

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Xenleta 600 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha lefamulin acetate ekwivalenti għal 600 mg ta' lefamulin. Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola blu, ovali, miksija b'rita (19.8 mm fit-tul u 9.7 mm fil-wisa'), b'"LEF 600" stampata bl-iswed fuq naha waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Xenleta huwa indikat għat-trattament ta' pulmonite akkwiziżta fil-komunità (CAP) f'adulti meta jitqies li mhux xieraq li jintużaw aġenti antibatterici li huma normalment jiġu rakkomandati għat-trattament inizjali tas-CAP jew meta dawn ikunu fallaw (ara sezzjoni 5.1).

Għandha tiġi kkunsidrata l-gwida ufficjali dwar l-użu xieraq ta' aġenti antibatterici.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-dożaġġ rakkomandat ta' lefamulin huwa deskritt fit-Tabella 1.

Il-pazjenti jistgħu jiġu ttrattati b'lefamulin orali matul it-trattament kollu skont il-kundizzjoni klinika tagħhom. Il-pazjenti li jibdew it-trattament permezz ta' rotta ġol-vini (ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal Xenleta soluzzjoni għall-infużjoni) jistgħu jinqalbu għall-pilloli orali meta jkun klinikament indikat.

Tabella 1: Dożaġġ ta' Xenleta

Dożaġġ	Durata tat-trattament
Lefamulin orali biss: 600 mg Xenleta pillola mill-ħalq kull 12-il siegħa	5 ijiem
Lefamulin ġol-vini b'għażla li l-pazjent jaqleb għal lefamulin orali: 150 mg ta' Xenleta kull 12-il siegħa b'infużjoni ġol-vini tul 60 minuta b'għażla li l-pazjent jaqleb għal 600 mg Xenleta pillola mill-ħalq kull 12-il siegħa	Trattament totali ta' 7 ijiem permezz tar-rotot ġol-vini jew ġol-vini u orali kombinati

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhux meħtieġ agġustament tad-dożaġġ għall-anzjani (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Mhux meħtieġ aġġustament tad-dożaġġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi, inkluż dawk li jirċievu emodjalizi (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhux meħtieġ aġġustament tad-dożaġġ f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' lefamulin fit-tfal u fl-adolesxenti taħt l-età ta' 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Il-pilloli għandhom jinbelgħu shah mal-ilma. Xenleta għandu jittiehed fuq stonku vojta, mill-inqas siegħa qabel jew sagħtejn wara ikla (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Sensittività eċċessiva għal kwalunkwe membru ieħor tal-klassi tal-plewromutilini.

Għoti flimkien ma' indutturi moderati jew qawwija ta' CYP3A (eż. efavirenz, phenytoin, rifampicin) jew ma' inibituri qawwija ta' CYP3A (eż. clarithromycin, itraconazole, ritonavir) (ara sezzjoni 4.5).

Għoti flimkien ma' substrati ta' CYP3A (eż. antipsikotiċi, erythromycin, antidipressanti triċikliċi) li jgħawlu l-intervall tal-QT (ara sezzjoni 4.5).

Għoti flimkien ma' prodotti mediċinali li jgħawlu l-intervall tal-QT bħal prodotti mediċinali antiarritmiċi tal-Klassi IA (eż. quinidine, procainamide) jew Klassi III (eż. amiodarone, sotalol) (ara sezzjoni 4.5).

Titwil magħruf tal-QT.

Disturbi tal-elettroliti, b'mod partikolari ipokaliemja mhux ikkoreġuta.

Bradikardija klinikament rilevanti, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb mhux stabbli, jew storja ta' aritmiji ventrikulari sintomatiċi.

Għoti flimkien ma' substrati ta' CYP2C8 sensitivi (eż. repaglinide) (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Titwil tal-intervall tal-QTc u kundizzjonijiet kliniċi potenzjali relatati mat-titwil tal-intervall tal-QTc

Ġew osservati bidliet fl-elettrofizjoloġija kardijaka fi studji mhux kliniċi u kliniċi b'lefamulin. Fi provi kliniċi f'pazjenti bil-pulmonite akkwiziżta fil-komunità, il-bidla medja fil-QTcF mil-linja bażi għal Jum 3 sa 4 kienet 11.4 msec. Iż-żidiet fil-QTcF wara l-linja bażi ta' > 30 msec u > 60msec ġew osservati fi 17.9 % u 1.7 % tal-pazjenti, rispettivament, u kienu aktar frekwenti wara dożaġġ ġol-vini ta' lefamulin meta mqabbla ma' dożaġġ orali.

Lefamulin għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi li jeħtieġu dijaliżi peress li disturbi metaboliċi assoċjati ma' insuffiċjenza tal-kliewi jistgħu jwasslu għal titwil tal-QT.

Lefamulin għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'ċirrozi ħafifa, moderata jew severa minhabba li disturbi metabolici assoċjati ma' insuffiċjenza tal-fwied jistgħu jwasslu għal titwil tal-QT.

Dijarea assoċjata ma' *Clostridioides* (qabel magħruf bħala *Clostridium*) *difficile*

Dijarea assoċjata ma' *C. difficile* (CDAD) għet irrapportata b'lefamulin u tista' tvarja fis-severità minn dijarea ħafifa sa kolite fatali. CDAD għandha tiġi kkunsidrata fil-pazjenti kollha li jkollhom id-dijarea waqt jew wara l-ghoti ta' lefamulin (ara sezzjoni 4.8). Hija meħtieġa storja medika b'attenzjoni peress li CDAD għet irrapportata li sseħħ sa xahrejn wara l-ghoti ta' prodotti mediċinali antibatterici.

Jekk ikun hemm suspett jew konferma ta' CDAD, l-użu ta' prodott mediċinali antibatteriku kontinw mhux dirett kontra *C. difficile* jista' jkollu bżonn jitwaqqaf. Għandhom jiġu kkunsidrati miżuri xierqa ta' appoġġ flimkien mal-ghoti ta' trattament speċifiku għal *Clostridioides difficile*.

Mikroorganizmi mhux suxxettibbli

L-użu fit-tul jista' jirriżulta fi tkabbir żejjed ta' organizmi mhux suxxettibbli li jista' jeħtieġ l-interruzzjoni tal-trattament jew miżuri xierqa oħrajn.

Effetti fuq transaminases tal-fwied

Huwa rrakkomandat monitoraġġ tat-transaminases tal-fwied (ALT, AST) waqt it-trattament, speċjalment f'pazjenti li t-transaminases tagħhom ikunu elevati fil-linja bażi (ara sezzjoni 4.8).

Indeboliment tal-fwied

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh Klassi B) jew sever (Child-Pugh Klassi C) għandhom irbit tal-proteina ta' lefamulin imnaqqas meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom jew individwi b'indeboliment tal-fwied ħafif (Child-Pugh Klassi A). Il-trattament għandu jinbeda f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat jew sever biss wara evalwazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju, minhabba reazzjonijiet avversi possibbli relatati ma' konċentrazzjonijiet liberi oġhla ta' lefamulin, inkluż titwil tal-intervall tal-QTcF. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib waqt it-trattament.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri hija essenzjalment "mingħajr sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

L-ghoti flimkien ta' lefamulin ma' prodotti mediċinali oħra magħrufa li jtawlu l-intervall tal-QT huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Effetti ta' prodotti oħra fuq lefamulin

Użu ma' indutturi moderati u qawwija ta' CYP3A/P-gp

Prodotti mediċinali li huma indutturi moderati jew qawwija ta' CYP3A (eż. rifampicin, St John's wort [*Hypericum perforatum*], carbamazepine, phenytoin, bosentan, efavirenz, primidone) jistgħu jnaqqsu b'mod sinifikanti l-konċentrazzjoni fil-plażma ta' lefamulin u jistgħu jwasslu għal tnaqqis fl-effett terapewtiku ta' lefamulin. L-ghoti flimkien ta' dawn il-prodotti mediċinali ma' lefamulin huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Użu ma' inibituri qawwiya ta' CYP3A/P-gp

Prodotti mediċinali li huma inibituri qawwiya ta' CYP3A u P-gp (eż. clarithromycin, diltiazem, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, posaconazole, reġimi li fihom ritonavir, voriconazole) jistgħu jibdlu l-assorbiment ta' lefamulin u għalhekk iżidu l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' lefamulin. L-ghoti flimkien ta' prodotti mediċinali bħal dawn jew meraq tal-grejpfrut ma' lefamulin huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).

Potenzjal li lefamulin jaffettwa prodotti mediċinali ohra

Lefamulin huwa inibitur moderat ta' CYP3A iżda ma għandu l-ebda potenzjal ta' induzzjoni.

L-ghoti flimkien ta' lefamulin orali ma' prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP3A bħal alprazolam, alfentanil, ibrutinib, lovastatin, simvastatin, triazolam, vardenafil, u verapamil jista' jirriżulta f'konċentrazzjonijiet fil-plażma miżjuda ta' dawn il-prodotti mediċinali. Ara Tabella 2.

L-ghoti flimkien ta' lefamulin ma' prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP2C8 (eż. repaglinide) jista' jirriżulta f'konċentrazzjonijiet fil-plażma miżjuda ta' dawn il-prodotti mediċinali. L-ghoti flimkien ma' substrati sensitivi ta' CYP2C8 huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3 u Tabella 2).

Fi studju kliniku dwar l-interazzjoni bejn il-mediċini, ma kienet osservata l-ebda interazzjoni klinikament rilevanti meta lefamulin ngħata flimkien mas-sustrat ta' P-gp digoxin. Ma sarux studji kliniċi ta' interazzjoni tal-mediċina b'lefamulin u substrati ta' trasportaturi ohra. Studji in vitro indikaw li lefamulin jaġixxi bħala inibitur tat-trasportaturi OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OCT1 u MATE1. Għalhekk, hija rrakkomandata kawtela meta lefamulin jingħata flimkien ma' sottostrati sensitivi ta' dawn it-trasportaturi, b'mod speċjali għal dawg is-sustrati b'tieqa terapewtika dejqa.

It-Tabella 2 tiġbor fil-qosor l-effetti fuq il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' lefamulin u fuq prodotti mediċinali mogħtija flimkien espressi bħala proporzjonijiet medji l-inqas kwadri (intervall ta' kunfidenza ta' 90 %). Id-direzzjoni tal-vleġġa tindika d-direzzjoni tal-bidla fl-esponimenti (C_{max} u AUC), fejn ↑ tindika żieda ta' aktar minn 25 %, ↓ tindika tnaqqis ta' aktar minn 25 %, u ↔ ma tindika l-ebda bidla (daqqs jew inqas minn tnaqqis jew żieda ta' 25 %). It-tabella ta' hawn taht ma tinkludix kollox.

Tabella 2: Interazzjonijiet u rakkomandazzjonijiet tad-doża ta' Xenleta orali ma' prodotti mediċinali ohra

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi/mekkaniżmu ta' interazzjoni possibbli	Effett fuq il-livelli tal-prodott mediċinali	C_{max}	AUC	Kummenti kliniċi
AGENTI ANTIARITMIĊI				
Digoxin 0.5 mg doża waħda (Inibizzjoni ta' P-gp)	— Digoxin	1.05 (0.88-1.26)	1.11 (0.98-1.27)	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
AGENTI ANTIDIPRESSANTI				
Fluvoxamine* 100 mg darbtejn kuljum (Inibizzjoni ħafifa ta' CYP3A)	Ma ġiex studjat Mistenni ↔ Lefamulin			Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
AGENTI ANTIDIJABETIĊI				
Metformin 1000 mg doża waħda (Inibizzjoni ta' MATE, OCT1, OCT2)	Ma ġiex studjat			Hija rakkomandata l-kawtela. L-ghoti flimkien ma' lefamulin jista' jwassal għal esponimenti oġġla ta'

