-	-	≥ 8
<i>H. parainfluenzae</i>	≤ 8	-	-	≥ 16
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5	-	-	≥ 1
Streptocoques β-hémolytiques	≤ 0,25	-	≥ 0,5	-
Streptocoques <i>Viridans</i>	≤ 0,5	1	≥ 2	-

CIES = critère d'interprétation des épreuves de sensibilité; CMI = concentration minimale inhibitrice; I = intermédiaire; NS = non sensible; R = résistant; S = sensible.

^a Les CIES proposés pour les staphylocoques non producteurs de coagulase sont basés sur les valeurs seuils pharmacocinétiques/pharmacodynamiques non cliniques de *S. aureus*.

Techniques de diffusion

Les méthodes quantitatives (test de disque de Kirby-Bauer, test de diffusion sur disque) qui nécessitent de mesurer le diamètre des zones fournissent également des estimations reproductibles de la sensibilité des bactéries aux composés antimicrobiens. Les procédures normalisées (méthodologie M02 du CLSI) nécessitent l'utilisation de concentrations d'inoculum normalisées et de disques imprégnés de léfamuline. Les études de charge de disque ont déterminé que des disques de 20 µg de léfamuline étaient optimaux pour une utilisation diagnostique avec des agents pathogènes de PEH potentiellement sensibles; une bonne corrélation entre les valeurs de CMI et les tests de diffusion sur disque a été démontrée dans diverses études. Les critères d'interprétation de la méthode de diffusion sur disque sont fournis au Tableau 14.

Tableau 14 : Critère d'interprétation des épreuves de sensibilité utilisant le diamètre de la zone de diffusion sur disque et la CMI

Organisme	Valeur sensible de la CMI (µg/mL)				Diamètre de la zone sensible (mm)			
	S	I	R	NS	S	I	R	NS
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 1	-	-	≥ 2	≥ 17	-	-	≤ 16
Staphylocoques	≤ 0,5 ^a	1	≥ 2	-	≥ 22	19-21	≤ 18	-
<i>H. influenzae</i>	≤ 4	-	-	≥ 8	≥ 15	-	-	≤ 14
<i>H. parainfluenzae</i>	≤ 8	-	-	≥ 16	-	-	-	-
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 0,5	-	-	≥ 1	≥ 20	-	-	≤ 19
Streptocoques β-hémolytiques	≤ 0,25	-	≥ 0,5	-	≥ 20	-	≤ 19	-
Streptocoques <i>Viridans</i>	≤ 0,5	1	≥ 2	-	≥ 18	15-17	≤ 14	-

CMI = concentration minimale inhibitrice; I = intermédiaire; NS = non sensible; R = résistant; S = sensible.

Contrôle de la qualité

Des limites pour le contrôle de la qualité (CQ) des tests de microdilution en bouillon (Tableau 15) et de diffusion sur disque utilisant des disques de 20 µg (Tableau 16) ont été établies par le CLSI.

Tableau 15 : Tranches pour la léfamuline pour le CQ de la microdilution en bouillon

Organisme (CQ)	Tranches des CMI proposées pour le CQ	
	Tranche des CMI (µg/mL)	% dans la tranche
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0,06-0,25	100
<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	0,06-0,5	98,6 ^a
<i>H. influenzae</i> ATCC 49247 ^b	0,5-2	94,3 ^a
<i>H. influenzae</i> ATCC 49766 ^c	0,5-2	100

CMI = concentration minimale inhibitrice; CQ = contrôle de qualité.

^a Tranche pour le CQ basée sur les valeurs obtenues auprès de 7 laboratoires au lieu de 8.

^b Une chute de la sensibilité (augmentation de la CMI) au point d'évaluation final a été observée.

^c Non approuvé par le CLSI.

Tableau 16 : CQ des diamètres des zones de diffusion sur disque approuvée par le CLSI pour la léfamuline selon la méthodologie du CLSI

Organisme (CQ)	Diamètres des zones de diffusion sur disque pour la léfamuline	
	Tranche (mm) ^a	% dans la tranche ^a
<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	19-27 (19-28)	99,3 (100)
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	26-32 (26-33)	97,4 (99,3)
<i>H. influenzae</i> ATCC 49247	22-28 (21-28)	96,0 (98,9)

CQ = contrôle de la qualité

^a Les tranches proposées calculées avec la méthode de « Recherche de tranches » sont indiquées entre parenthèses.

