

ANNES I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xenleta 600 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha lefamulin acetate ekwivalenti għal 600 mg ta' lefamulin.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola blu, ovali, miksija b'rita b'"LEF 600" stampata bl-iswed fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Xenleta huwa indikat għat-trattament ta' pulmonite akkwizita 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 fallex (ara sezzjoni 5.1).

Għandha tiġi kkunsidrata l-gwida uffiċjali 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 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 tarrotot 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 sħaħ mal-ilma. Xenleta għandu jittiehed fuq stonku vojta.

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 jtawlu l-intervall tal-QT (ara sezzjoni 4.5).

Għoti flimkien ma' prodotti mediċinali li jtawlu 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 ipokalimja 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'cirrozi hafifa, 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) giet irrappurtata b'lefamulin u tista' tvarja fis-severità minn dijarea hafifa sa kolite fatali. CDAD għandha tiġi kkunsidrata fil-pazjenti kollha li jkollhom id-dijarea waqt jew wara l-għoti ta' lefamulin (ara sezzjoni 4.8). Hija meħtieġa storja medika b'attenzjoni peress li CDAD giet irrappurtata li sseħħ sa xahrejn wara l-għoti 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-għoti ta' trattament speċifiku għal *Clostridioides difficile*.

Mikroorganizmi mhux suxxettibbli

L-użu fit-tul jista' jirrizulta 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 hafif (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' koncentrazzjonijiet liberi oġhla ta' lefamulin, inkluż titwil tal-intervall tal-QTcF. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib waqt it-trattament.

Eċċipjenti

Din il-mediċina fiha anqas 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-għoti flimkien ta' lefamulin ma' prodotti mediċinali oħra magħrufa li jtaqlu 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-koncentrazzjoni fil-plażma ta' lefamulin u jistgħu jwasslu għal tnaqqis fl-effett terapewtiku ta' lefamulin. L-għoti flimkien ta' dawn il-prodotti mediċinali ma' lefamulin huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

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

Prodotti mediċinali li huma inibituri qawwija 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-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' lefamulin. L-għoti flimkien ta' prodotti mediċinali bħal dawn jew meraq tal-grejpfrut ma' lefamulin huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Potenzjal li lefamulin jaffettwa prodotti mediċinali oħra

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

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

L-għoti flimkien ta' lefamulin ma' agenti li jiġu metabolizzati minn CYP2C8 (eż. repaglinide) jista' jirriżulta f'koncentrazzjonijiet fil-plażma miżjuda ta' dawn il-prodotti mediċinali. L-għoti flimkien ma' substrati sensitivi ta' CYP2C8 huwa kontraindikata (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-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, OCT1 u MATE1. Għalhekk, hija rakkomandata kawtela meta lefamulin jingħata flimkien ma' sottostrati sensitivi 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 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 zieda ta' aktar minn 25 %, ↓ tindika tnaqqis ta' aktar minn 25 %, u ↔ ma tindika l-ebda bidla (daqqs jew inqas minn tnaqqis jew zieda ta' 25 %). It-tabella ta' hawn taht ma tinkludix kollox.

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

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi/mekkanizmu ta' interazzjoni possibbli	Effett fuq il-livelli tal-prodott mediċinali	C_{max}	AUC	Kummenti kliniċi
AGENTI ANTIARITMICI				
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-għoti flimkien ma' lefamulin jista' jwassal għal esponimenti oghla 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-ġhoti flimkien ma' lefamulin jista' jwassal għal esponenti oġġla 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-ġhoti flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A bħal ketoconazole jista' jwassal għal esponenti 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-ġhoti 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-ġhoti 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-ġhoti 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-ġhoti 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/NEWTRALIZZATURI TAL-AĊIDU GASTRIKU				
Omeprazole	Ma ġiex studjat Mistenni: ↔ Lefamulin			Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
PRODOTTI ERBALI				
St. John's Wort (Induzzjoni qawwija ta' CYP3A4)	Ma ġiex studjat Mistenni: ↓ Lefamulin			L-ġhoti flimkien ta' inibituri qawwija 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, Pravastatin (Inibizzjoni ta' CYP3A, BCRP, OATP1)	Ma ġiex studjat			Uża b'kawtela.
AGENTI 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-fizjoloġija u dan intuża għall-previżjoni.