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi/mekkaniżmu ta' interazzjoni possibbli	Effett fuq il-livelli tal-prodott mediċinali	C_{max}	AUC	Kummenti kliniċi
				metformin. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati.
Repaglinide* 0.25 mg doża waħda (Inibizzjoni ta' CYP3A4, CYP2C8)	Ma ġiex studjat Mistenni ↑ Repaglinide			L-ghoti flimkien ma' lefamulin jista' jwassal għal esponimenti oghla ta' repaglinide u huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
AĠENTI ANTIFUNGALI				
Ketoconazole 200 mg darbtejn kuljum (Inibizzjoni qawwija ta' CYP3A4)	↑ Lefamulin	1.58 (1.38-1.81)	2.65 (2.43-2.90)	L-ghoti flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A bħal ketoconazole jista' jwassal għal esponimenti miżjuda ta' lefamulin u huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
Fluconazole* 400 mg jum 1 + 200 mg darba kuljum (Inibizzjoni moderata ta' CYP3A)	Ma ġiex studjat Mistenni ↑ Lefamulin			L-ghoti flimkien ta' prodotti mediċinali magħrufa li jtaqlu l-intervall tal-QT huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
AĠENTI ANTIMIKOBATTERIĊI				
Rifampicin 600 mg darba kuljum (Induzzjoni qawwija ta' CYP3A)	↓ Lefamulin	0.43 (0.37-0.50)	0.28 (0.25-0.31)	L-ghoti flimkien ta' inibituri qawwija ta' CYP3A jista' jirriżulta f'effett terapewtiku mnaqqas ta' lefamulin u huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
PRODOTTI LI FIHOM ETINILESTRADJOL				
Etinilestradjol*(EE) 35 µg darba kuljum (Inibizzjoni ta' CYP3A4)	Ma ġiex studjat			Uża b'kawtela. (ara sezzjoni 4.6).
AĠENTI ANTIVIRALI KONTRA L-HIV				
Efavirenz * 600 mg darba kuljum (Induzzjoni moderata ta' CYP3A4)	Ma ġiex studjat Mistenni ↓ Lefamulin			L-ghoti flimkien ta' indutturi moderati ta' CYP3A jista' jirriżulta f'effett terapewtiku mnaqqas ta' lefamulin u huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
ANTAGONIST TAR-RICETTUR BENZODIAZEPINE BZ1				
Zolpidem* 10 mg doża waħda (Inibizzjoni ta' CYP3A4)	Ma ġiex studjat Mistenni ↑ Zolpidem			Immonitorja għal reazzjonijiet avversi waqt l-ghoti flimkien ma' lefamulin. Ikkunsidra

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi/mekkaniżmu ta' interazzjoni possibbli	Effett fuq il-livelli tal-prodott mediċinali	C _{max}	AUC	Kummenti kliniċi
				aġġustament tad-dożaġġ ta' zolpidem [#] .
SUPPRESSURI/NEUTRALIZZATURI TAL-AĊIDU GASTRIKU				
Omeprazole	Ma ġiex studjat Mistenni: ↔ Lefamulin			Mhu mehtieg l-ebda aġġustament fid-doża.
PRODOTTI ERBALI				
St. John's Wort (Induzzjoni qawwija ta' CYP3A4)	Ma ġiex studjat Mistenni: ↓ Lefamulin			L-ghoti flimkien ta' inibituri qawwija ta' CYP3A jista' jirriżulta f'effett terapewtiku mnaqqas ta' lefamulin u huwa kontraindikant (ara sezzjoni 4.3).
INIBITURI TA' HMG-COA REDUCTASE				
Rosuvastatin 20 mg doża waħda Atorvastatin, Lovastatin, Pravastatin (Inibizzjoni ta' CYP3A, BCRP, OATP1)	Ma ġiex studjat			Uża b'kawtela.
AĠENTI SEDATTIVI				
Midazolam 2 mg doża waħda orali (Inibizzjoni ta' CYP3A4)	— Midazolam	2.03 (1.84-2.23)	3.07 (2.75-3.43)	Hija rakkomandata l-kawtela meta jingħata flimkien ma' lefamulin orali. Ikkunsidra aġġustament tad-dożaġġ ta' midazolam [#] .

*Abbażi ta' studji ta' interazzjoni *in vitro*, ġie żviluppat mudell farmakokinetiku bbażat fuq il-fiżjoloġija u dan intuża għall-previżjoni.

[#]Irreferi għall-SmPC rispettiv.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu jhorigu tqal

Nisa li jistgħu jhorigu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament b'Xenleta. In-nisa li jiehdu kontraċettivi orali għandhom jużaw metodu addizzjonali ta' kontraċezzjoni barriera.

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' lefamulin f'nisa tqal.

Studji f'annimali wrew inċidenza miżjuda ta' twelid mejjet (ara sezzjoni 5.3).

Studji f'annimali fir-rigward ta' żvilupp tal-embrijun u l-fetu mhumieq biżżejjed (ara sezzjoni 5.3).

Xenleta m'għandux jingħata waqt it-tqala.

Treddigh

Mhux magħruf jekk lefamulin/metaboliti humieq eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem.

Data farmakokinetika disponibbli fl-annimali wriet eliminazzjoni ta' lefamulin/metaboliti fil-ħalib (ara sezzjoni 5.3).

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż.
It-treddiġ għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'Xenleta.

Fertilità

L-effetti ta' lefamulin fuq il-fertilità fil-bnedmin ma ġewx studjati.
Lefamulin ma kkawża l-ebda indeboliment tal-fertilità jew tal-prestazzjoni riproduttiva fil-firien (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Xenleta m'għandu l-ebda effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati bl-aktar mod frekwenti huma dijarea (7 %), nawsja (4 %), rimettar (2 %), žieda fl-eżimi tal-fwied (2 %), uġiġh ta' ras (1 %), ipokalemija (1 %), u insomnija (1 %).

Id-disturbi gastrointestinali kienu b'mod predominanti assoċjati mal-formulazzjoni orali ta' lefamulin u wasslu għat-twaqqif tal-trattament f'<1 %.

Ir-reazzjoni avversa serja rrapportata bl-aktar mod frekwenti hija fibrillazzjoni atriġali (<1 %).

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Abbażi ta' *data* miġbura minn provi ta' Fazi 3 kemm għal formulazzjonijiet ġol-vini kif ukoll għal dawg orali, ġew identifikati r-reazzjonijiet avversi li ġejjin b'lefamulin. Ir-reazzjonijiet avversi huma kkllassifikati skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi u skont l-frekwenza. Il-kategoriji tal-frekwenza huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 3: Frekwenza tar-reazzjonijiet avversi skont is-sistema tal-klassifika tal-organi mill-provi kliniċi

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni	Mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Kolite b' <i>clostridioides difficile</i> Kandidjażi orofaringeali Infezzjoni mikotika vulvovaġinali
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Anemija Tromboċitopenija
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Ipokalemija	
Disturbi psikjatriċi	Insomnija	Ansjetà
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġh ta' ras	Sturdament Nġhas
Disturbi fil-qalb	QT tal-elettrokardjogramma mtawwal	Fibrillazzjoni atriġali Palpitazzjonijiet
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Uġiġh orofaringeali

Disturbi gastrointestinali	Dijarea Nawsja Rimettar	Ugħigh addominali Ugħigh fin-naħa ta' fuq tal-addome Stitikezza Dispepsja Skumdità epigastrika Gastrite Gastrite erożiva
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żieda fl-alanina amminotransferazi* Żieda fl-aspartatamminotransferazi*	Żieda fil-fosfatazi alkalina Żieda fil-gamma-glutamyltransferase
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Żamma tal-awrina
Investigazzjonijiet		Żieda fil-kreatinina fosfokinaži

*Fi provi ta' Fażi 3 (*data* miġbura għall-formulazzjonijiet ġol-vini u orali), sehhew valuri tal-alanina amminotransferazi wara l-linja bażi ta' >3x u >5x ULN f' 5 % u 2 % tal-pazjenti fuq Xenleta meta mqabbel ma' 5 % u 1 % tal-pazjenti fuq moxifloxacin. Sehhew valuri tal-aspartatamminotransferazi wara l-linja bażi ta' >3x u >5x ULN f' 4 % u 1 % ta' pazjenti ta' Xenleta meta mqabbel ma' 2 % u 1 % tal-pazjenti fuq moxifloxacin. Dawk affettwati kienu asintomatiċi b'sejbiet kliniċi tal-laboratorju riversibbli li tipikament laħqu l-quċċata fl-ewwel ġimgha tad-dożagġ ta' Xenleta. L-ebda pazjent fuq Xenleta ma ssodisfa l-kriterji ta' Hy Law.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-ogħla dozi uniċi ta' lefamulin mogħtija fil-provi kliniċi kienu 750 mg orali f'individwi b'saħħithom li ma kienu assoċjati mal-ebda reazzjoni avversa serja. L-intervall tal-QT jista' jiżdied b'żieda fl-esponiment għal lefamulin. It-trattament ta' doża eċċessiva b'lefamulin għandu jikkonsisti f' miżuri ta' osservazzjoni u ta' appoġġ ġenerali. Emodijaliżi mhux se tneħħi lefamulin b'mod sinifikanti miċ-ċirkolazzjoni sistemika.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: antibatteriči għal użu sistemiku, antibatteriči ohra.
Kodiċi ATC: **J01XX12**.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Lefamulin huwa aġent antibatteriku tal-plewromutilin. Dan jinibixxi s-sinteżi tal-proteini batteriči billi jinteraġixxi ma' siti A u P taċ-ċentru tal-peptidyl transferase (PTC) fil-parti ċentrali tad-dominju V ta' 23S rRNA tas-subunità ribozomali 50S, u b'hekk jipprevjeni l-pożizzjonament korrett tat-tRNA.

Reżistenza

Ir-reżistenza għal lefamulin fi speċijiet normalment suxxettibbli tista' tkun dovuta għal mekkaniżmi li jinkludu protezzjoni speċifika jew modifika tal-mira ribozomali minn proteini ABC-F bħal vga (A, B,

E), Cfr methyl transferase, jew minn mutazzjonijiet tal-proteini ribozomali L3 u L4 jew fid-dominju V ta' 23S rRNA.

Is-Cfr ġeneralment jagħti reżistenza inkroċjata ma' oxazolidinones, lincosamides, phenicols u streptogramini ta' grupp A. Il-proteini ABC-F jistgħu jagħtu reżistenza inkroċjata ma' lincosamides u bi streptogramini ta' grupp A.

Organizmi reżistenti għal aġenti antibatterici tal-klassi tal-plewromutilini oħra huma ġeneralment ta' reżistenza inkroċjata għal lefamulin.

L-attività ta' lefamulin ma tiġix affettwata minn mekkaniżmi li jagħtu reżistenza għal betalattamiċi, makrolidi, kwinoloni, tetraciklini, inibituri tal-mogħdija tal-folati, mupirocin u glikopeptidi.

Reżistenza inerenti għal lefamulin isseħħ f' *Enterobacteriales* (eż. *Klebsiella pneumoniae*) u erobi Gram-negattivi mhux fermentizzanti (eż. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*).

Attività antibatterika flimkien ma' aġenti antibatterici oħrajn

Studji *in vitro* urew li m'hemmx antagoniżmu bejn lefamulin u amikacin, azithromycin, aztreonam, ceftriaxone, levofloxacin, linezolid, meropenem, penicillin, tigecycline, trimethoprim/sulfamethoxazole, u vancomycin.

Kriterji interpretattivi dwar l-ittestjar ta' suxxettibilità

Il-kriterji interpretattivi rakkomandati tal-valuri kritiċi tal-Koncentrazzjoni Minima Inibitorja (MIC) stabbiliti mill-Kumitat Ewropew dwar it-Testijiet tas-Suxxettibilità (EUCAST) huma:

Organizmu	Koncentrazzjonijiet Minimi Inibitorji (mg/L)	
	Suxxettibbli ($\leq S$)	Reżistenti ($> R$)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.5	0.5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.25	0.25

Relazzjoni PK/PD

L-attività kontra l-mikrobi ta' lefamulin kontra *S. pneumoniae* u *S. aureus* ikkorelatat l-aħjar mal-proporzjon tal-erja taħt il-kurva ta' konċentrazzjoni-żmien ta' medicina libera matul 24 siegħa għall-konċentrazzjoni minima inibitorja (proporzjon AUC/MIC ta' 24 siegħa).

Effikaċja klinika kontra patoġeni speċifiċi

L-effikaċja ntweriet fi studji kliniċi kontra patoġeni suxxettibbli għal lefamulin *in vitro* elenkati taħt kull indikazzjoni:

Pulmonite akkwiziżta f'komunità

- Batterji Gram-pożittivi:
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Staphylococcus aureus*
- Batterji Gram-negattivi:
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Legionella pneumophila*
- Batterji oħrajn:
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Chlamydia pneumoniae*

L-effikaċja klinika ma gietx stabbilita kontra l-patoġeni li ġejjin li huma rilevanti għall-indikazzjonijiet approvati għalkemm studji *in vitro* jissuġġerixxu li dawn ikunu suxxettibbli għal lefamulin fin-nuqqas ta' mekkaniżmi akkwiziżi ta' rezistenza:

- Batterji Gram-negattivi:
 - *Haemophilus parainfluenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Xenleta f'wieħed jew iktar subsettijiet tal-popolazzjoni pedjatrika fil-pulmonite akkwiziżta f'komunità (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Informazzjoni minn provi kliniċi

F'analizi post-hoc, tas-sottogrupp minn żewġ provi tal-Fażi 3 f'pazjenti b'pulmonite akkwiziżta mill-komunità, ir-rati ta' kura klinika waqt iżjara ta' wara t-trattament f'pazjenti bi kwalunkwe kultura ta' sputum pożittiva, kultura tad-demm pożittiva jew test pożittiv tal-antigen urinarju għal *S. pneumoniae* kienu aktar baxxi għal pazjenti ttrattati b'lefamulin meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati b'moxifloxacin. Meta t-trattament beda b'mod ġol-vini r-rati tal-kura kienu 28/36 [77.8 %; (95 % intervalli ta' kunfidenza (CIs) 60.8 % sa 89.9 %)] għal lefamulin kontra 26/31 [83.9 %; (95 % CI 66.3 % sa 94.6 %)] għal moxifloxacin. Meta t-trattament beda b'mod orali, ir-rati tal-kura kienu 19/25 (76 %; 95 % CI 55.9 % sa 90.6 %) kontra 30/32 (93.8 %; 95 % CI 79.2 % sa 99.2 %), rispettivament.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara l-għoti orali ta' formulazzjoni ta' 600 mg pillola ta' rilaxx immedjat, il-bijodisponibbiltà orali ta' lefamulin taht kundizzjonijiet ta' sawm kienet ta' 25.8 %. L-esponiment f'Jum 1 (AUC_{0-12h}) kien ekwivalenti għall-esponiment miksub b'lefamulin 150 mg mogħti ġol-vini.