14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité générale

À la suite de l'administration IV de léfamuline à des rats pendant 4 ou 13 semaines, une anémie (toutes les doses), une augmentation des temps de coagulation, une diminution du poids des organes, et des modifications histopathologiques de la rate (diminution de la gaine lymphoïde périartériolaire, diminution de la taille de la zone marginale) et du thymus (atrophie corticale) ont été observées à des expositions environ 0,7 fois plus élevées que celles des patients atteints de PEH traités par voie intraveineuse dans l'étude de 4 semaines, et à des expositions environ 0,3 fois plus élevées que celles des patients atteints de PEH dans l'étude de 13 semaines.

Chez les macaques de Buffon ayant reçu la léfamuline par voie IV, une anémie et une vacuolisation microvésiculaire pancréatique des cellules acineuses ont été notées à des expositions environ 1,6 fois plus élevées que celles des patients atteints de PEH dans une étude de 4 semaines. Dans une étude de 13 semaines, une vacuolisation microvésiculaire pancréatique des cellules acineuses et des infiltrats minimes de macrophages dans les alvéoles des poumons ont été observés à toutes les doses, tandis qu'une anémie a été notée à des expositions environ 1,0 fois plus élevées que l'exposition clinique.

La léfamuline a été évaluée dans le cadre d'études de toxicologie par voie orale d'une durée de 4 semaines chez les rats et les macaques de Buffon. Les observations comprenaient des changements dégénératifs partiellement réversibles dans l'estomac et des signes de déplétion lymphoïde et de déplétion de cellules hématopoïétiques chez les rats à des expositions environ 0,6 fois plus élevées que celles suivant l'administration orale à des patients atteints de PEH. Les observations chez les macaques de Buffon comprenaient une vacuolisation et une fibrose du myocarde à des expositions égales ou 0,3 fois plus élevées que celles des patients atteints de PEH.

Des signes d'anémie régénérative liée à la dose chez les deux espèces pourraient indiquer que XENLETA était potentiellement hémolytique à une concentration environ dix fois supérieure à celle de la solution pour perfusion qui sera utilisée en clinique. Cet effet n'a pas été apparent lors de l'évaluation *in vitro* de la compatibilité sanguine au moyen de sang humain à une concentration de 0,6 mg/mL.

Aucune étude à long terme sur le potentiel carcinogène de la léfamuline n'a été menée.

Génotoxicité

La léfamuline n'a pas montré de potentiel génotoxique lors d'une épreuve de clastogénicité *in vivo*. Aucune épreuve valide de mutagénicité *in vitro* n'a été réalisée pour la léfamuline ou son principal métabolite présent chez les humains (2R-hydroxy léfamuline). Au moins six impuretés ont été signalées comme pouvant être génotoxiques selon leur structure chimique, tandis que deux autres étaient positives à l'épreuve de mutagénicité, lesquelles pourraient contribuer à une quantité totale d'impuretés génotoxiques dépassant l'exposition quotidienne totale acceptable aux impuretés mutagènes. Cependant, comme la durée du traitement clinique est limitée à 5-7 jours, les conséquences cliniques ne sont pas connues.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Chez les rats, aucun effet sur la fertilité masculine considéré comme lié à la léfamuline n'a été observé. Les indices de reproduction, y compris les comportements d'accouplement et la fertilité, n'ont été modifiés dans aucun groupe des deux sexes à la dose la plus élevée évaluée (75 mg/kg/jour, soit environ 0,7 fois l'exposition moyenne des patients atteints de PEH traités par voie IV, selon l'ASC_{0-24h}); cette dose était la dose minimale sans effet nocif observé (DMSENO) sur la fertilité des rats mâles. Chez les femelles, des cycles œstraux anormaux et une augmentation des pertes post-implantation ont été observés avec la dose élevée, faisant de la dose suivante la DMSENO pour la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez les rates femelles, à savoir 50 mg/kg/jour (environ 0,5 fois l'exposition moyenne des patients atteints de PEH traités par voie IV).

Dans une étude évaluant le développement prénatal et postnatal chez des rates traitées à partir du début de l'organogenèse jusqu'à la lactation (jour de gestation [JG] 6 au jour de lactation 21), le pourcentage de naissances vivantes a été réduit (87,4 %, comparativement à 98,7 % dans le groupe témoin coexistant) dans le groupe recevant la dose élevée de 100 mg/kg/jour (0,9 fois l'exposition moyenne des patients atteints de PEH traités par voie IV). Les résultats équivoques de cette étude indiquent une mortalité postnatale précoce et un retard de développement apparent qui pourraient être liés à des effets prénataux.