[#]Irreferi għall-SmPC rispettiv.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettivi effettivi waqt it-trattament b'Xenleta. In-nisa li jieħdu 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'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 %), nawsjja (4 %), rimettar (2 %), žieda fl-enżimi tal-fwied (2 %), uġigh ta' ras (1 %), ipokalemija (1 %), u insomnja (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 atrijali (<1 %).

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Abbażi ta' *data* migbura minn provi ta' Fażi 3 kemm għal formulazzjonijiet ġol-vini kif ukoll għal dawk 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 vulvovaginali
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Anemija Tromboċitopenija
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Ipokalemija	
Disturbi psikjatriċi	Insomnja	Ansjetà
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġigh ta' ras	Sturdament Nġhas
Disturbi fil-qalb	QT tal-elettrokardjogramma mtawwal	Fibrillazzjoni atrijali Palpitazzjonijiet
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Uġigh orofaringeali

Disturbi gastrointestinali	Dijarea Nawsja Rimettar	Uġiġh addominali Uġiġh 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 fosfokinazi

*Fi provi ta' Fażi 3 (*data miġbura għall-formulazzjonijiet ġol-vini u orali*), seħħew 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. Seħħew 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 ġimgħa 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 rappurtati 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 imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-ogħla doži 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' jżied 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 tneħhi lefamulin b'mod sinifikanti miċ-ċirkolazzjoni sistemika.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkanizmu ta' azzjoni

Lefamulin huwa aġent antibatteriku tal-plewromutilin. Dan jinibixxi s-sintezi tal-proteini batteriči billi jinteragixxi 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 mekkanizmi 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 mekkanizmi li jagħtu reżistenza għal betalattamici, 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 antagonizmu 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' koncentrazzjoni-żmien ta' medicina libera matul 24 siegħa għall-koncentrazzjoni 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 akkwizita f'komunità

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

L-effikaċċja klinika ma gietx stabbilita kontra l-patogeni li ġejjin li huma rilevanti għall-indikazzjonijiet approvati għalkemm studji *in vitro* jissuġġerixxu li dawn ikunu suxxettibbli għal lefamulin fin-nuqqas ta' mekkaniżmi akkwiziti 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'wiehed jew iktar subsettijiet tal-popolazzjoni pedjatrika fil-pulmonite akkwizita 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 akkwizita mill-komunità, ir-rati ta' kura klinika waqt iżjara ta' wara t-trattament f'pazjenti bi kwalunkwe kultura ta' sputum pożittiva, kultura tad-demem 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 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara l-ġhoti 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-ġhoti 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'it imnaqqsa (21.0 %).

Distribuzzjoni

Lefamulin jintrabat b'mod moderat sa għoli mal-proteini tal-plażma (glikoproteina ta' acidu 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 murija permezz tal-mikrodijalizi, u fil-fluwidu tal-kisja tal-epitelju (ELF) permezz ta' hasil 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 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'ħafna fażijiet u $t_{1/2}$ terminali varjat bejn 9 u 10 sigħat wara ġhoti orali jew ġol-vini uniku. B'mod ġenerali, lefamulin ġie eliminat primarjament permezz tar-rota mhux tal-

kliewi. Bejn 9.6 % u 14.1 % ta' doża ġol-vini ta' lefamulin ġie eliminat b'ħala 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 oħra li kienu jeħtieġu emodjalizi rċevew 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 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 b'ħala relatat ma' lefamulin. Lefamulin/metaboliti jiġu eliminati fil-ħalib ta' firien li qed ireddegħu. 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-frieh tal-firien li qed jitreddgħu, l-esponiment għal lefamulin intwera biss f'1 minn 3 frieh 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-frieh fil-jum 20 wara t-twelid.