L-għoti konkomitanti ta' kolazzjon b'kontenut għoli ta' xaħam u ħafna kaloriji ma' doża orali waħda ta' 600 mg lefamulin (pillola ta' rilaxx immedjat) irriżulta f'bijodisponibbiltà assoluta f'tit innaqqsa (21.0 %).

Distribuzzjoni

Lefamulin jintrabat b'mod moderat sa għoli mal-proteini tal-plażma (glikoproteina ta' aċidu alfa-1 > albumina tas-seru tal-bniedem) **f'medda ta'** 88-97 % f'koncentrazzjoni ta' 1 µg/mL, 83-94 % bi 3 µg/mL, u 73-86 % b'10 µg/mL (skont l-assaġġ), li juri rbit saturabbli u mhux lineari bejn 1-10 µg/mL. Il-volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss (V_{ss}) kien ta' madwar 2.5 L/kg. Id-distribuzzjoni rapida tat-tessuti ta' lefamulin fil-ġilda u fit-tessut artab giet muriġja permezz tal-mikrodijalizi, u fil-fluwidu tal-kisja tal-epitelju (ELF) permezz ta' ħasil bronkolalveolari.

Bijotrasformazzjoni

Fil-plażma, bejn 24 u 42 % ta' lefamulin jiġi metabolizzat primarjament minn reazzjonijiet tal-fażi I ta' CYP3A, li jwassal prinċipalment għal metaboliti idrossilati mingħajr proprjetajiet antibatterjiċi, b'mod partikolari l-metabolit prinċipali BC-8041 (2R-hydroxy lefamulin). BC-8041 huwa l-uniku metabolit fil-plażma li jammonta għal >10 % (13.6 % sa 17.3 %) tal-materjal totali relatat mal-medicina wara dożaġġ orali filwaqt li l-ebda metabolit ma jaqbeż l-10 % (≤6.7 %) wara dożaġġ ġol-vini.

Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni kienet f'ħafna fażijiet u $t_{1/2}$ terminali varjat bejn 9 u 10 sigħat wara għoti orali jew ġol-vini uniku. B'mod ġenerali, lefamulin ġie eliminat primarjament permezz tar-rotta mhux tal-

kliewi. Bejn 9.6 % u 14.1 % ta' doża ġol-vini ta' lefamulin ġie eliminat bħala mediċina mhux mibdula fl-awrina. It-tneħħija totali mill-ġisem u t-tneħħija mill-kliewi wara infużjoni ġol-vini ta' 150 mg kienu ta' madwar 20 L/h u 1.6 L/h, rispettivament.

Popolazzjonijiet speċjali

Ma ġiet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' lefamulin abbażi tas-sess, ir-razza jew il-piż.

Anzjani

F'pazjenti b'CAP kien hemm xejra ta' zieda fl-esponiment għal lefamulin b'zieda fl-età, b'zieda ta' ~50 % fl-AUC₀₋₂₄ fi stat fiss f'pazjenti li kellhom ≥85 sena meta mqabbel ma' pazjenti li kellhom <65 sena.

Indeboliment tal-kliewi

Sar studju biex titqabbel il-farmakokinetika ta' lefamulin wara l-ġhoti ġol-vini ta' 150 mg fi 8 individwi b'indeboliment tal-kliewi sever u 7 individwi mqabbla ta' kontroll b'saħħithom. 8 individwi ohra li kienu jeħtieġu emodijaliżi rċewew 150 mg lefamulin ġol-vini eżatt qabel id-dijaliżi (fuq dijaliżi) u f'jum mhux tad-dijaliżi (mhux fuq dijaliżi). L-AUC, is-C_{max}, u s-CL ta' lefamulin u l-metabolit ewlieni tiegħu kienu komparabbli bejn l-individwi b'indeboliment tal-kliewi sever u individwi b'saħħithom imqabbla, u f'individwi li kienu jeħtieġu emodijaliżi kemm jekk fil-jiem tad-dijaliżi kif ukoll fil-jiem mhux tad-dijaliżi. Lefamulin u l-metabolit ewlieni tiegħu ma kinux dijalizzabbli. L-indeboliment tal-kliewi ma affettwax l-eliminazzjoni ta' lefamulin.

Indeboliment tal-fwied

Sar studju biex titqabbel il-farmakokinetika ta' lefamulin wara l-ġhoti ġol-vini ta' 150 mg fi 8 individwi b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh Klassi B), 8 individwi b'indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh Klassi C), u 11-il individwu mqabbla ta' kontroll b'saħħithom. Ma ġie osservat l-ebda tibdil klinikament sinifikanti fl-AUC, fis-C_{max}, u fis-CL totali ta' lefamulin u l-metabolit ewlieni tiegħu bejn l-individwi b'indeboliment tal-fwied moderat jew sever u individwi mqabbla ta' kontroll b'saħħithom. L-indeboliment tal-fwied ma kellux impatt sinifikanti fuq l-eliminazzjoni ta' lefamulin. L-irbit tal-proteina tal-plażma naqas b'zieda fl-indeboliment.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' effett tossiku minn doži ripetuti u effett tossiku fuq il-ġeni ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Fil-firien, ma kien hemm l-ebda effett fuq il-fertilità maskili jew femminili li ġie kkunsidrat bħala relatat ma' lefamulin. Lefamulin/metaboliti jiġu eliminati fil-ħalib ta' firien li qed iredgħu. Il-konċentrazzjonijiet i ta' radjuattività fil-plażma u fil-ħalib kienu 3.29 u 10.7 µg ekwivalenti/g, rispettivament, wara doża waħda ta' 30 mg/kg lefamulin radjutikkettat. Lefamulin/metaboliti qasmu l-plaċenta f'firien tqal. Fil-plażma tal-frieħ tal-firien li qed jitreddgħu, l-esponiment għal lefamulin intwera biss f'1 minn 3 frieħ ta' ommijiet ittrattati f'kull wieħed mill-gruppi ta' doża medja u għolja fil-jum 4 wara t-twelid. L-ebda oġġett tat-test ma ġie kkwantifikat fil-plażma tal-frieħ fil-jum 20 wara t-twelid.

Ir-reazzjonijiet avversi li deħru fl-annimali f'livelli tal-esponiment simili għal-livelli ta' esponiment kliniku u b'rilevanza possibbli għall-użu kliniku kienu kif ġej:

Fl-istudju dwar l-iżvilupp tal-embrijun u l-fetu tal-firien ta' lefamulin matul organogenezi (GD 6-17) kien hemm 1, 0, 2, u fetu 1 b'malformazzjoni fi gruppi ta' kontroll ta' doża baxxa, medja u għolja, rispettivament. Is-sejbiet kienu jinkludu malformazzjonijiet (palatoskisi, xedaq t'isfel qasir, malformazzjonijiet vertebrali u tal-kustilji, u ċista fir-regjun tal-ghonq) b'doži medji u għoljin, iżda r-relazzjoni mat-trattament titqies bħala ekwivoka. It-tnaqqis jew l-ebda ossifikazzjoni f'għadd ta' elementi skeletali fil-gruppi ttrattati kollha jistgħu jindikaw dewmien ta' żvilupp relatat mat-trattament bid-doži kollha evalwati.

Fl-istudju dwar l-iżvilupp tal-embrijun u l-fetu tal-firien ta' lefamulin matul organoġeneżi (GD 6-18) numru baxx ta' feti ħajjin in utero fil-gruppi ttrattati llimita l-interpretazzjoni tal-istudju. Sejbiet addizzjonali fil-grupp ta' doża għolja inkludew tnaqqis fil-piż tal-fetu u tnaqqis jew l-ebda ossifikazzjoni ta' elementi skeletali, li jista' jindika dewmien fl-iżvilupp.

Fi studju dwar l-iżvilupp ta' qabel it-twelid u ta' wara t-twelid fil-firien, l-indiċi tat-twelid ta' frieh ħajjin tnaqqas (87.4 %) fil-grupp ta' doża għolja. Fin-nuqqas ta' sejbiet relatati fl-istess livell ta' doża fl-istudju dwar l-iżvilupp tal-embrijun u l-fetu tal-firien, it-twelid mejjet ġie kkunsidrat bħala tqala fi stadju tard jew effett fuq il-hlas.

Evidenza ta' anemija riġenerattiva li hija dipendenti mid-doża fiż-żewġ speċijiet indikat li lefamulin kien potenzjalment emolitiku f'konċentrazzjonijiet li huma oġġla mill-konċentrazzjoni tas-soluzzjoni tal-infużjoni li se tintuża klinikament. Dan l-effett ma kienx evidenti minn evalwazzjoni *in vitro* tal-kompatibbiltà tad-demem bl-użu tad-demem tal-bniedem f'konċentrazzjoni ta' 0.6 mg/mL.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Mannitol (E421)
Povidone
Microcrystalline cellulose (E460)
Croscarmellose sodium (E468)
Talc
Silicon dioxide
Magnesium stearate

Kisja

Poly(vinyl alcohol) (parzjalment idrolizzat) (E1203)
Titanium dioxide
Macrogol Talc
Indigo carmine aluminum lake (E132)

Linka tas--stampar

Shellac
Black iron oxide (E172)
Propylene glycol

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji tal-PVC/PE/PCTFE /Alu b'10 pilloli miksijin b'rita.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali ghar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1457/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 ta 'Lulju 2020
Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Xenleta 150 mg konċentrat u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett ta' 15 mL konċentrat fih lefamulin acetate ekwivalenti għal 150 mg lefamulin, li għandu jiġi dilwit għal konċentrazzjoni finali ta' 0.6 mg/mL.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Dan il-prodott medikinali fih 1,055 mg sodium għal kull doża,.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMACEWTIKA

Konċentrat u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Il-konċentrat huwa soluzzjoni bla kulur.

Is-solvent huwa soluzzjoni bla kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Xenleta huwa indikat għat-trattament ta' pulmonite akkwiziżta f'komunità (CAP) f'adulti meta jitqies li mhux xieraq li jintużaw aġenti antibatterici li huma rakkomandati b'mod komuni għat-trattament inizjali ta' CAP jew meta dawn ikunu fallex (ara sezzjoni 5.1).

Għandha tiġi kkunsidrata l-gwida uffċjali dwar l-użu xieraq ta' aġenti antibatterici.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-dożaġġ rakkomandat ta' Xenleta huwa deskritt fit-Tabella 1.

Il-pazjenti jistgħu jiġu ttrattati b'lefamulin ġol-vini skont il-kundizzjoni klinika tagħhom. Il-pazjenti li jibdwu it-trattament permezz ta' rotta ġol-vini jistgħu jinqalbu għall-pilloli orali (ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal Xenleta 600 mg pilloli) meta dan ikun klinikament indikat.

Tabella 1: Dożaġġ ta' Xenleta

Dożaġġ	Durata tat-trattament
Lefamulin ġol-vini biss: 150 mg ta' Xenleta kull 12-il siegħa b'infużjoni ġol-vini tul 60 minuta b'infużjoni diretta jew permezz ta' sett ta' infużjoni ġol-vini tat-tip Y li jista' jkun diġà f'postu. Evita infużjoni rapida jew bolus ġol-vini.	7 ijiem
Lefamulin ġol-vini b'għażla li l-pazjent jaqleb għal lefamulin orali:	Trattament totali ta' 7 ijiem permezz tar-

Dożaġġ	Durata tat-trattament
150 mg ta' Xenleta kull 12-il siegħa b'infużjoni ġol-vini tul 60 minuta b'għażla li l-pazjent jaqleb għal 600 mg Xenleta pillola mill-halq kull 12-il siegħa	rotot ġol-vini jew ġol-vini u orali kombinati

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhux meħtieġ aġġustament tad-dożaġġ għall-anzjani (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Mhux meħtieġ aġġustament tad-dożaġġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi, inkluż daww li jirċievu emodjalizi (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhux meħtieġ aġġustament tad-dożaġġ f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' lefamulin fit-tfal u fl-adolesxenti taħt l-età ta' 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu għal ġol-vini.