Dans l'étude évaluant le développement embryofœtal de rats recevant la léfamuline par voie IV durant l'organogenèse (JG 6 à 17), les résultats ont montré des résorptions tardives dans le groupe traité par la dose élevée et des malformations (fente palatine/mâchoire/vertèbres, avec les doses moyennes et élevées, et hypertrophie des cavités ventriculaires du cœur avec des parois ventriculaires minces avec la dose élevée), pour lesquelles l'incidence chez la progéniture a été inexistante dans le groupe témoin coexistant et rare dans le groupe témoin historique (0 à environ 0,3 %). Une diminution ou une absence de l'ossification d'un certain nombre d'éléments squelettiques dans tous les groupes traités pourrait indiquer un retard de développement lié au traitement à toutes les doses. L'exposition moyenne avec la dose la plus faible a été environ 0,4 fois plus élevée que l'exposition moyenne des patients atteints de PEH traités par voie IV. Le principal métabolite chez les humains, la 2R-hydroxy léfamuline, a été évalué dans une étude de développement embryofœtal menée chez les rats après administration IV, et a également été associé à la même malformation cardiaque que celle observée dans l'étude mentionnée plus haut, soit une hypertrophie des cavités ventriculaires du

cœur avec ou sans paroi ventriculaire amincie (qui pourrait être associée à des anomalies de valves ou de gros vaisseaux non détectées).

Dans l'étude évaluant le développement embryofœtal de lapins recevant la léfamuline par voie IV durant l'organogenèse (JG 6 à 18), le faible nombre de fœtus vivants *in utero* dans les groupes traités a limité l'évaluation de l'étude. Les autres résultats liés à la dose élevée comprenaient une diminution du poids des fœtus et une diminution ou une absence de l'ossification des éléments squelettiques, qui pourraient indiquer un retard de développement. La DMSENO n'a pas été déterminée. La dose la plus faible (évaluée partiellement en raison de la mortalité fœtale) correspondrait à une exposition moyenne environ 0,1 fois plus élevée que l'exposition moyenne des patients atteints de PEH.

Les résultats des études menées chez les animaux indiquent que la léfamuline traverse le placenta et va se loger dans les tissus fœtaux. À la suite d'une administration intraveineuse unique de 30 mg/kg de léfamuline radiomarquée à des rates gravides le jour 17 de gestation, la radioactivité était visible dans les tissus fœtaux, les plus fortes concentrations étant mesurées dans le placenta et le foie fœtal (34,3 et 8,26 mcg équivalents/g, respectivement), comparativement à 96,6 mcg équivalents/g dans le foie maternel. La radioactivité dans les tissus fœtaux a généralement diminué rapidement, et la radioactivité associée au fœtus lui-même était inférieure à la limite de quantification 12 heures après l'administration de la dose. La radioactivité dans le placenta a diminué rapidement et était inférieure à la limite de quantification 24 heures après la fin du traitement. Les concentrations de radioactivité dans le sac amniotique étaient encore mesurables au dernier prélèvement (72 heures), et ont atteint leur maximum 6 heures après l'administration de la dose. Le liquide amniotique n'a montré aucune radioactivité à aucun moment après l'administration de la dose.

L'administration d'une dose intraveineuse unique de 30 mg/kg de léfamuline radiomarquée à des rates allaitant a entraîné des concentrations maximales moyennes de radioactivité dans le plasma et le lait 0,25 heure après la dose (3,29 et 10,7 mcg équivalents/g, respectivement) qui ont grandement diminué 24 heures après l'administration de la dose (0,00663 et 0,0700 mcg équivalents/g, respectivement). Les rapports des concentrations lait/plasma ont augmenté, passant de 3,27 0,25 heure après la dose à 8,33 6 heures après la dose.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DE VOTRE MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr **XENLETA**^{MC}

Léfamuline pour injection (sous forme d'acétate de léfamuline), solution

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **XENLETA** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **XENLETA**.

Mises en garde et précautions importantes

XENLETA peut causer un rythme cardiaque irrégulier (allongement de l'intervalle QT) chez certains patients. Cela peut entraîner de graves **problèmes cardiaques**.