Ir-reazzjonijiet avversi li deħru fl-animali 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-reġjun tal-għonq) b'doži medji u għoljin, iżda r-relazzjoni mat-trattament titqies b'ħala 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 organogenezi (GD 6-18) numru baxx ta' feti hajjin 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 hajjin 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 gie 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'koncentrazzjonijiet li huma oghla mill-koncentrazzjoni 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'koncentrazzjoni ta' 0.6 mg/mL.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Mannitol (E421)
Povidone (K30)
Microcrystalline cellulose (E460)
Croscarmellose sodium (E468)
Talc
Colloidal silicon dioxide
Magnesium stearate

Kisja tal-pillola

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

Stampar tal-pillola

Shellac
Black iron oxide (E172)
Propylene glycol

6.2 Inkompatibiltajiet

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

Pakkett wiehed fih: Folji tal-PVC/PE/PCTFE / Aluminju b'10 pilloli miksijin b'rita.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-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

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

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

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>.

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xenleta 150 mg konċentrat u solvent għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett ta' konċentrat fih lefamulin acetate ekwivalenti għal 150 mg ta' lefamulin f' 15 mL ta' salina normali (0.9 % sodium chloride), li għandu jiġi dilwit għal konċentrazzjoni finali ta' 0.6 mg/mL.

Eċċipjenti b'effett magħruf

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.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

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 akkwizita 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 fallaw (ara sezzjoni 5.1).

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

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 jibdeu 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	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-ħalq 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-kliwi

Mhux meħtieġ aġġustament tad-dożaġġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi, 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 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 jtaflu l-intervall tal-QT (ara sezzjoni 4.5).

Għoti flimkien ma' prodotti mediċinali li jtaflu l-intervall tal-QT bħal prodotti mediċinali antiaritmiki 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 ipokalimja 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' jiżdid b'żieda fil-koncentrazzjonijiet ta' lefamulin jew b'żieda fir-rata tal-infuzjoni tal-formulazzjoni ġol-vini. Għalhekk, id-doża rakkomandata u r-rata tal-infuzjoni ma għandhomx jinqabzu.

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

Lefamulin għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'ċirrozi ħafifa, moderata jew severa minħabba li disturbi metabolici 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) giet 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-ġhoti ta' lefamulin (ara sezzjoni 4.8). Hija meħtieġa storja medika b'attenzjoni peress li CDAD giet irrappurtata li sseħħ sa xahrejn wara l-ġhoti 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-ġhoti ta' trattament speċifiku għal *Clostridioides difficile*.

Mikroorganizmi mhux suxxettibbli

L-użu fit-tul jista' jirriżulta fi tkabbir żejjed ta' organizmi mhux suxxettibbli li jista' jehtieg 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, minħabba reazzjonijiet avversi possibbli relatati ma' koncentrazzjonijiet 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 1,055 mg sodium għal kull doża, ekwivalenti għal 52.75 % tat-teħid 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 kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Effetti ta' prodotti oħra fuq lefamulin

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

Prodotti mediċinali li huma indutturi moderati jew qawwiya 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 kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Potenzjal li lefamulin jaffettwa prodotti mediċinali oħra