Xenleta jingħata permezz ta' infużjoni ġol-vini tul 60 minuta f'volum ta' infużjoni ta' 250 mL. Ir-rata tal-infużjoni rakkomandata ma għandhiex tinqabeż.

Għal istruzzjonijiet dwar id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Sensittività eċċessiva għal kwalunkwe membru ieħor tal-klassi tal-plewromutilini.

Għoti flimkien ma' indutturi moderati jew qawwija ta' CYP3A (eż. efavirenz, phenytoin, rifampicin) (ara sezzjoni 4.5).

Għoti flimkien ma' substrati ta' CYP3A (eż. antipsikotiċi, erythromycin, antidipressanti triċikliċi) li jgħawlu l-intervall tal-QT (ara sezzjoni 4.5).

Għoti flimkien ma' prodotti mediċinali li jgħawlu l-intervall tal-QT bħal prodotti mediċinali antiarritmiċi tal-Klassi IA (eż. quinidine, procainamide) jew Klassi III (eż. amiodarone, sotalol) (ara sezzjoni 4.5).

Titwil magħruf tal-QT.

Disturbi tal-elettroliti, b'mod partikolari ipokaliemja mhux ikkoreġuta.

Bradikardija klinikament rilevanti, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb mhux stabbli, jew storja ta' aritmiji ventrikulari sintomatiċi.

Għoti flimkien ma' substrati ta' CYP2C8 sensitivi (eż. repaglinide) (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Titwil tal-intervall tal-QTc u kundizzjonijiet kliniċi potenzjali relatati mat-titwil tal-intervall tal-QTc

Bidliet fl-elettrofizjoloġija kardijaka ġew osservati fi studji mhux kliniċi u kliniċi b'lefamulin. Fi provi kliniċi f'pazjenti bil-pulmonite akkwiziżta f'komunità, il-bidla medja fil-QTcF mil-linja bażi għal Jum 3 sa 4 kienet 11.4 msec. Iż-żidiet fil-QTcF wara l-linja bażi ta' > 30 msec u > 60msec ġew osservati fi 17.9 % u 1.7 % tal-pazjenti, rispettivament, u kienu aktar frekwenti wara dożaġġ ġol-vini ta' lefamulin meta mqabbla ma' ożaġġ orali.

Id-daqs tat-titwil tal-QT jista' jżid b'żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' lefamulin jew b'żieda fir-rata tal-infużjoni tal-formulazzjoni ġol-vini. Għalhekk, id-doża rakkomandata u r-rata tal-infużjoni ma għandhomx jinqabżu.

Lefamulin għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliwi li jeħtieġu dijaliżi peress li disturbi metaboliċi assoċjati ma' insuffiċjenza tal-kliwi jistgħu jwasslu għal titwil tal-QT.

Lefamulin għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'ċirrozi ħafifa, moderata jew severa minhabba li disturbi metaboliċi assoċjati ma' insuffiċjenza tal-fwied jistgħu jwasslu għal titwil tal-QT.

Clostridioides (qabel magħrufa bħala dijarea assoċjata ma' *Clostridium*) *difficile*-

Dijarea assoċjata ma' *C. difficile* (CDAD) ġiet irrappurtata b'lefamulin u tista' tvarja fis-severità minn dijarea ħafifa sa kolite fatali. CDAD għandha tiġi kkunsidrata fil-pazjenti kollha li jkollhom id-dijarea waqt jew wara l-ġholi ta' lefamulin (ara sezzjoni 4.8). Hija meħtieġa storja medika b'attenzjoni peress li CDAD ġiet irrappurtata li sseħħ sa xahrejn wara l-ġholi ta' prodotti mediċinali antibatterici.

Jekk ikun hemm suspett jew konferma ta' CDAD, l-użu ta' prodott mediċinali antibatteriku kontinwu mhux dirett kontra *C. difficile* jista' jkollu bżonn jitwaqqaf. Għandhom jiġu kkunsidrati miżuri xierqa ta' appoġġ flimkien mal-ġholi ta' trattament speċifiku għal *Clostridioides difficile*.

Mikroorganizmi mhux suxxettibbli

L-użu fit-tul jista' jirriżulta fi tkabbir żejjed ta' organizmi mhux suxxettibbli li jista' jeħtieġ l-interruzzjoni tal-trattament jew miżuri xierqa oħrajn.

Effetti fuq transaminases tal-fwied

Huwa rakkomandat monitoraġġ tat-transaminases tal-fwied (ALT, AST) waqt it-trattament, speċjalment f'pazjenti li t-transaminases tagħhom ikunu elevati fil-linja bażi (ara sezzjoni 4.8).

Indeboliment tal-fwied

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh Klassi B) jew sever (Child-Pugh Klassi C) għandhom irbit tal-proteina ta' lefamulin imnaqqas meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom jew individwi b'indeboliment tal-fwied ħafif (Child-Pugh Klassi A). Il-trattament għandu jinbeda f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat jew sever biss wara evalwazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju, minhabba reazzjonijiet avversi possibbli relatati ma' konċentrazzjonijiet liberi oghla ta' lefamulin, inkluż titwil tal-intervall tal-QTcF. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib waqt it-trattament.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih 1,055 mg sodium għal kull doża, ekwivalenti għal 52.75 % tat-tehid massimu ta' kuljum rakkomandat mid-WHO ta' 2 g sodium għal adult.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

L-ġhoti flimkien ma' prodotti mediċinali oħra magħrufa li jtaqlu l-intervall tal-QT huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Effetti ta' prodotti oħra fuq lefamulin

Użu ma' indutturi moderati u qawwi ta' CYP3A/P-gp

Prodotti mediċinali li huma indutturi moderati jew qawwi ta' CYP3A (eż. rifampicin, St John's wort [*Hypericum perforatum*], carbamazepine, phenytoin, bosentan, efavirenz, primidone) jistgħu jnaqqsu b'mod sinifikanti l-koncentrazzjoni fil-plażma ta' lefamulin u jistgħu jwasslu għal tnaqqis fl-effett terapewtiku ta' lefamulin. L-ġhoti flimkien ta' dawn il-prodotti mediċinali ma' lefamulin huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).

Potenzjal li lefamulin jaffettwa prodotti mediċinali oħra

L-ġhoti flimkien ta' lefamulin ma' substrati sensittivi ta' CYP2C8 bħal repaglinide jista' jirriżulta f'koncentrazzjonijiet tal-plażma miżjuda ta' dawn il-prodotti mediċinali. L-ġhoti flimkien ma' substrati sensittivi ta' CYP2C8 huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3 u Tabella 2).

Fi studju kliniku dwar l-interazzjoni bejn il-mediċini, ma kienet osservata l-ebda interazzjoni klinikament rilevanti meta lefamulin nġhata flimkien mas-substrat ta' P-gp digoxin. Ma sarux studji kliniċi ta' interazzjoni tal-mediċina b'lefamulin u substrati ta' trasportaturi oħra. Studji in vitro indikaw li lefamulin jaġixxi bħala inibitur tat-trasportaturi OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OCT2 u MATE1. Għalhekk, hija rrakkomandata kawtela meta lefamulin jingħata flimkien ma' substrati sensittivi ta' dawn it-trasportaturi, b'mod speċjali għal daww is-substrati b'tieqa terapewtika dejqa.

It-Tabella 2 tiġbor fil-qosor l-effetti fuq il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' lefamulin u fuq prodotti mediċinali mogħtija flimkien espressi bħala proporzjonijiet medji inqas kwadri (intervall ta' kunfidenza ta' 90 %). Id-direzzjoni tal-vleġġa tindika d-direzzjoni tal-bidla fl-esponimenti (C_{max} u AUC), fejn ↑ tindika żieda ta' aktar minn 25 %, ↓ tindika tnaqqis ta' aktar minn 25 %, u ↔ ma tindika l-ebda bidla (daqs jew inqas minn tnaqqis jew żieda ta' 25 %). It-tabella ta' hawn taħt mhix inkluziva għalkollox.

Tabella 2: Interazzjonijiet u rakkomandazzjonijiet tad-doża ta' Xenleta ġol-vini ma' prodotti mediċinali oħra

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi/mekkaniżmu ta' interazzjoni possibbli	Effett fuq il-livelli tal-prodott mediċinali	C_{max}	AUC	Kummenti kliniċi
AGENTI ANTIDIPRESSANTI				
Fluvoxamine* 100 mg darbtejn kuljum (Inibizzjoni ħafifa ta' CYP3A)	Ma ġiex studjat Mistenni ↔ Lefamulin			M'hemm bżonn tal-ebda aġġustament fid-doża ta' lefamulin mogħti ġol-vina.
AGENTI ANTIDIJABETIĊI				
Metformin 1000 mg doża wahda (Inibizzjoni ta' MATE, OCT1, OCT2)	Ma ġiex studjat			Hija rakkomandata l-kawtela. L-ġhoti flimkien ma' lefamulin jista' jwassal għal

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi/mekkaniżmu ta' interazzjoni possibbli	Effett fuq il-livelli tal-prodott mediċinali	C_{max}	AUC	Kummenti kliniċi
				esponimenti oghla ta' metformin. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati.
Repaglinide* 0.25 mg doża waħda (Inibizzjoni ta' CYP3A4, CYP2C8)	Ma ġiex studjat Mistenni ↑ Repaglinide			L-ghoti flimkien ma' lefamulin jista' jwassal għal esponimenti oghla ta' repaglinide u huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
AGENTI ANTIFUNGALI				
Ketoconazole 200 mg darbtejn kuljum (Inibizzjoni qawwija ta' CYP3A4)	↑ Lefamulin	1.06 (0.96-1.16)	1.26 (1.14-1.41)	L-ebda aġġustament fid-doża għal lefamulin mogħti għol-vina.
Fluconazole* 400 mg jum 1 + 200 mg darba kuljum (Inibizzjoni moderata ta' CYP3A)	Ma ġiex studjat Mistenni ↔ Lefamulin			L-ghoti flimkien ta' prodotti mediċinali magħrufa li jtaqlu l-intervall tal-QT huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
AGENTI ANTIMIKOBATTERIĊI				
Rifampicin 600 mg darba kuljum (Induzzjoni qawwija ta' CYP3A)	↓ Lefamulin	0.92 (0.87-0.97)	0.73 (0.70-0.76)	L-ghoti flimkien ta' inibituri qawwija ta' CYP3A jista' jirriżulta f'effett terapewtiku mnaqqas ta' lefamulin u huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
PRODOTTI LI FIHOM ETINILESTRADJOL				
Etinilestradjol*(EE) 35 µg darba kuljum (Inibizzjoni ta' CYP3A4)	Ma ġiex studjat Mistenni ↔ EE			Uża b'kawtela. (ara Sezzjoni 4.6).
AGENTI ANTIVIRALI KONTRA L-HIV				
Efavirenz * 600 mg darba kuljum (Induzzjoni moderata ta' CYP3A4)	Ma ġiex studjat Mistenni ↓ Lefamulin			L-ghoti flimkien ta' indutturi moderati ta' CYP3A jista' jirriżulta f'effett terapewtiku mnaqqas ta' lefamulin u huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
ANTAGONIST TAR-RICETTUR BENZODIAZEPINE BZ1				
Zolpidem* 10 mg doża waħda (Inibizzjoni ta' CYP3A4)	Ma ġiex studjat Mistenni — Zolpidem			Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
PRODOTTI ERBALI				

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi/mekkaniżmu ta' interazzjoni possibbli	Effett fuq il-livelli tal-prodott mediċinali	C _{max}	AUC	Kummenti kliniċi
St. John's Wort (Induzzjoni qawwiya ta' CYP3A4)	Ma ġiex studjat Mistenni: ↓ Lefamulin			L-ghoti flimkien ta' inibituri qawwiya ta' CYP3A jista' jirriżulta f'effett terapewtiku mnaqqas ta' lefamulin u huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
INIBITURI TA' HMG-COA REDUCTASE				
Rosuvastatin 20 mg doża waħda Atorvastatin, Lovastatin, Provastatin (Inibizzjoni ta' BCRP, OATP1)	Ma ġiex studjat			Uża b'kawtela.
AĠENTI SEDATTIVI				
Midazolam 2 mg doża waħda orali (Inibizzjoni ta' CYP3A4)	— Midazolam	1.03 (0.82-1.3)	1.17 (0.82-1.67)	M'hemm bżonn tal-ebda aġġustament fid-doża meta jingħata flimkien ma' lefamulin ġol-vina.

*Abbażi ta' studji ta' interazzjoni *in vitro*, ġie żviluppat mudell farmakokinetiku bbażat fuq il-fiżjoloġija u dan intuża għall-previżjoni.