Parlez à votre professionnel de la santé pour voir si XENLETA vous convient.

Pourquoi XENLETA est-il utilisé?

XENLETA est utilisé :

- Chez les adultes;
- Pour traiter une infection des poumons appelée pneumonie extrahospitalière (PEH);
- La PEH est une pneumonie qui survient chez les adultes n'ayant fréquenté aucun hôpital ni centre de soins de santé ou qui ont eu un contact limité avec ceux-ci;
- Les adultes atteints de PEH ont contracté leur pneumonie dans la communauté.

Comment XENLETA agit-il?

XENLETA appartient à un groupe de médicaments appelés antibiotiques. Il agit en éradiquant un type de germe appelé bactérie qui cause des infections pulmonaires.

Quels sont les ingrédients de XENLETA?

Solution pour injection

Ingrédients médicinaux : léfamuline (sous forme d'acétate de léfamuline).

Ingrédients non médicinaux : chlorure de sodium, eau pour injection.

Diluant

Ingrédients non médicinaux : acide citrique anhydre, chlorure de sodium, citrate trisodique dihydraté, eau pour injection.

XENLETA est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Solution contenant 150 mg/15 mL de léfamuline (sous forme d'acétate de léfamuline).

Ne prenez pas XENLETA si :

- Vous êtes allergique à l'acétate de léfamuline ou à l'un des autres ingrédients contenus dans XENLETA.
- Vous êtes allergique à un composant du contenant de XENLETA.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre XENLETA, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- Si vous avez ou avez eu des problèmes cardiaques tels que :
 - Battements cardiaques irréguliers (affection appelée arythmie ventriculaire);
 - Antécédents de rythmes cardiaques anormaux appelés « torsades de pointes », rendant les battements cardiaques irréguliers;
 - Fréquence cardiaque lente;
 - Affection appelée ischémie myocardique en raison de laquelle votre cœur ne reçoit pas suffisamment de sang;
 - Affection appelée insuffisance cardiaque en raison de laquelle votre cœur ne pompe pas de sang comme il le devrait.
- Si vous prenez des médicaments pour le cœur, comme le disopyramide, le procainamide, l'amiodarone ou le sotalol.
- Si vous prenez tout médicament qui allonge l'intervalle QT du cœur, comme des antipsychotiques (pimozide), des antidépresseurs ou des antibiotiques (moxifloxacine et érythromycine). Parlez à votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas certain qu'un médicament allonge ou non l'intervalle QT.
- Si vous avez des antécédents familiaux de battements cardiaques irréguliers (comme un allongement de l'intervalle QT).
- Si vous souffrez d'insuffisance rénale et nécessitez une dialyse.
- Si vous avez des problèmes de foie.
- Si vous présentez de faibles taux de potassium dans votre sang.
- Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
- Si vous allaitez ou prévoyez le faire.
- Si vous avez moins de 18 ans.
- Si vous êtes une personne âgée.

Autres mises en garde à connaître :

Grossesse

XENLETA ne doit être utilisé pendant une grossesse que si cela est clairement nécessaire. La raison est qu'il pourrait nuire à votre enfant à naître. Chez les animaux, XENLETA a augmenté les fausses couches, les bébés mort-nés et les anomalies fœtales. Avant de recevoir ce médicament, informez votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez avoir un bébé. Vous et votre professionnel de la santé déciderez si vous prendrez XENLETA.

Contraception

Si vous devenez enceinte pendant que vous recevez XENLETA, cela pourrait nuire à votre enfant à naître. Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant que vous recevez XENLETA. Continuez à utiliser cette méthode de contraception jusqu'à 2 jours après votre dernière dose. Parlez à votre professionnel de la santé au sujet des méthodes de contraception efficaces.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant que vous recevez XENLETA. Parlez à votre professionnel de la santé si vous allaitez ou prévoyez allaiter. Pendant que vous recevez XENLETA, votre lait peut nuire à votre bébé. On vous conseille de tirer votre lait, puis de l'éliminer, pendant que vous recevez XENLETA. Continuez à faire cela pendant 2 jours après votre dernière dose. Parlez à votre professionnel de la santé au sujet de l'extraction et de l'élimination de votre lait maternel.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec XENLETA :

- Médicaments utilisés pour traiter les infections, comme la rifampine, la clarithromycine ou l'érythromycine.
- Carbamazépine ou phénytoïne, utilisées pour traiter l'épilepsie.
- Médicaments utilisés pour traiter le VIH comme l'efavirenz.
- Millepertuis, un remède à base de plantes utilisé pour traiter la dépression.