L-ġhoti flimkien ta' lefamulin ma' substrati sensitivi ta' CYP2C8 bħal repaglinide jista' jirriżulta f'koncentrazzjonijiet tal-plażma miżjuda ta' dawn il-prodotti mediċinali. L-ġhoti flimkien ma' substrati sensitivi ta' CYP2C8 huwa kontraindikata (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-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 rakkomandata kawtela meta lefamulin jingħata flimkien ma' substrati sensitivi ta' dawn it-trasportaturi, b'mod speċjali għal dawk 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 (daqqs 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/mekkanizmu ta' interazzjoni possibbli	Effett fuq il-livelli tal-prodott mediċinali	C_{max}	AUC	Kummenti kliniċi
AGENTI ANTIDIPRESSANTI				
Fluvoxamine* 100 mg darbtejn kuljum (Inibizzjoni hafifa 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 waħda (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 oġhla ta' metformin. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati.
Repaglinide* 0.25 mg doża waħda (Inibizzjoni ta' CYP3A4, CYP2C8)	Ma ġiex studjat Mistenni ↑Repaglinide			L-ġhoti flimkien ma' lefamulin jista' jwassal għal esponimenti oġhla 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 għalvina.
Fluconazole* 400 mg jum 1 + 200 mg darba kuljum (Inibizzjoni moderata ta' CYP3A)	Ma ġiex studjat Mistenni ↔ Lefamulin			L-ġhoti flimkien ta' prodotti mediċinali magħrufa li jtawlu 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-ġhoti 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-ġhoti 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 qawwija ta' CYP3A4)	Ma ġiex studjat Mistenni: ↓ Lefamulin			L-ġhoti flimkien ta' inibituri qawwija 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.
AGENTI 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 joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettivi effettivi waqt it-trattament b'Xenleta. In-nisa li jieħdu 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-halib tas-sider tal-bniedem.

Data farmakokinetika disponibbli fl-annimali wriet eliminazzjoni ta' lefamulin/metaboliti fil-halib (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 effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

Ir-reazzjonijiet fis-sit tal-għoti japplikaw għal għoti 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 rrappurtata bl-aktar mod frekwenti hija fibrillazzjoni atrijali (<1 %).

Lista f' tabella ta' reazzjonijiet avversi

Abbażi ta' *data* miġbura minn provi ta' Fażi 3 kemm għal formulazzjonijiet ġol-vini kif ukoll għal dawk 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	Insomnja	Ansjetà
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġħ ta' ras	Sturdament Ngħas
Disturbi fil-qalb	QT tal-elettrokardjogramma mtawwal	Fibrillazzjoni atrijali 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 urinarja		Żamma tal-awrina
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Ugħigh fis-sit tal-infużjoni Flebite fis-sit tal-infużjoni Eritema fis-sit tal-infużjoni	Tbenġil fis-sit tal-infużjoni Kesħa fis-sit tal-infużjoni
Investigazzjonijiet		Żieda fil-kreatinina fosfokinażi

*Fi provi ta' Fażi 3 (*data* miġbura għall-formulazzjonijiet ġol-vina u orali), seħħew 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. Seħħew 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 riversibbli li tipikament laħqu l-quċċata fl-ewwel ġimgħa 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 mniżżla 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' jiżdied 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 tneħħi lefamulin b'mod sinifikanti miċ-ċirkolazzjoni sistemika.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: antibatteriči għal użu sistemiku, plewromutilini, Kodiċi ATC:

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Lefamulin huwa aġent antibatteriku tal-plewromutilin. Dan jinibixxi s-sintezi tal-proteini batteriči billi jinteragixxi 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 rezistenti għal aġenti antibatterici tal-klassi tal-plewromutilini oħra huma ġeneralment ta' rezistenza inkroċjata għal lefamulin.

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

Rezistenza 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 ($\leq S$)	Rezistenti ($>R$)
<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 akkwizita 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 akkwiziti ta' rezistenza:

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

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Xenleta f'wiehed 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-Faži 3 f'pazjenti b'pulmonite akkwiziżta mill-komunità, ir-rati ta' kura klinika waqt żjara ta' wara t-trattament f'pazjenti bi kwalunkwe kultura ta' sputum pożittiva, kultura tad-demmi pożittiva jew test pożittiv tal-antiġen 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-mikrodijalizi, 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-faži 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-mediċina 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-kliwi. 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-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 ohra li kienu jeħtieġu emodjalizi rċevew 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 dozi 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 ireddegħu. Il-koncentrazzjonijiet 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-frieh tal-firien li qed jitreddgħu, l-esponiment għal lefamulin intwera biss f'1 minn 3 frieh ta' ommijiet ittrattati f'kull wiehed mill-gruppi ta' doża medja u għolja fil-ġum 4 wara t-twelid. L-ebda oġġett tat-test ma ġie kkwantifikat fil-plażma tal-frieh fil-ġum 20 wara t-twelid.