#Irreferi għall-SmPC rispettiv.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu jhorgu tqal

Nisa li jistgħu jhorgu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament b'Xenleta. In-nisa li jiehdu kontraċettivi orali għandhom jużaw metodu addizzjonali ta' kontraċezzjoni barriera.

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' lefamulin f'nisa tqal.

Studji f'annimali wrew inċidenza miżjuda ta' twelid mejjet (ara sezzjoni 5.3).

Studji f'annimali fir-rigward ta' żvilupp tal-embrijun u l-fetu mhumiex biżżejjed (ara sezzjoni 5.3).

Xenleta m'għandux jingħata waqt it-tqala.

Treddigh

Mhux magħruf jekk lefamulin/metaboliti humiex eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem.

Data farmakokinetika disponibbli fl-annimali wriet eliminazzjoni ta' lefamulin/metaboliti fil-ħalib (ara sezzjoni 5.3).

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż.

It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'Xenleta.

Fertilità

L-effetti ta' lefamulin fuq il-fertilità fil-bnedmin ma ġewx studjati.

Lefamulin ma kkawża l-ebda indeboliment tal-fertilità jew tal-prestazzjoni riproduttiva fil-firien (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Xenleta m'ghandu l-ebda effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi rappurtati bl-aktar mod frekwenti huma reazzjonijiet fis-sit tal-ġhoti (7 %), dijarea (7 %), nawsja (4 %), rimettar (2 %), zieda fl-enżimi tal-fwied (2 %), uġiġħ ta' ras (1 %), ipokalemija (1 %), u insomnija (1 %).

Ir-reazzjonijiet fis-sit tal-ġhoti japplikaw għal ġhoti ġol-vini u wasslu għat-twaqqif tat-trattament $f^* < 1$ %. Id-disturbi gastrointestinali kienu b'mod predominanti assoċjati mal-formulazzjoni orali ta' lefamulin u wasslu għat-twaqqif tal-trattament $f^* < 1$ %.

Ir-reazzjoni avversa serja rappurtata bl-aktar mod frekwenti hija fibrillazzjoni atriġali (< 1 %).

Lista f' tabella ta' reazzjonijiet avversi

Abbażi ta' *data* miġbura minn provi ta' Fazi 3 kemm għal formulazzjonijiet ġol-vini kif ukoll għal dawg orali, ġew identifikati r-reazzjonijiet avversi li ġejjin b'lefamulin. Ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi u skont l-frekwenza. Il-kategoriji tal-frekwenza huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 3: Frekwenza tar-reazzjonijiet avversi skont is-sistema tal-klassifika tal-organi mill-provi kliniċi

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni	Mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Kolite b' <i>clostridioides difficile</i> Kandidjażi orofaringeali Infezzjoni mikotika vulvovaġinali
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Anemija Tromboċitopenija
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Ipokalemija	
Disturbi psikjatriċi	Insomnija	Ansjetà
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġħ ta' ras	Sturdament Nġhas
Disturbi fil-qalb	QT tal-elettrokardjogramma mtawwal	Fibrillazzjoni atriġali Palpitazzjonijiet
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Uġiġħ orofaringeali
Disturbi gastrointestinali	Dijarea Nawsja Rimettar	Uġiġħ addominali Uġiġħ fin-naħa ta' fuq tal-addome Stitikezza Dispepsja Skumdità epigastrika Gastrite Gastrite erożiva

Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żieda fl-alanina amminotransferazi* Żieda fl-aspartatamminotransferazi*	Żieda fil-fosfatażi alkalina Żieda fil-gamma-glutamyltransferase
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka		Żamma tal-awrina
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Uġiġħ fis-sit tal-infużjoni Flebite fis-sit tal-infużjoni Eritema fis-sit tal-infużjoni	Tbenġil fis-sit tal-infużjoni Kesha fis-sit tal-infużjoni
Investigazzjonijiet		Żieda fil-kreatinina fosfokinażi

*Fi provi ta' Fażi 3 (*data* miġbura għall-formulazzjonijiet ġol-vina u orali), sehhew valuri tal-alanina amminotransferazi wara l-linja bażi ta' >3x u >5x ULN f' 5 % u 2 % tal-pazjenti fuq Xenleta meta mqabbel ma' 5 % u 1 % tal-pazjenti fuq moxifloxacin. Sehhew valuri tal-aspartatamminotransferazi wara l-linja bażi ta' >3x u >5x ULN f' 4 % u 1 % ta' pazjenti ta' Xenleta meta mqabbel ma' 2 % u 1 % tal-pazjenti fuq moxifloxacin. Dawk affettwati kienu asintomatiċi b'sejbiet tal-laboratorju kliniċi reversibbli li tipikament laħqu l-quċcata fl-ewwel ġimgħa tad-dożaġġ ta' Xenleta. L-ebda pazjent fuq Xenleta ma ssodisfa l-kriterji ta' Hy Law.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-oġġla doži waħdanin ta' lefamulin mogħtija fil-provi kliniċi kienu 400 mg ġol-vina f'individwi b'saħħithom li ma kienu assoċjati mal-ebda reazzjoni avversa serja. L-intervall tal-QT jista' jiżjed b'żieda fl-esponiment għal lefamulin. It-trattament ta' doża eċċessiva b'lefamulin għandu jikkonsisti f'miżuri ta' osservazzjoni u ta' appoġġ ġenerali. Emodijalizi mhux se tneħhi lefamulin b'mod sinifikanti miċ-ċirkolazzjoni sistemika.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: antibatteriči għal użu sistemiku, antibatteriči oħra.

Kodiċi ATC: Mekkaniżmu ta' azzjoni

Lefamulin huwa aġent antibatteriku tal-plewromutilin. Dan jinibixxi s-sintezi tal-proteini batteriči billi jinteraġixxi ma' siti A u P taċ-ċentru tal-peptidyl transferase (PTC) fil-parti ċentrali tad-dominju V ta' 23S rRNA tas-subunità ribozomali 50S, u b'hekk jipprevjeni l-pożizzjoni korretta tat-tRNA.

Reżistenza

Ir-reżistenza għal lefamulin fi speċijiet normalment suxxettibbli tista' tkun dovuta għal mekkaniżmi li jinkludu protezzjoni speċifika jew modifika tal-mira ribozomali minn proteini ABC-F bħal *vga* (A, B, E), Cfr methyl transferase, jew minn mutazzjonijiet tal-proteini ribozomali L3 u L4 jew fid-dominju V ta' 23S rRNA.

Is-Cfr ġeneralment jagħti reżistenza inkroċjata ma' oxazolidinones, lincosamides, phenicols u streptogramini ta' grupp A. Il-proteini ABC-F jistgħu jagħtu reżistenza inkroċjata ma' lincosamides u bi streptogramini ta' grupp A.

Organizmi reżistenti għal aġenti antibatterici tal-klassi tal-plewromutilini oħra huma ġeneralment ta' reżistenza inkroċjata għal lefamulin.

L-attività ta' lefamulin ma tiġix affettwata minn mekkaniżmi li jagħtu reżistenza għal betalattamiċi, makrolidi, kwinoloni, tetraciklini, inibituri tal-mogħdija tal-folati, mupirocin u glikopeptidi.

Reżistenza inerenti għal lefamulin isseħħ f' *Enterobacterales* (eż. *Klebsiella pneumoniae*) u erobi Gram-negattivi mhux fermentizzanti (eż. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*).

Attività antibatterika flimkien ma' aġenti antibatterici oħrajn

Studji *in vitro* urew li m'hemmx antagoniżmu bejn lefamulin u amikacin, azithromycin, aztreonam, ceftriaxone, levofloxacin, linezolid, meropenem, penicillin, tigecycline, trimethoprim/sulfamethoxazole, u vancomycin.

Kriterji interpretattivi dwar l-ittestjar ta' suxxettibilità

Il-kriterji interpretattivi rakkomandati tal-valuri kritiċi tal-Koncentrazzjoni Minima Inibitorja (MIC) stabbiliti mill-Kumitat Ewropew dwar it-Testijiet tas-Suxxettibilità (EUCAST) huma:

Organizmu	Koncentrazzjonijiet Minimi Inibitorji (mg/L)	
	Suxxettibbli ($\leq S$)	Reżistenti ($> R$)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.5	0.5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.25	0.25

Relazzjoni PK/PD

L-attività kontra l-mikrobi ta' lefamulin kontra *S. pneumoniae* u *S. aureus* ikkorelatat l-aħjar mal-proporzjon tal-erja taħt il-kurva ta' konċentrazzjoni-żmien ta' medicina libera matul 24 siegħa għall-konċentrazzjoni minima inibitorja (proporzjon AUC/MIC ta' 24 siegħa).

Effikaċja klinika kontra patoġeni speċifiċi

L-effikaċja ntweriet fi studji kliniċi kontra patoġeni suxxettibbli għal lefamulin *in vitro* elenkati taħt kull indikazzjoni:

Pulmonite akkwiziċi f'komunità

- Batterji Gram-pożittivi:
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Staphylococcus aureus*
- Batterji Gram-negattivi:
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Legionella pneumophila*
- Batterji oħrajn:
 - *Mycoplasma pneumoniae*
 - *Chlamydophila pneumoniae*

L-effikaċja klinika ma ġietx stabbilita kontra l-patoġeni li ġejjin li huma rilevanti għall-indikazzjonijiet approvati għalkemm studji *in vitro* jissuġġerixxu li dawn ikunu suxxettibbli għal lefamulin fin-nuqqas ta' mekkaniżmi akkwiziċi ta' reżistenza:

- Batterji Gram-negattivi:
 - *Haemophilus parainfluenzae*
 - *Moraxella catarrhalis*

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Xenleta f'wieħed jew iktar subsettijiet tal-popolazzjoni pedjatrika fil-pulmonite akkwiziżta f'komunità (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Informazzjoni minn provi kliniċi

F'analizi post-hoc, tas-sottogrupp minn żewġ provi tal-Fażi 3 f'pazjenti b'pulmonite akkwiziżta mill-komunità, ir-rati ta' kura klinika waqt iżjara ta' wara t-trattament f'pazjenti bi kwalunkwe kultura ta' sputum pożittiva, kultura tad-demm pożittiva jew test pożittiv tal-antigen urinarju għal *S. pneumoniae* kienu aktar baxxi għal pazjenti kkurati b'lefamulin meta mqabbla ma' pazjenti kkurati b'moxifloxacin. Meta t-trattament beda b'mod ġol-vina, ir-rati ta' kura kienu 28/36 [77.8 %; (95 % intervalli ta' kunfidenza (CIs) 60.8 % sa 89.9 %)] għal lefamulin kontra 26/31 [83.9 %; (95 % CI 66.3 % sa 94.6 %)] għal moxifloxacin. Meta t-trattament beda b'mod orali, ir-rati ta' kura kienu 19/25 (76%; 95 % CI 55.9 % sa 90.6 %) kontra 30/32 (93.8 %; 95 % CI 79.2 % sa 99.2 %), rispettivament.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Mhux applikabbli.

Distribuzzjoni

Lefamulin jintrabat b'mod moderat sa għoli mal-proteini tal-plażma (glikoproteina ta' aċidu alfa-1 > albumina tas-seru tal-bniedem) f'medda ta' 88-97 % f'koncentrazzjoni ta' 1 µg/mL, 83-94 % bi 3 µg/mL, u 73-86 % b'10 µg/mL (skont l-assaġġ), li juri rbit saturabbli u mhux lineari. Il-volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss (V_{ss}) kien ta' madwar 2.5 L/kg. Id-distribuzzjoni rapida tat-tessuti ta' lefamulin fil-ġilda u fit-tessut artab intweriet permezz tal-mikrodijaliżi, u fil-fluwidu tal-kisja tal-epitelju (ELF) permezz ta' hasil bronkoalveolari.

Bijotrasformazzjoni

Fil-plażma, bejn 24 u 42 % ta' lefamulin jiġi metabolizzat primarjament minn reazzjonijiet tal-fażi I ta' CYP3A, li jwassal prinċipalment għal metaboliti idrossilati mingħajr proprjetajiet antibatterici, b'mod partikolari l-metabolit prinċipali BC-8041 (2R-hydroxy lefamulin). BC-8041 huwa l-uniku metabolit fil-plażma li jammonta għal >10 % (13.6 % sa 17.3 %) tal-materjal totali relatat mal-medicina wara dożaġġ orali filwaqt li l-ebda metabolit ma jaqbeż l-10 % (≤ 6.7 %) wara dożaġġ ġol-vini.

