|  |
| --- |
| Dan id-dokument fih l-informazzjoni approvata dwar il-prodott għall-Rezzayo, bil-bidliet li sarulu wara l-proċedura preċedenti li jaffettwaw l-informazzjoni dwar il-prodott (EMEA/H/C/005900/0000) jiġu enfasizzati.  Għal aktar informazzjoni, ara s-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Rezaayo |

**ANNESS I**

SOMMARJU TAL‑KARATTERISTIĊI 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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.



**1. ISEM IL‑PRODOTT MEDIĊINALI**

REZZAYO 200 mg trab għall‑konċentrat għal soluzzjoni għall‑infużjoni

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kull kunjett fih 200 mg rezafungin (bħala acetate).

Għal‑lista sħiħa ta’ eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

**3.** **GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Trab għall‑konċentrat għal soluzzjoni għall‑infużjoni (trab għall‑konċentrat)

Trab magħqud jew trab abjad għal isfar ċar.

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

REZZAYO huwa indikat għat‑trattament ta’ kandidjażi invażiva fl‑adulti.

Għandha tiġi kkunsidrata l‑gwida uffiċjali dwar l‑użu xieraq ta’ sustanzi antifungali.

**4.2** **Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

It‑trattament b’REZZAYO għandu jinbeda minn tabib b’esperjenza fl‑immaniġġar ta’ infezzjonijiet fungali invażivi.

Pożoloġija

Doża għolja tal‑bidu waħda ta’ 400 mg fil‑Jum 1, segwita minn 200 mg fil‑Jum 8 u darba fil‑ġimgħa wara dan.

It‑tul tat‑trattament għandu jkun ibbażat fuq ir‑rispons kliniku u mikrobijoloġiku tal‑pazjent. B’mod ġenerali, it‑terapija antifungali għandha titkompla għal mill‑inqas 14‑il jum wara l‑aħħar kultura pożittiva. Waqt provi kliniċi, il‑pazjenti kienu ttrattati b’rezafungin għal perjodu sa 28 jum. L‑informazzjoni dwar is‑sigurtà dwar tul ta’ trattament b’rezafungin ta’ aktar minn 4 ġimgħat hija limitata.

Jekk tinqabeż doża skedata (ma tingħatax fil‑jum assenjat), id‑doża maqbuża għandha tingħata malajr kemm jista’ jkun.

* Jekk id‑doża maqbuża tingħata fi żmien 3 ijiem mill‑jum assenjat, id‑doża ta’ kull ġimgħa li jkun imiss tista’ tingħata skont l‑iskeda.
* Jekk id‑doża maqbuża tingħata aktar minn 3 ijiem wara l‑jum assenjat, l‑iskeda tad‑dożaġġ għandha tiġi riveduta biex jiġi żgurat li jkun hemm mill‑inqas 4 ijiem qabel id‑doża li jkun imiss.
* Jekk l‑għoti jinbeda mill‑ġdid wara mill‑inqas ġimagħtejn mingħajr doża, id‑dożaġġ għandu jinbeda mill‑ġdid bid‑doża għolja tal‑bidu ta’ 400 mg.

Popolazzjonijiet speċjali

*Anzjani*

Mhu meħtieġ l‑ebda aġġustament fid‑doża fil‑pazjenti anzjani b’età ta’ 65 sena jew aktar (ara sezzjoni 5.2).

*Indeboliment tal‑fwied*

Mhu meħtieġ l‑ebda aġġustament fid‑doża għall‑pazjenti b’indeboliment tal‑fwied (ara sezzjoni 5.2).

*Indeboliment tal‑kliewi*

Mhu meħtieġ l‑ebda aġġustament fid‑doża għall‑pazjenti b’indeboliment tal‑kliewi (ara sezzjoni 5.2). Dan il‑prodott mediċinali jista’ jingħata mingħajr ma jitqies il‑perjodu li fih issir l‑emodijalisi (ara sezzjoni 5.2).

*Popolazzjonijiet oħra*

Mhu meħtieġ l‑ebda aġġustament fid‑doża abbażi tal‑piż tal‑pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is‑sigurtà u l‑effikaċja ta’ REZZAYO fit‑tfal b’età ta’ inqas minn 18‑il sena għadhom ma ġewx determinati s’issa.

M’hemm l‑ebda *data* disponibbli.

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Għal użu ġol‑vini biss.

Wara r‑rikostituzzjoni u d‑dilwizzjoni (ara sezzjoni 6.6), is‑soluzzjoni għandha tingħata permezz ta’ infużjoni ġol‑vini bil‑mod fuq medda ta’ madwar siegħa, il‑ħin tal‑infużjoni jista’ jiżdied sa 180 minuta biex jiġi mmaniġġat kwalunkwe sintomu ta’ reazzjoni relatata mal‑infużjoni li jkun qed jevolvi (ara sezzjoni 4.4).