Ir-reazzjonijiet avversi li deheru 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. Is-sejbiet kienu jinkludu malformazzjonijiet (palatoskisi, xedaq t'isfel qasir, malformazzjonijiet vertebrali u tal-kustilji, u ċista fir-reġjun tal-ghonq) b'dozi 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-dozi kollha evalwati.

Fl-istudju dwar l-iżvilupp tal-embrijun u l-fetu tal-firien ta' lefamulin matul organogenezi (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-ħlas.

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Koncentrat

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 dawki 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 immedjatement. Jekk ma jintużax immedjatement, il-hinjiet 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

Koncentrat

Ahżen fi friġġ (2°C sa 8°C). Tagħmlux fil-friza.

Solvent

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

Għall-kundizzjonijiet 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

Pakkett wiehed fih:

2 kunjetti ta' hġieg tat-tip I, magħluqin b'tapp (gomma tal-klorobutil) u ssiġillati b'kappa tat-tip flip off, b'koncentrat ta' 15 mL.

Boroż tal-infużjoni tal-polipropilen (PP), 2 boroż b'250 mL ta' solvent.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Prekawzjonijiet ġenerali

Kull kunjett u borża tal-infużjoni għandhom jintużaw darba biss.
Għandhom jintużaw tekniki aseptiċi standard għat-thejjija u l-ġhoti 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. Iġbed 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 skurament qabel l-ġhoti, kull meta s-soluzzjoni u l-kontenitur jippermettu dan.
5. Aġhti 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. Aġhti 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 titlahlaq qabel u wara kull ġhoti 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

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

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

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**

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

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

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla 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.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

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-tqegħid 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-tqegħid 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).

ANNES 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 ta' 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 jintlahaqx 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

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

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 inkluz.

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

Nabriva Therapeutics

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

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

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

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 inkluz il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

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 ta' 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 jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigg.
Tagħmlux fil-friza.

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

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

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

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 250 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu għal 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-frیża.

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

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

Nabriva Therapeutics Ireland DAC

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

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 ta' lefamulin

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sodium chloride u ilma għall-injezzjonijiet

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat sterili
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 friġġ.
Tagħmlux fil-friża.

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

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

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

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

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.
Għal użu għal 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

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

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

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

Nabriva Therapeutics Ireland DAC

Alexandra House, Ballsbridge
D04 C7H2, Dublin, l-Irlanda

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

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Xenleta 600 mg pilloli miksijin b'rita lefamulin

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tkun taf kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu 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, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għiet 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, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett 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 tieħu Xenleta
3. Kif għandek tieħu Xenleta
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Xenleta
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Xenleta u għal xiex jintuża

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

Tiħux 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 inti qed **tieħu ċerti mediċini** li jistgħu jinteraġixxu ma' Xenleta. Dan minhabba li xi mediċini jistgħu jwaqqfu Xenleta milli jaħdem jew iwasslu għal effetti sekondarji jekk jingħataw ma' Xenleta. Ara hawn taħt, taħt **Mediċini oħra u Xenleta** għal eżempji.
- jekk inti qed **tieħu mediċini** li jistgħu jikkawżaw bidliet fl-attività elettrika tal-qalb li deheru b'ECG (ara hawn taħt, taħt **Mediċini 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-demem (speċjalment livelli baxxi ta' potassju fid-demem)
- jekk għandek jew kellek **ritmu tal-qalb irregolari jew sejba anormali ta' ECG imsejha titwil tal-QT**
- jekk għandek **taħbit 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 **insuffiċjenza tal-kliewi** u teħtieġ dijaliżi.
- jekk għandek ċirrozi (**mard tal-fwied sever**).

Jekk xi waħda 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-mediċina tiegħek, jew jista' jkollok bżonn tieħu mediċina 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 mediċini oħra.

Infezzjonijiet oħrajn

Hemm possibiltà żgħira li jkollok infezzjoni differenti kkawżata minn batterji oħra matul jew wara t-trattament b'Xenleta. It-tabib tiegħek se jimmonitorjak mill-qrib għal xi infezzjonijiet ġodda 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.