Eliminazzjoni

L-eliminazzjoni kienet f'hafna fażijiet u $t_{1/2}$ terminali varjat bejn 9 u 10 sigħat wara għoti orali jew ġol-vini uniku. B'mod ġenerali, lefamulin ġie eliminat primarjament permezz tar-rotta mhux tal-kliwi. Bejn 9.6 % u 14.1 % ta' doża ġol-vini ta' lefamulin ġie eliminat bħala medicina mhux mibdula fl-awrina. It-tneħħija totali mill-ġisem u t-tneħħija mill-kliwi wara infużjoni ġol-vini ta' 150 mg kienu ta' madwar 20 L/h u 1.6 L/h, rispettivament.

Popolazzjonijiet speċjali

Ma ġiet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' lefamulin abbażi tas-sess, ir-razza jew il-piż.

Anzjani

F'pazjenti b'CAP kien hemm xejra ta' zieda fl-esponiment għal lefamulin b'zieda fl-età, b'zieda ta' ~50 % fl-AUC₀₋₂₄ fi stat fiss f'pazjenti li kellhom ≥ 85 sena meta mqabbel ma' pazjenti li kellhom <65 sena.

Indeboliment tal-kliewi

Sar studju biex titqabbel il-farmakokinetika ta' lefamulin wara l-ghoti ġol-vini ta' 150 mg fi 8 individwi b'indeboliment tal-kliewi sever u 7 individwi mqabbla ta' kontroll b'saħħithom. 8 individwi oħra li kienu jeħtieġu emodjalizi rċewew 150 mg lefamulin ġol-vini eżatt qabel id-djalizi (fuq djalizi) u f'jum mhux tad-djalizi (mhux fuq djalizi). L-AUC, is-C_{max}, u s-CL ta' lefamulin u l-metabolit ewlieni tiegħu kienu komparabbli bejn l-individwi b'indeboliment tal-kliewi sever u individwi b'saħħithom imqabbla, u f'individwi li kienu jeħtieġu emodjalizi kemm jekk fil-jiem tad-djalizi kif ukoll fil-jiem mhux tad-djalizi. Lefamulin u l-metabolit ewlieni tiegħu ma kinux dijallizzabbli. L-indeboliment tal-kliewi ma affettwax l-eliminazzjoni ta' lefamulin.

Indeboliment tal-fwied

Sar studju biex titqabbel il-farmakokinetika ta' lefamulin wara l-ghoti ġol-vini ta' 150 mg fi 8 individwi b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh Klassi B), 8 individwi b'indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh Klassi C), u 11-il individwu mqabbla ta' kontroll b'saħħithom. Ma ġie osservat l-ebda tibdil klinikament sinifikanti fl-AUC, fis-C_{max}, u fis-CL totali ta' lefamulin u l-metabolit ewlieni tiegħu bejn l-individwi b'indeboliment tal-fwied moderat jew sever u individwi mqabbla ta' kontroll b'saħħithom. L-indeboliment tal-fwied ma kellux impatt sinifikanti fuq l-eliminazzjoni ta' lefamulin. L-irbit tal-proteina tal-plażma naqas b'zieda fl-indeboliment.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' effett tossiku minn doži ripetuti u effett tossiku fuq il-ġeni ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Fil-firien, ma kien hemm l-ebda effett fuq il-fertilità maskili jew femminili li ġie kkunsidrat bħala relatat ma' lefamulin. Lefamulin/metaboliti jiġu eliminati fil-ħalib ta' firien li qed iredgħu. Il-konċentrazzjonijiet massimali ta' radjuattività fil-plażma u fil-ħalib kienu 3.29 u 10.7 µg ekwivalenti/g, rispettivament, wara doża waħda ta' 30 mg/kg lefamulin radjutikkettat. Lefamulin/metaboliti qasmu l-plaċenta f'firien tqal. Fil-plażma tal-frieħ tal-firien li qed jitreddgħu, l-esponiment għal lefamulin intwera biss f'1 minn 3 frieħ ta' ommijiet ittrattati f'kull wieħed mill-gruppi ta' doża medja u għolja fil-jum 4 wara t-twelid. L-ebda oġġett tat-test ma ġie kkwantifikat fil-plażma tal-frieħ fil-jum 20 wara t-twelid.

Ir-reazzjonijiet avversi li deħru fl-annimali f'livelli tal-esponiment simili għal-livelli ta' esponiment kliniku u b'rilevanza possibbli għall-użu kliniku kienu kif ġej:

Fl-istudju dwar l-iżvilupp tal-embrijun u l-fetu tal-firien ta' lefamulin matul organoġenezi (GD 6-17) kien hemm 1, 0, 2, u fetu 1 b'malformazzjoni fi gruppi ta' kontroll ta' doża baxxa, medja u għolja. Is-sejbiet kienu jinkludu malformazzjonijiet (palatoskisi, xedaq t'isfel qasir, malformazzjonijiet vertebrali u tal-kustilji, u ċista fir-reġjun tal-ghonq) b'doži medji u għoljin, iżda r-relazzjoni mat-trattament titqies bħala ekwivoka. It-tnaqqis jew l-ebda ossifikazzjoni f'għadd ta' elementi skeletali fil-gruppi ttrattati kollha jistgħu jindikaw dewmien ta' żvilupp relatat mat-trattament bid-doži kollha evalwati.

Fl-istudju dwar l-iżvilupp tal-embrijun u l-fetu tal-firien ta' lefamulin matul organoġenezi (GD 6-18) numru baxx ta' feti ħajjin in utero fil-gruppi ttrattati llimita l-interpretazzjoni tal-istudju. Sejbiet addizzjonali fil-grupp ta' doża għolja inkludew tnaqqis fil-piż tal-fetu u tnaqqis jew l-ebda ossifikazzjoni ta' elementi skeletali, li jista' jindika dewmien fl-iżvilupp.

Fi studju dwar l-iżvilupp ta' qabel it-twelid u ta' wara t-twelid fil-firien, l-indiċi tat-twelid ta' frieħ ħajjin tnaqqas (87.4 %) fil-grupp ta' doża għolja. Fin-nuqqas ta' sejbiet relatati fl-istess livell ta' doża fl-istudju dwar l-iżvilupp tal-embrijun u l-fetu tal-firien, it-twelid mejjet ġie kkunsidrat bħala tqala fi stadju tard jew effett fuq il-ħlas.

Evidenza ta' anemija riġenerattiva li hija dipendenti mid-doża fiż-żewġ speċijiet indikat li lefamulin kien potenzjalment emolitiku f'konċentrazzjonijiet li huma għaxar darbiet oġġla mill-konċentrazzjoni tas-soluzzjoni tal-infużjoni li se tintuża klinikament. Dan l-effett ma kienx evidenti minn evalwazzjoni *in vitro* tal-kompatibbiltà tad-demm bl-użu tad-demm tal-bniedem f'konċentrazzjoni ta' 0.6 mg/mL.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Konċentrat

Sodium chloride
Ilma għall-injezzjonijiet

Solvent

Aċidu ċitriku
Sodium citrate
Sodium chloride
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief dawg imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin.

Wara d-dilwizzjoni

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni dilwita ntweriet għal 24 siegħa f'temperatura ambjentali u 48 siegħa f'2 C sa 8°C. Mil-lat mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-hinijiet ta' hażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'2 C sa 8°C, hlief jekk id-dilwizzjoni tkun seħħet f'kondizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u vvalidati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Konċentrat

Ahżen fi frigġ (2°C sa 8°C). Tagħmlux fil-friża.

Solvent

Ahżen f'temperatura taħt 25°C. Tagħmlux fil-friża.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Konċentrat

Kunnett tal-ħġieġ b'tapp tal-gomma chlorobutyl u sigill tal-aluminju b'tapp flip off tal-plastik.

Solvent

Borża tal-infużjoni tal-polipropilene

Daqs tal-pakkett

Pakkett wiehed fih 2 kunjetti kull wiehed fih 15 ml konċentrat u 2 boroż, kull wiehed fih 250 mL solvent. Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Prekawzjonijiet ġenerali

Kull kunjett u borża tal-infużjoni għandhom jintużaw darba biss.
Għandhom jintużaw tekniki aseptiċi standard għat-thejjiġja u l-għoti tas-soluzzjoni.

Istruzzjonijiet għad-dilwizzjoni u għall-infużjoni

Il-konċentrat ta' Xenleta għandu jithallat għol-borża tas-solvent li fiha 250 mL soluzzjoni ta' 10mM salina taċ-ċitrat buffered u għandu jingħata b'infużjoni.

1. Igbed b'mod aseptiku 15 mL ta' Xenleta mill-kunjett tal-konċentrat.
2. Ittrasferixxi l-konċentrat għol-borża tas-solvent li fiha 250 mL soluzzjoni ta' 10mM ċitrat buffered 0.9 % sodium chloride.
3. Armi kwalunkwe porzjon fil-kunjett tal-konċentrat li ma jkunx intuża. Il-kunjett tal-konċentrat u l-borża ta' soluzzjoni ta' solvent għandhom jintużaw darba biss.
4. Is-soluzzjoni dilwita għandha tkun ċara u bla kulur. Il-prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu spezzjonati għal materja partikolata u skurament qabel l-għoti, kull meta s-soluzzjoni u l-kontenitur jippermettu dan.
5. Agħti permezz ta' infużjoni għol-vini fuq perjodu ta' 60 minuta b'infużjoni diretta jew permezz ta' sett tal-infużjoni għol-vini tat-tip Y li jista' diġà jkun imwahnal. Evita infużjoni għol-vini b'mod rapidu jew bolus.
6. Agħti permezz ta' infużjoni għol-vini biss.

Il-kompatibbiltà ta' Xenleta rikostitwit ma' prodotti mediċinali għol-vini, addittivi, jew sustanzi għajr 10mM ċitrat buffered 0.9 % sodium chloride infużjoni għol-vini u 0.9 % sodium chloride infużjoni għol-vini ma gietx stabbilita. Jekk tintuża linja komuni għol-vini biex jingħataw prodotti mediċinali oħrajn flimkien ma' Xenleta, il-linja għandha titlahal qabel u wara kull għoti ta' Xenleta b'0.9 % sodium chloride infużjoni għol-vini.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1457/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 ta' Lulju 2020
Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perijodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xenleta 600 mg pilloli miksijin b'rita
lefamulin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha lefamulin acetate ekwivalenti għal 600 mg lefamulin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 pilloli miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALIMHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1457/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Xenleta

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Xenleta 600 mg pilloli miksijin b'rita
lefamulin

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Venipharm

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-KITT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xenleta 150 mg konċentrat u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni
lefamulin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett ta' konċentrat fih lefamulin acetate ekwivalenti għal 150 mg lefamulin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Konċentrat:
Sodium chloride
Ilma għall-injezzjonijiet

Borża tas-solvent:
Sodium chloride
Sodium citrate
Aċidu ċitriku
Ilma għall-injezzjonijiet

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni
2 kunjetti ta' konċentrat ta' lefamulin
2 boroż tas-solvent

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini wara d-dilwizzjoni.
Għal użu ta' darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.

Tagħmlux fil-friza.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALIMHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1457/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TAL-KUNJETT****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Xenleta 150 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
lefamulin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih lefamulin acetate ekwivalenti għal 150 mg lefamulin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sodium chloride
Ilma għall-injezzjonijiet

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2 kunjetti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini wara d-dilwizzjoni
Għal użu ta' darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friża.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALIMHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1457/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna għal Solvent IV għad-Dilwizzjoni

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Solvent għal Xenleta

Solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sodium chloride, sodium citrate, u aċidu ċitriku fl-ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni

2 boroż ta' 250 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użugol-vini.

Użu ta' darba.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen f' temperatura taht 25°C.

Tagħmlux fil-friża.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALIMHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Venipharm

4, Bureaux de la Colline

92210 Saint-Cloud

Franza

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1457/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KUNJETT TAL-KONĊENTRAT (15 ml)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xenleta 150 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
lefamulin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih lefamulin acetate ekwivalenti għal 150 mg lefamulin

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sodium chloride u ilma għall-injezzjonijiet

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal
soluzzjoni għall-
infużjoni 15 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini wara d-dilwizzjoni
Użu ta' darba.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friża.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALIMHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1457/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

Tikketta għall-Borża tal-Infużjoni bis-Solvent

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Solvent għal Xenleta
IV

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Kull borża fiha: sodium chloride, sodium citrate, u aċidu ċitriku fl-ilma għal injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni
250 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu ġol-vini.
Użu ta' darba.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen f'temperatura taht 25°C.
Tagħmlux fil-friża.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALIMHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1457/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Xenleta 600 mg pilloli miksijin b'rita lefamulin

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Xenleta u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Xenleta
3. Kif għandek tiehu Xenleta
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Xenleta
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Xenleta u għal xiex jintuża

Xenleta huwa medicina antibijotika li fiha s-sustanza attiva lefamulin. Din tappartjeni għal grupp ta' medicini msejha "plewromutilini".

Lefamulin jaħdem billi joqtol ċerti tipi ta' batterji, li jistgħu jikkawżaw infezzjonijiet.