Comment prendre XENLETA :

- XENLETA vous sera fourni par un professionnel de la santé.
- Il sera perfusé directement dans l'une de vos veines.
- Il sera perfusé sur une période de 60 minutes.
- Suivez toutes les instructions qui vous sont données par votre professionnel de la santé.

Dose habituelle :

La dose habituelle de XENLETA est de 150 mg toutes les 12 heures pendant 5 à 7 jours.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de XENLETA, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à XENLETA?

En prenant XENLETA, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- Faibles taux de potassium dans le sang (hypokaliémie) pouvant entraîner une faiblesse musculaire, des contractions musculaires ou un rythme cardiaque anormal;
- Diminution du nombre des globules rouges, ce qui peut rendre la peau pâle et provoquer une faiblesse ou un essoufflement (anémie);
- Réduction des plaquettes sanguines (cellules sanguines qui aident le sang à coaguler), ce qui augmente le risque de saignement ou d'ecchymose;
- Difficulté à dormir (insomnie);
- Anxiété;
- Céphalées;

- Sensation de fatigue ou somnolence;
- Mal de cœur (nausées) ou expulsion gastrique (vomissements);
- Diarrhée;
- Douleur à l'estomac, douleur à l'abdomen ou autour de l'estomac;
- Constipation;
- Indigestion ou inflammation de la muqueuse gastrique (gastrite);
- Rétention de l'urine plus longue que d'habitude, entraînant des difficultés à uriner ou à vider complètement la vessie (rétention urinaire);
- Problèmes musculaires/élévation des enzymes musculaires (les analyses de sang peuvent montrer des changements dans certains composants de votre sang);
- Infection fongique de la gorge et de la bouche (muguet ou candidose).

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
PEU COURANT			
Problèmes cardiaques (battements cardiaques irréguliers dus à l'allongement de l'intervalle QT) : inconfort thoracique, évanouissement, sensation d'étourdissement, sensation de palpitation ou de martèlement dans la poitrine, sensation de battement cardiaque sauté, palpitations (sensation des battements cardiaques), affaissement soudain, faiblesse.			X
Problèmes de foie : douleur abdominale, urines foncées, fatigue, perte d'appétit, nausées, vomissements, jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse).		X	
Rougeur, douleur ou enflure au point d'injection	X		
Colite à <i>Clostridium difficile</i> (inflammation intestinale) : douleur ou sensibilité abdominale, fièvre, diarrhée sévère (sanguinolente ou aqueuse).			X

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada :

- En visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Le professionnel de la santé entreposera le produit au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Ce dernier ne doit pas être congelé.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de XENLETA, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé qui renferme également les renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), le site Web du fabricant (www.sunovion.ca), ou en téléphonant au 1-800-739-0565.

Le présent dépliant a été rédigé par Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc., Mississauga (Ontario) L5N 0E8.

Dernière révision : 10 juillet 2020

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr **XENLETA**^{MC}

Comprimés de léfamuline (sous forme d'acétate de léfamuline), par voie orale

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **XENLETA** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **XENLETA**.

Mises en garde et précautions importantes

XENLETA peut causer un rythme cardiaque irrégulier (allongement de l'intervalle QT) chez certains patients. Cela peut entraîner de graves problèmes cardiaques.

Parlez à votre professionnel de la santé pour voir si XENLETA vous convient.

Pourquoi XENLETA est-il utilisé?

XENLETA est utilisé :

- Chez les adultes;
- Pour traiter une infection des poumons appelée pneumonie extrahospitalière (PEH);
- La PEH est une pneumonie qui survient chez les adultes n'ayant fréquenté aucun hôpital ni centre de soins de santé ou qui ont eu un contact limité avec ceux-ci;
- Les adultes atteints de PEH ont contracté leur pneumonie dans la communauté;
 - Les médicaments antibactériens comme XENLETA ne traitent que les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales.

Comment XENLETA agit-il?

XENLETA appartient à un groupe de médicaments appelés antibiotiques. XENLETA agit en éradiquant un type de germe appelé bactérie qui cause des infections pulmonaires.

Quels sont les ingrédients de XENLETA?