Mediċini oħra u Xenleta

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

M'għandek tieħu l-ebda waħda mill-mediċini 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 pimozide (għal depressjoni jew mard mentali ieħor)

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

- * alprazolam, midazolam, triazolam jew mediċini oħra msejha benzodiazepines (għall-ansjetà)
- * alfentanil (opjojde għall-uġiġħ)
- * vardenafil (għal disfunzjoni erettile)
- * 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 saġhtejn 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-ispizjar tiegħek qabel tieħu 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 pillola, jiġifieri hija essenzjalment "mingħajr sodium".

3. Kif għandek tieħu Xenleta

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar 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 sħaħ mal-ilma.

Il-pilloli ta' Xenleta jistgħu jittieħdu wkoll wara li jinbeda t-trattament b'infużjoni ta' Xenleta permezz ta' dripp ġol-vina. L-għadd ta' granet li jkollok b'zonn tieħu 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 tieħu Xenleta. Huwa importanti ħafna li tlesti l-kors kollu.

Jekk tieħu Xenleta aktar milli suppost

Jekk bi żball tieħu wisq pilloli, ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Jekk tinsa tieħu Xenleta

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

Jekk tieqaf tieħu Xenleta

Ħu l-kors sħiħ tal-pilloli preskritt mit-tabib tiegħek, anki jekk tibda thossok aħjar qabel ma tkun lestejthom kollha. Jekk tieqaf tieħu 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 tispicċax il-kors jew jekk ma tihux il-pilloli tiegħek fil-ħin 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 tieħu parir qabel ma tieħu d-doża li jmiss.

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

4. Effetti sekundarji possibbli

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

Komuni: jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10

- * livelli baxxi ta' potassju fid-demmm tieghek (ipokalemija), li jistghu jikkawzaw dgħufija fil-muskoli, għbid jew ritmu tal-qalb mhux normali
- * diffikultà biex torqod (insomnija)
- * uġiġħ 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 tiflaħx (rimettar)
- * zieda 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 bhala *Clostridium difficile*)
- * infezzjoni fungali (tal-ħmira) fil-gerżuma u l-ħalq (traxx jew infezzjoni bil-candida)
- * infezzjoni fungali (tal-ħmira) tal-vagina u l-vulva (traxx jew infezzjoni bil-candida)
- * tnaqqis fiċ-ċelluli ħomor tad-demmm (anemija), li jista' jagħmel il-ġilda pallida u jikkawza dgħufija 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 tbenġil
- * thossok anzjuż
- * sturdament
- * thossok għajjen jew bi ngħas
- * 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)
- * zieda ta' enzima tal-fwied fid-demmm (gamma-glutamyl transferase u fosfatazi tal-alkalina)
- * zieda f'enzima tal-muskoli fid-demmm (fosfokinazi tal-kreatina)
- * diffikultà biex tgħaddi l-awrina jew biex tbattal il-bużżieqa tal-awrina kollha (żamma tal-awrina)

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekundarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekundarji 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. 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-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar 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 fiha lefamulin acetate ekwivalenti għal 600 mg ta' lefamulin.
- * Is-sustanzi l-oħra huma colloidal silicon dioxide (E551), croscarmellose sodium (E468), magnesium stearate (E572), mannitol (E421), microcrystalline cellulose (E460), povidone K30, talc (E553b).
- * Kisja b'Rita: black iron oxide (E172), indigo carmine lake (E132), macrogol, poly (vinyl alcohol) (E1203), propylene glycol, shellac (E904), talc, titanium dioxide (E171).