Xenleta jintuża biex jitratta adulti li għandhom infezzjonijiet batteriċi fil-pulmun, magħrufa wkoll bħala pulmonite, meta trattamenti oħrajn għall-pulmonite ma jidherx li huma adatti.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Xenleta

Tihux Xenleta

- jekk inti **allergiku għal lefamulin** jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6)
- jekk inti **allergiku għal medicini oħra** mill-klassi tal-plewromutilini
- jekk inti qed **tiehu ċerti medicini** li jistgħu jinteraġixxu ma' Xenleta. Dan minhabba li xi medicini jistgħu jwaqqfu Xenleta milli jaħdem jew iwasslu għal effetti sekondarji jekk jingħataw ma' Xenleta. Ara hawn taht, taht **Medicini oħra u Xenleta** għal eżempji.
- jekk inti qed **tiehu medicini** li jistgħu jikkawżaw bidliet fl-attività elettrika tal-qalb li dehru b'ECG (ara hawn taht, taht **Medicini oħra u Xenleta**). Dan għaliex lefamulin jista' jikkawża kundizzjoni msejha titwil fl-intervall tal-QT, jiġifieri attività elettrika mhux normali li taffettwa r-ritmu tal-qalb.
- jekk għandek **żbilanċ tal-melħ** fid-demm (speċjalment livelli baxxi ta' potassju fid-demm)
- jekk għandek jew kellek **ritmu tal-qalb irregolari jew sejba anormali ta' ECG imsejha titwil tal-QT**
- jekk għandek **tahbit tal-qalb bil-mod hafna** (bradikardija)
- jekk **qalbek ma taħdimx tajjeb biżżejjed** (insuffiċjenza tal-qalb)

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu Xenleta

- jekk għandek **insufficienza tal-kliwi** u tehtieg dijaliżi.
- jekk għandek ċirrozi (**mard tal-fwied sever**).

Jekk xi wahda minn dawn tapplika għalik, jew jekk ikollok xi dubju, għid lit-tabib tiegħek qabel tieħu Xenleta.

Jekk tiżviluppa dijarea qawwija waqt jew wara li tieħu l-pilloli ta' Xenleta, kellem lit-tabib tiegħek għax jista' jkollok bżonn twaqqaf il-medicina tiegħek, jew jista' jkollok bżonn tieħu medicina oħra biex tittratta d-dijarea. L-antibijotiċi jistgħu jwasslu għal tkabbir eċċessiv ta' ċerti batterji fl-imsaren tiegħek li jistgħu jagħmlu ħsara lill-imsaren u jikkawżaw dijarea qawwija.

Jekk tiżviluppa ġilda safra (suffejra) jew jekk l-abjad ta' għajnejk isir isfar (scleral icterus), kellem lit-tabib tiegħek għax jista' jkollok bżonn tieqaf tieħu Xenleta jew medicini oħra.

Infezzjonijiet oħrajn

Hemm possibbiltà żgħira li jkollok infezzjoni differenti kkawżata minn batterji oħra matul jew wara t-trattament b'Xenleta. It-tabib tiegħek se jimmonitorja mill-qrib għal xi infezzjonijiet godda u jagħtik trattament ieħor jekk ikun hemm bżonn.

Tfal u adolexxenti

Xenleta **mhuwiex irrakkomandat** biex jintuża fi tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena.

Medicini oħra u Xenleta

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicini oħra, peress li xi whud minnhom jistgħu jaffettwaw jew jiġu affettwati minn Xenleta. Il-listi ta' hawn taħt jipprovdu biss xi eżempji ta' medicini li għandhom jiġu evitati waqt it-tehid ta' lefamulin jew li għalihom hija meħtieġa kawtela. It-tabib tiegħek se jgħidlek jekk lefamulin huwiex adattat għalik.

M'għandek tieħu l-ebda wahda mill-medicini li ġejjin ma' lefamulin:

- carbamazepine, phenobarbital, primidone (għall-epilessija)
- efavirenz, ritonavir- (għal HIV)
- St.John's Wort, rimedju magħmul mill-ħxejjex (għad-dipressjoni jew burdata ħażina)
- Bosentan, diltiazem, amiodarone, sotalol, quinidine, procainamide (għal angina, pressjoni tad-demmm għolja jew disturbi fir-ritmu tal-qalb)
- rifampicin, clarithromycin, erythromycin (għal infezzjonijiet batteriċi)
- fluconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole (għal infezzjonijiet fungali)
- ketoconazole (għall-marda ta' Cushing)
- repaglinide (għad-dijabete)
- nefazodone, amitriptyline jew pimozi (għal depressjoni jew mard mentali ieħor)

It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża ta' xi medicini waqt li tkun qed tieħu l-lefamulin. Dawn il-medicini jinkludu:

- * alprazolam, midazolam, triazolam jew medicini oħra msejja benzodiazepines (għall-ansjetà)
- * alfentanil (opjojde għall-uġiġh)
- * vardenafil (għal disfunzjoni erettili)
- * ibrutinib (għal ċerti tipi ta' kanċer)
- * lovastatin, rosuvastatin jew simvastatin (biex inaqqsu l-livelli tal-kolesterol)
- * metformin (għad-dijabete)
- * zolpidem (għall-insonnja)
- * etinilestradjol (użat fil-pilloli kontraċettivi)
- * verapamil (għall-pressjoni tad-demmm għolja)

Xenleta ma' ikel u xorb

Xenleta għandu jittiehed fuq stonku vojta, mill-anqas siegħa qabel l-ikel jew sagħtejn wara l-ikel. Dan għaliex l-ikel u xi xorb jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdmu l-medicini.

Ma għandekx tiekol il-grejpfrut jew tixrob meraq tal-grejpfrut waqt li tkun fuq it-trattament b'Xenleta peress li dan jista' jinteraġixxi ma' Xenleta u jżid l-effetti sekondarji.

Tqala u treddigh

Tihux Xenleta jekk inti tqila jew qed tredda'. Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

It-tehid ta' Xenleta mhux se jaffettwa l-hila biex issuq jew thaddem magni.

Xenleta fih sodium

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri hija essenzjalment "mingħajr sodium".

3. Kif għandek tiehu Xenleta

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija pillola waħda ta' 600 mg Xenleta li tittiehed kull 12-il siegħa għal 5 ijiem. Il-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ mal-ilma.

Il-pilloli ta' Xenleta jistgħu jittiehdu wkoll wara li jinbeda t-trattament b'infużjoni ta' Xenleta permezz ta' dripp ġol-vina. L-għadd ta' granet li jkollok bżonn tiehu l-pilloli ta' Xenleta jiddependi minn kemm-il ġurnata tkun ħadt it-trattament permezz ta' dripp.

It-tabib tiegħek se jgħidlek għal kemm żmien għandek tiehu Xenleta. Huwa importanti hafna li tlesti l-kors kollu.

Jekk tiehu Xenleta aktar milli suppost

Jekk bi żball tiehu wisq pilloli, ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

Jekk tinsa tiehu Xenleta

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu. Għandek tkompli bil-kors tiegħek mid-doża skedata li jmiss.

Jekk tieqaf tiehu Xenleta

Hu l-kors shiħ tal-pilloli preskritt mit-tabib tiegħek, anki jekk tibda thossok ahjar qabel ma tkun lestejthom kollha. Jekk tieqaf tiehu l-pilloli malajr wisq, l-infezzjoni tista' terġa' titfaċċa, jew il-kundizzjoni tiegħek tista' tmur għall-agħar.

Xi batterji jistgħu jibqgħu hemm u jsiru reżistenti għall-antibijotiċi jekk ma tispiċċax il-kors jew jekk ma tihux il-pilloli tiegħek fil-hin it-tajjeb. Dan jista' jwassal biex l-infezzjoni terġa' titfaċċa jew biex l-antibijotiku ma jaħdimx jekk l-infezzjoni terġa' titfaċċa.

Jekk ikollok effett sekondarju li jinkwetak, għid lit-tabib immedjatament biex tiehu parir qabel ma tiehu d-doża li jmiss.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Komuni: jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10

- * livelli baxxi ta' potassju fid-demmm tieghek (ipokalemija), li jistghu jikkawżaw dghufija fil-muskoli, għid jew ritmu tal-qalb mhux normali
- * diffikultà biex torqod (insomnija)
- * uġiġh ta' ras
- * bidla fir-ritmu tal-qalb (li tidher fuq ECG, li jimmonitorja l-attività elettrika tal-qalb)
- * dijarea
- * thossok imdardar (nawsja) jew tkun ma tiffaħx (rimettar)
- * žieda ta' enzima tal-fwied speċjali fid-demmm (transaminases)

Mhux komuni: jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100

- * infjammazzjoni tal-imsaren li tikkawza dijarea (kolite), minhabba infezzjoni minn tip ta' batterji msejha *Clostridioides difficile* (qabel magħrufa bħala *Clostridium difficile*)
- * infezzjoni fungali (tal-hmira) fil-gerżuma u l-ħalq (traxx jew infezzjoni bil-candida)
- * infezzjoni fungali (tal-hmira) tal-vaġina u l-vulva (traxx jew infezzjoni bil-candida)
- * tnaqqis fiċ-ċelluli ħomor tad-demmm (anemija), li jista' jagħmel il-ġilda pallida u jikkawza dghufija jew qtugħ ta' nifs
- * tnaqqis fil-pjastrini tad-demmm (ċelluli tad-demmm li jgħinu d-demmm jagħqad), li jżid ir-riskju tieghek ta' fsada jew tbengil
- * thossok anzjuż
- * sturdament
- * thossok għajjen jew bi ngħas
- * taħbit tal-qalb jew ritmu irregolari jew palpitazzjonijiet
- * uġiġh fuq wara tal-imnieher u tal-gerżuma
- * uġiġh fl-istonku, uġiġh fl-addome jew madwar l-istonku
- * stitikezza
- * indigestjoni, aċidità fl-istonku (ħruq ta' stonku), jew infjammazzjoni tal-kisja tal-istonku (gastrite)
- * žieda ta' enzima tal-fwied fid-demmm (gamma-glutamyl transferase u fosfatazi tal-alkalina)
- * žieda f'enzima tal-muskoli fid-demmm (fosfokinażi tal-kreatina)
- * diffikultà biex tgħaddi l-awrina jew biex tbattal il-bużżieqa tal-awrina kollha (żamma tal-awrina)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tieghek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Xenleta

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tieghek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Xenleta

- * Is-sustanza attiva hi lefamulin. Kull pillola miksija b'rita fiha lefamulin acetate ekwivalenti għal 600 mg lefamulin.
- * Is-sustanzi l-oħra huma silicon dioxide (E551), croscarmellose sodium (E468), magnesium stearate (E572), mannitol (E421), microcrystalline cellulose (E460), povidone K30, talc (E553b).
- * Kisja b'rita: indigo carmine lake (E132), macrogol, poly (vinyl alcohol) (E1203), talc, titanium dioxide (E171).
- * Linka tal-istampar: shellac (E904), black iron oxide (E172), propylene glycol.

Kif jidher Xenleta u l-kontenut tal-pakkett

Xenleta 600 mg pilloli miksijin b'rita huma pilloli blu, ovali, b'“LEF 600” stampat bl-iswed fuq naħa waħda.

Il-pilloli miksijin b'rita ta' Xenleta huma pprovduti f'pakketti b'folji ta' 10 pilloli.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

l-Manifattur

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Xenleta 150 mg konċentrat u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni lefamulin

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tinghata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Xenleta u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiegħu Xenleta
3. Kif se tinghata Xenleta
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Xenleta
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Xenleta u għal xiex jintuża

Xenleta huwa mediċina antibijotika li fiha s-sustanza attiva lefamulin. Din tappartjeni għal grupp ta' mediċini msejja "plewromutilini".

Lefamulin jaħdem billi joqtol ċerti tipi ta' batterji, li jistgħu jikkawżaw infezzjonijiet.

Xenleta jintuża biex jittratta adulti li għandhom infezzjonijiet batteriċi fil-pulmun, magħrufa wkoll bħala pulmonite, meta trattamenti oħrajn għall-pulmonite ma jidherx li huma adatti.