Ingrédients médicinaux : léfamuline (sous forme d'acétate de léfamuline).

Ingrédients non médicinaux : alcool butylique, alcool isopropylique, alcool polyvinylique (en partie hydrolysé), bleu FD&C n° 2 sur substrat d'aluminium, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silice colloïdale, dioxyde de titane, gomme laque, macrogol/PEG, mannitol, oxyde de fer noir, povidone K30, propylèneglycol, solution d'hydroxyde d'ammonium, stéarate de magnésium, talc.

XENLETA est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Comprimé contenant 600 mg de léfamuline (sous forme d'acétate de léfamuline).

Ne prenez pas XENLETA si :

- Vous êtes allergique à l'acétate de léfamuline ou à tout autre ingrédient contenu dans les

comprimés de XENLETA.

- Vous prenez d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT du cœur, comme le pimozide, un médicament utilisé pour traiter la schizophrénie. Parlez à votre médecin si vous n'êtes pas certain qu'un médicament allonge ou non l'intervalle QT.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre XENLETA, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- Si vous avez ou avez eu des problèmes cardiaques tels que :
 - Battements cardiaques irréguliers (affection appelée arythmie ventriculaire);
 - Antécédents de rythmes cardiaques anormaux appelés « torsades de pointes », rendant les battements cardiaques irréguliers;
 - Tracé cardiaque anormal à l'électrocardiogramme (ECG) connu, montrant que vous présentez un intervalle QT plus long;
 - Fréquence cardiaque lente;
 - Affection appelée ischémie myocardique en raison de laquelle votre cœur ne reçoit pas suffisamment de sang;
 - Affection appelée insuffisance cardiaque en raison de laquelle votre cœur ne pompe pas de sang comme il le devrait.
- Si vous prenez des médicaments pour le cœur, comme le disopyramide, le procainamide, l'amiodarone ou le sotalol.
- Si vous avez des antécédents familiaux de battements cardiaques irréguliers (comme un allongement de l'intervalle QT).
- Si vous souffrez d'insuffisance rénale et nécessitez une dialyse.
- Si vous avez des problèmes de foie.
- Si vous présentez de faibles taux de potassium dans votre sang.
- Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
- Si vous allaitez ou prévoyez le faire.
- Si vous avez moins de 18 ans.
- Si vous êtes une personne âgée.

Autres mises en garde à connaître :

Grossesse

XENLETA ne doit être utilisé pendant une grossesse que si cela est clairement nécessaire. La raison est qu'il pourrait nuire à votre enfant à naître. Chez les animaux, XENLETA a augmenté les fausses couches, les bébés mort-nés et les anomalies fœtales. Avant de recevoir ce médicament, informez votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez avoir un bébé. Vous et votre professionnel de la santé déciderez si vous prendrez XENLETA.

Contraception

Si vous devenez enceinte pendant que vous recevez XENLETA, cela pourrait nuire à votre enfant à naître. Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant que vous recevez XENLETA. Continuez à utiliser cette méthode de contraception jusqu'à 2 jours après votre dernière dose. Parlez à votre professionnel de la santé au sujet des méthodes de contraception efficaces.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant que vous recevez XENLETA. Parlez à votre professionnel de la santé si vous allaitez ou prévoyez allaiter. Pendant que vous recevez XENLETA, votre lait peut nuire à votre bébé. On vous conseille de tirer votre lait, puis de l'éliminer, pendant que vous recevez XENLETA. Continuez à faire cela pendant 2 jours après votre dernière dose. Parlez à votre professionnel de la santé au sujet de l'extraction et de l'élimination de votre lait maternel.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec XENLETA :