Kif jidher Xenleta u l-kontenut tal-pakkett

Xenleta 600 mg pilloli miksijin b'rita huma pilloli blu, ovali, miksijin b'rita stampati b'"LEF 600" 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-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur

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

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tkun taf kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tingħata 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 effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwix 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 tieħu Xenleta
3. Kif se tingħata Xenleta
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Xenleta
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu 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 jingħatale Xenleta

M'għandekx tingħata 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 **tieħu ċerti mediċini** li jistgħu jinteraġixxu ma' Xenleta. Dan minhabba li xi mediċini jistgħu jwaqqfu Xenleta milli jaħdem jew iwasslu għal effetti sekondarji jekk jingħataw ma' Xenleta. Ara hawn taht, taht **Mediċini oħra u Xenleta** għal eżempji.
- jekk qed **tieħu 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 **rittmu 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** (insuffiċjenza tal-qalb)

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

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

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

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

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

Infezzjonijiet oħrajn

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

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Xenleta

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiegħu, hadt 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-teħid ta' lefamulin jew li għalihom hija meħtieġa kawtela It-tabib tiegħek se jgħidlek jekk lefamulin huwix 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 hażina)
- bosentan, diltiazem, amiodarone, sotalol, quinidine, procainamide (għall-aġina, pressjoni tad-demgħolja jew disturbji 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, amitriptylline jew pimozide (għal depressjoni jew mard mentali ieħor)

It-tabib tiegħek 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)
- * etinilestradjol (użat fil-pilloli għall-kontroll tat-twelid)

Tqala u treddiġh

Ma għandekx tinghata Xenleta jekk tkun 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-infermier tiegħek qabel tinghata din il-mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

It-teħid 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-tehid 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 go 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 suppost

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

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

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

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

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100

- infjammazzjoni tal-imsaren li tikkawża dijarea (kolite), minħabba infezzjoni minn tip ta' batterji msejha *Clostridioides difficile* (qabel kienu jissejħu *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-demem (anemija), li jista' jagħmel il-ġilda pallida u jikkawża dgħufija jew qtugħ ta' nifs
- tnaqqis fil-pjastrini tad-demem (ċelluli tad-demem li jgħinu d-demem jagħqad), li jzid ir-riskju ta' fsada jew tbengil
- tħossok anzjuż
- sturdament
- tħossok għajjen jew bi ngħas
- taħbit tal-qalb jew ritmu irregolari jew palpitazzjonijiet
- uġiġħ fuq wara tal-immieħer u tal-gerżuma
- uġiġħ fl-istonku, uġiġħ fl-addome jew madwar l-istonku

- stitikezza
- indigestjoni, aċidità fl-istonku (hruq ta' stonku), jew infjammazzjoni tal-kisja tal-istonku (gastrite)
- zieda ta' enzima tal-fwied fid-dem (gamma-glutamyl transferase u fosfatazi tal-alkalina)
- zieda f'enzima tal-muskoli fid-dem (fosfokinazi 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, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux 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 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 it-tikketta tal-kunjetta u l-kartuna ta' barra. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

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

Solvent: Aħzen f'temperatura taht 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. Agħti immedjatement wara d-dilwizzjoni. Jekk ma jintużax immedjatement, 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 seħhet f'kundizzjonijiet asettiċi 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

- Is-sustanza attiva hi lefamulin. Kull kunjett fih lefamulin acetate ekwivalenti għal 150 mg ta' lefamulin.
- Is-sustanzi l-oħra huma: citric acid (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 ssiġillat 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 ta' konċentrat u 2 boroż tal-infużjoni b'solvent.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Nabriva Therapeutics Ireland DAC

Alexandra House, Office 225/227
The Sweepstakes,
Ballsbridge
Dublin 4
D04 C7H2
Ir-Repubblika tal-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>.

<----->

It-tagħrif li jmiss qed jinghata 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 jinghataw. Għandhom jiġu dilwiti biss is-soluzzjonijiet li huma ċari, bla kulur u minghajr partiċelli viżibbli.

Kif tipprepara Xenleta għall-ghoti

Prekawzjonijiet generali

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 jinghata b'infużjoni.

1. Iġbed 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 jinghataw prodotti mediċinali oħrajn flimkien ma' Xenleta, il-linja għandha titlahlaħ qabel u wara kull għoti ta' Xenleta b'0.9 % sodium chloride infużjoni għol-vini.

Rimi

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