2. X'għandek tkun taf qabel ma jinghatalek Xenleta

M'għandekx tinghata Xenleta

- jekk inti **allergiku għal lefamulin** jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6)
- jekk inti **allergiku għal mediċini oħra** mill-klassi tal-plewromutilini
- jekk qed **tiegħu ċerti mediċini** li jistgħu jinteragixxu ma' Xenleta. Dan minhabba li xi mediċini jistgħu jwaqqfu Xenleta milli jaħdem jew iwasslu għal effetti sekondarji jekk jinghataw ma' Xenleta. Ara hawn taht, taht **Mediċini oħra u Xenleta** għal eżempji.
- jekk qed **tiegħu mediċini** li jistgħu jikkawżaw bidliet fl-attività elettrika tal-qalb li dehru b'ECG (ara hawn taht, taht **Mediċini oħra u Xenleta**). Dan għaliex lefamulin jista' jikkawża kundizzjoni msejja titwil fl-intervall tal-QT, jiġifieri attività elettrika anormali li taffettwa r-ritmu tal-qalb.
- jekk għandek **żbilanċ tal-melħ** fid-dem (speċjalment livelli baxxi ta' potassju fid-dem)
- jekk għandek jew kellek **ritmu tal-qalb irregolari jew sejba anormali ta' ECG imsejja titwil tal-QT**
- jekk għandek **taħbit tal-qalb bil-mod ħafna** (bradikardija)
- jekk **il-qalb tiegħek ma taħdimx tajjeb biżżejjed** (insufficjenza tal-qalb)

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tieghek qabel tinghata Xenleta

- jekk għandek **insuffiċjenza tal-kliewi** u tehtieg dijaliżi.
- jekk għandek ċirrozi (**mard tal-fwied sever**).

Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik, jew jekk ikollok xi dubju, kellem lit-tabib tieghek qabel tinghata Xenleta.

Jekk tiżviluppa dijarea severa waqt jew wara li tinghata Xenleta, kellem lit-tabib tieghek immedjatament għax jista' jkun mehtieg li jinterrompi t-trattament tieghek. L-antibijotiċi jistgħu jwasslu għal tkabbir eċċessiv ta' ċerti batterji fl-imsaren tieghek li jistgħu jagħmlu ħsara lill-imsaren u jikkawżaw dijarea severa.

Jekk tiżviluppa ġilda safra (suffejra) jew jekk l-abjad ta' għajnejk isir isfar (scleral icterus), kellem lit-tabib tieghek għax jista' jkollok bżonn tieqaf milli tiegħu Xenleta jew mediċini oħra.

Infezzjonijiet oħrajn

Hemm possibbiltà żgħira li jkollok infezzjoni differenti kkawżata minn batterji oħra matul jew wara t-trattament b'Xenleta. It-tabib tieghek se jimmonitorja mill-qrib għal xi infezzjonijiet godda u jagħtik trattament ieħor jekk ikun hemm bżonn.

Tfal u adolexxenti

Xenleta **mhuwiex rakkomandat** biex jintuża fi tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena.

Mediċini oħra u Xenleta

Għid lit-tabib tieghek jekk qed tiegħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċini oħra, peress li dawn jistgħu jaffettwaw jew jiġu affettwati minn Xenleta. Il-listi ta' hawn taħt jipprovdu biss xi eżempji ta' mediċini li għandhom jiġu evitati waqt it-tehid ta' lefamulin jew li għalihom hija mehtieġa kawtela. It-tabib tieghek se jgħidlek jekk lefamulin huwiex adattat għalik.

M'għandek tiegħu l-ebda waħda mill-mediċini li ġejjin ma' lefamulin:

- carbamazepine, phenytoin, primidone (għall-epilessija)
- efavirenz (għal HIV)
- St. John's Wort, rimedju erbali (għad-dipressjoni jew burdata ħażina)
- bosentan, diltiazem, amiodarone, sotalol, quinidine, procainamide (għall-angina, pressjoni tad-demgħolja jew disturbi fir-ritmu tal-qalb)
- rifampicin, clarithromycin, erythromycin (għal infezzjonijiet batteriċi)
- fluconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole (għal infezzjonijiet fungali)
- ketoconazole (għall-marda ta' Cushing)
- repaglinide (għad-dijabete)
- nefazodone, amitriptyline jew pimozone (għal depressjoni jew mard mentali ieħor)

It-tabib tieghek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża ta' xi mediċini waqt li tkun qed tiegħu lefamulin.

Dawn il-mediċini jinkludu:

- * lovastatin, rosuvastatin jew simvastatin (biex inaqqsu l-livelli tal-kolesterol)
- * metformin (għad-dijabete)
- * etinilestradiol (użat fil-pilloli għall-kontroll tat-twelid)

Tqala u treddigh

Ma għandekx tinghata Xenleta jekk tkun tqila jew qed tredda'. Jekk inti tqila jew qed tredda', tahseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-infermier tieghek qabel tinghata din il-mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

It-tehid ta' Xenleta mhux se jaffettwa l-hila biex issuq jew thaddem magni.

Xenleta fih sodium

Din il-medicina fiha 1,055 mg sodium (komponent ewlieni tal-melħ tat-tisjir/tal-ikel) f'kull unità tad-dożaġġ. Dan huwa ekwivalenti għal 53 % tat-teħid massimu ta' sodium fid-dieta rakkomandat kuljum għal adult.

3. Kif se tinghata Xenleta

Xenleta se jinghatalek **minn tabib jew infermier**.

Id-doża rakkomandata għall-adulti hija 150 mg kull 12-il siegħa. Dan se jinghatalek permezz ta' dripp direttament ġo vina għal perjodu ta' siegħa.

Kors ta' trattament normalment idum 7 ijiem, jew aktar jekk it-tabib tiegħek jirrakkomandah.

It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jaqleb minn Xenleta permezz ta' dripp għal pilloli ta' Xenleta biex ilestiek it-trattament tiegħek f'total (dripp u pillola) ta' 7 ijiem ta' trattament.

Jekk tinghata Xenleta aktar milli support

Xenleta se jinghatalek fi sptar minn tabib jew minn infermier. Għalhekk, huwa improbabbli li se tinghata wisq. Ghid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk tinsab imħasseb li jista' jkun li ngħatajt wisq Xenleta.

Jekk tinsa tiehu doża ta' Xenleta

Xenleta se jinghatalek fi sptar minn tabib jew minn infermier. Għalhekk, mhux probabbli li se tinsa tiehu doża. Ghid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk tinsab imħasseb li nsejt tinghata doża.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Komuni: jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

- livelli baxxi ta' potassju fid-demm tiegħek (ipokaliemja), li jistghu jikkawżaw dgħufija fil-muskoli, ċaqliq involontarju tal-muskoli jew ritmu tal-qalb anormali
- diffikultà biex torqod (insomnja)
- uġiġħ ta' ras
- dijarea
- thossok imdardar (nawsja), jew tkun ma tiflaħx (rimettar)
- zieda ta' enzima tal-fwied speċjali fid-demm (transaminases)
- ħmura jew nefha jew uġiġħ fis-sit tal-injezzjoni
- bidla fir-ritmu tal-qalb (li tidher fuq ECG, li jimmonitorja l-attività elettriċa tal-qalb)

Mhux komuni: jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100

- infjammazzjoni tal-imsaren li tikkawża dijarea (kolite), minhabba infezzjoni minn tip ta' batterji msejha *Clostridioides difficile* (qabel kienu jissejhu *Clostridium difficile*)
- infezzjoni fungali (tal-ħmira) fil-gerżuma u l-ħalq (traxx jew infezzjoni candida)
- infezzjoni fungali (tal-ħmira) tal-vagina u l-vulva (traxx jew infezzjoni candida)
- tnaqqis fiċ-ċelluli ħomor tad-demm (anemija), li jista' jagħmel il-ġilda pallida u jikkawża dgħufija jew qtuġħ ta' nifs
- tnaqqis fil-pjastrini tad-demm (ċelluli tad-demm li jgħinu d-demm jagħqad), li jżid ir-riskju ta' fsada jew tbengil
- thossok anzjuż
- sturdament
- thossok għajjen jew bi nġhas
- taħbit tal-qalb jew ritmu irregolari jew palpitazzjonijiet
- uġiġħ fuq wara tal-imnieher u tal-gerżuma
- uġiġħ fl-istonku, uġiġħ fl-addome jew madwar l-istonku

- stitikezza
- indigestjoni, aċidità fl-istonku (ħruq ta' stonku), jew infjammazzjoni tal-kisja tal-istonku (gastrite)
- żieda ta' enzima tal-fwied fid-demm (gamma-glutamyl transferase u fosfatażi tal-alkalina)
- żieda f'enzima tal-muskoli fid-demm (fosfokinażi tal-kreatina)
- diffikultà biex tgħaddi l-awrina jew biex tbattal il-bużżieqa tal-awrina tiegħek kollha (żamma tal-awrina)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħżen Xenleta

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kunjetta u l-kartuna ta' barra wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Konċentrat: Aħżen fi friġġ (2°C sa 8°C). Tagħmlux fil-friża.

Solvent: Aħżen f'temperatura taħt 25°C. Tagħmlux fil-friża.

Wara d-dilwizzjoni:

L-istabbiltà tas-soluzzjoni dilwita giet murija għal 24 siegħa f'temperatura ambjentali u 48 siegħa f'2°C sa 8°C. Aġiti immedjatament wara d-dilwizzjoni. Jekk ma jintużax immedjatament, il-ħinijiet tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'2°C sa 8°C, ħlief jekk id-dilwizzjoni tkun seħħet f'kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u vvalidati.

Is-soluzzjoni dilwita għandha tkun ċara u bla kulur u m'għandhiex tintuża jekk ikun fiha xi frak jew jekk is-soluzzjoni tkun imċajpra.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Xenleta

- zxis-sustanza attiva hi lefamulin. Kull kunjett fih lefamulin acetate ekwivalenti għal 150 mg ta' lefamulin.
- Is-sustanzi l-oħra għas-solvent huma: sodium chloride u ilma għall-injezzjonijiet.
- Is-sustanzi l-oħra għas-solvent huma: aċidu ċitriku (E330), sodium citrate dihydrate (E331), sodium chloride u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Xenleta u l-kontenut tal-pakkett

Xenleta huwa konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Il-konċentrat huwa soluzzjoni ċara bla kulur f'kunjett tal-ħġieġ, magħluq b'tapp tal-gomma u ssigillat b'tapp li jinqala'.

Is-solvent huwa soluzzjoni ċara bla kulur f'borża tal-infużjoni tal-polipropilen.

Xenleta jiġi f'pakkett li fih 2 kunjetti li kull wiehied ikun fih 15 ml konċentrat u 2 boroż tal-infużjoni kull wiehied fih 250 ml solvent.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Venipharm

4, Bureaux de la Colline
92210 Saint-Cloud, Franza

I-Manifattur

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

<.....>

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Istruzzjonijiet għad-dilwizzjoni qabel l-ghoti

Prodotti mediċinali parenterali (għol-vini) għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għal partikoli u skulurament qabel ma jingħataw. Għandhom jiġu dilwiti biss is-soluzzjonijiet li huma ċari, bla kulur u mingħajr particeċli viżibbli.

Kif tipprepara Xenleta għall-ghoti

Prekawzjonijiet ġenerali

Kull kunjett u borża tal-infużjoni għandhom jintużaw darba biss.
Għandhom jintużaw tekniki aseptiċi standard għat-thejjija u l-ghoti tas-soluzzjoni.

Istruzzjonijiet għad-dilwizzjoni u għall-infużjoni

Il-konċentrat ta' Xenleta għandu jithallat għol-borża tas-solvent li fiha 250 mL soluzzjoni ta' 10mM salina taċ-ċitrat buffered u għandu jingħata b'infużjoni.

1. Igħed b'mod aseptiku 15 mL ta' Xenleta mill-kunjett tal-konċentrat.
2. Itrasferixxi l-konċentrat għol-borża tas-solvent li fiha 250 mL soluzzjoni ta' 10mM ċitrat buffered 0.9 % sodium chloride.
3. Armi kwalunkwe porzjon fil-kunjett tal-konċentrat li ma jkunx intuża. Il-kunjett tal-konċentrat u l-borża ta' soluzzjoni ta' solvent għandhom jintużaw darba biss.
4. Is-soluzzjoni dilwita għandha tkun ċara u bla kulur. Il-prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu spezzjonati għal materja partikolata u tibdil fil-kulur qabel l-ghoti, kull meta s-soluzzjoni u l-kontenitur jippermettu dan.
5. Agħti permezz ta' infużjoni għol-vini fuq perjodu ta' 60 minuta b'infużjoni diretta jew permezz ta' sett tal-infużjoni għol-vini tat-tip Y li jista' diġà jkun imwaħħal. Evita infużjoni għol-vini b'mod rapidu jew bolus.
6. Agħti permezz ta' infużjoni għol-vini biss.

Il-kompatibbiltà ta' Xenleta rikostitwit ma' prodotti mediċinali għol-vina, addittivi, jew sustanzi għajr 10mM ċitrat buffered 0.9 % sodium chloride infużjoni għol-vina jew 0.9 % sodium chloride infużjoni għol-vina ma gietx stabbilita. Jekk tintuża linja komuni għol-vini biex jingħataw prodotti mediċinali oħrajn flimkien ma' Xenleta, il-linja għandha titlahlaq qabel u wara kull għoti ta' Xenleta b'0.9 % sodium chloride infużjoni għol-vini.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.