- Carbamazépine ou phénytoïne, utilisées pour traiter l'épilepsie.
- Médicaments utilisés pour traiter le VIH, comme le darunavir, l'efavirenz, le nelfinavir, le ritonavir ou le tipranavir.
- Millepertuis, un remède à base de plantes utilisé pour traiter la dépression.
- Médicaments utilisés pour traiter une fréquence cardiaque irrégulière, comme la quinidine, le procaïnamide, l'amiodarone ou le sotalol.
- Médicaments utilisés pour traiter l'angine de poitrine, l'hypertension artérielle, ou certains types de tachycardie (accélération du rythme cardiaque), comme le diltiazem ou le vérapamil.
- Médicaments utilisés pour traiter les infections, comme la rifampine, la clarithromycine ou l'érythromycine.
- Médicaments destinés au traitement des infections fongiques (antifongiques), comme le posaconazole, le kétoconazole ou le voriconazole.
- Médicaments utilisés pour traiter la schizophrénie, comme le pimozide.
- Médicaments utilisés pour traiter la dépression, comme la néfazodone.
- Médicaments utilisés pour traiter l'anxiété, comme l'alprazolam, le triazolam, le midazolam ou toute benzodiazépine, tel le diazépam.
- Analgésiques opioïdes, comme l'alfentanil.
- Évérolimus, utilisé pour traiter certains types de cancer, ou pour empêcher le rejet d'un organe donné.
- Vardénafil, un médicament utilisé pour traiter la dysfonction érectile chez l'homme.
- Ibrutinib, utilisé dans le traitement de certains types de cancer.
- Statines, utilisées pour aider à réduire les taux de cholestérol, comme la lovastatine ou la simvastatine.
- Pamplemousse (entier ou sous forme de jus).

Comment prendre XENLETA :

- Prenez XENLETA exactement de la manière expliquée par votre professionnel de la santé.
- Avalez le comprimé de XENLETA entier avec de l'eau.
- Prenez le comprimé au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas.
- Il ne faut pas écraser ni fractionner les comprimés.
- Même si vous vous sentez mieux rapidement, continuez à prendre XENLETA exactement comme indiqué.

- Une mauvaise utilisation ou une utilisation excessive de XENLETA peut accroître la croissance des bactéries qui ne pourront pas être éradiquées par XENLETA par la suite (résistance). Cela signifie que XENLETA pourrait ne pas fonctionner chez vous dans l'avenir.
- Ne partagez pas votre médicament.

Dose habituelle :

- Un comprimé de 600 mg par voie orale toutes les 12 heures pendant 5 jours.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de XENLETA, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose de ce médicament, prenez-la aussitôt que vous vous en apercevez. Cela permettra de maintenir une quantité constante de médicament dans votre sang. Toutefois, s'il reste moins de 8 heures avant votre prochaine dose, sautez la dose oubliée et poursuivez avec la prochaine dose prévue. Ne prenez pas deux doses en même temps.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à XENLETA?

En prenant XENLETA, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- Céphalées;
- Diarrhée;
- Étourdissements;
- Anxiété;
- Mal de cœur (nausées) ou expulsion gastrique (vomissements);
- Indigestion ou inflammation de la muqueuse gastrique (gastrite);
- Douleur à l'estomac, douleur à l'abdomen ou autour de l'estomac;
- Réduction des plaquettes sanguines (cellules sanguines qui aident le sang à coaguler), ce qui augmente le risque de saignement ou d'ecchymose;
- Infection fongique de la gorge et de la bouche (muguet ou candidose);
- Infection fongique du vagin et de la vulve (muguet ou candidose);
- Sensation de fatigue ou somnolence;
- Rétention de l'urine plus longue que d'habitude, entraînant des difficultés à uriner ou à vider complètement la vessie (rétention urinaire);
- Problèmes musculaires/élévation des enzymes musculaires (les analyses de sang peuvent montrer des changements dans certains composants de votre sang).

Effets secondaires graves et mesure à prendre		
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé	Cessez de prendre le médicament et

	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	consultez un médecin immédiatement
PEU COURANT			
Problèmes cardiaques (battements cardiaques irréguliers dus à l'allongement de l'intervalle QT) : inconfort thoracique, évanouissement, sensation d'étourdissement, sensation de palpitation ou de martèlement dans la poitrine, sensation de battement cardiaque sauté, palpitations (sensation des battements cardiaques, affaissement soudain, faiblesse).			X
Problèmes de foie : douleur abdominale, urines foncées, fatigue, perte d'appétit, nausées, vomissements, jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse).		X	
Rougeur, douleur ou enflure au point d'injection	X		
Colite à <i>Clostridium difficile</i> (inflammation intestinale) : douleur ou sensibilité abdominale, fièvre, diarrhée sévère (sanguinolente ou aqueuse).			X

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada :

- En visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Conserver entre 15 et 30 °C.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de XENLETA, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé qui renferme également les renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), le site Web du fabricant (www.sunovion.ca), ou en téléphonant au 1-800-739-0565.

Le présent dépliant a été rédigé par Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc., Mississauga (Ontario) L5N 0E8.

Dernière révision : 10 juillet 2020