Għal istruzzjonijiet fuq ir‑rikostituzzjoni u d‑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 prodotti mediċinali oħra tal‑klassi echinocandin.

**4.4** **Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall‑użu**

L‑effikaċja ta’ rezafungin ġiet evalwata biss f’numru limitat ta’ pazjenti newtropeniċi (ara sezzjoni 5.1).

Effetti fuq il‑fwied

Fi provi kliniċi, ġew osservati żidiet fl‑enzimi tal‑fwied f’xi pazjenti ttrattati b’rezafungin. F’xi pazjenti b’kondizzjonijiet mediċi sottostanti serji li kienu qed jirċievu diversi medikazzjonijiet fl‑istess waqt flimkien ma’ rezafungin, seħħet disfunzjoni klinikament sinifikanti tal‑fwied; ma ġietx stabbilita relazzjoni kawżali ma’ rezafungin. Il‑pazjenti li jiżviluppaw żidiet fl‑enzimi tal‑fwied matul it‑terapija b’rezafungin għandhom jiġu mmonitorjati u r‑riskji/benefiċċji tat‑tkomplija tat‑terapija b’rezafungin għandhom jiġu evalwati mill‑ġdid.

Reazzjonijiet relatati mal‑infużjoni

B’rezafungin seħħew reazzjonijiet temporanji relatati mal‑infużjoni, ikkaratterizzati minn fwawar, sensazzjoni ta’ sħana, dardir, u tagħfis fis‑sider.

Fi provi kliniċi, ir‑reazzjonijiet għall‑infużjoni għaddew fi ftit minuti, xi wħud mingħajr interruzzjoni jew twaqqif tal‑infużjoni. Il‑pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati waqt l‑infużjoni. Jekk l‑infużjoni titwaqqaf minħabba reazzjoni, jista’ jiġi kkunsidrat li l‑infużjoni terġa’ tinbeda b’rata aktar bil‑mod wara li jkunu għaddew is‑sintomi.

Fototossiċità

Rezafungin jista’ jikkawża riskju akbar ta’ fototossiċità. Il‑pazjenti għandhom jingħataw parir biex jevitaw l‑esponiment għax‑xemx u sorsi oħra ta’ radjazzjoni UV mingħajr protezzjoni adegwata matul it‑trattament u għal 7 ijiem wara l‑aħħar għoti ta’ rezafungin.

Kontenut ta’ sodium

Dan il‑prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull doża, jiġifieri essenzjalment ħieles mis‑sodium’.

**4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

Il‑potenzjal ta’ rezafungin għal interazzjoni bejn mediċina u oħra ma’ numru ta’ sottostrati ta’ sonda ta’ enzimi taċ‑ċitokromu P450 u/jew proteini trasportaturi ġie evalwat klinikament. Il‑ħtieġa ta’ aġġustamenti fid‑doża hija meqjusa improbabbli għall‑prodotti mediċinali li huma sottostrati għall‑enzimi CYP2C8, CYP3A4, CYP1A2, u CYP2B6 u għall‑proteini trasportaturi P‑gp, BCRP, OATP, OCT1, OCT2, MATE1, u MATE2, meta dawn jingħataw flimkien ma’ rezafungin.

Il‑potenzjal ta’ rezafungin għal interazzjoni bejn mediċina u oħra ma’ għadd ta’ prodotti mediċinali mogħtija flimkien miegħu ġie evalwat klinikament ukoll. Il‑ħtieġa ta’ aġġustamenti fid‑doża hija meqjusa improbabbli għal tacrolimus, cyclosporine, ibrutinib, mycophenolate mofetil, u venetoclax meta dawn jingħataw flimkien ma’ rezafungin.

*In vitro*, rezafungin huwa stabbli mil‑lat metaboliku u nstab li mhuwiex sottostrat għall‑proteini trasportaturi BCRP, P‑gp, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCTN1, u OCTN2. Għalhekk, il‑ħtieġa ta’ aġġustamenti fid‑doża ta’ rezafungin hija meqjusa improbabbli meta rezafungin jingħata flimkien ma’ prodotti mediċinali oħra.

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Tqala

M’hemmx *data* dwar l‑użu ta’ rezafungin f’nisa tqal.

Studji fuq l‑annimali ma wrewx effett tossiku fuq is‑sistema riproduttiva jew l‑iżvilupp (ara sezzjoni 5.3). Fi studji fuq l‑annimali rezafungin intwera li jaqsam il‑barriera tal‑plaċenta. Ir‑riskju potenzjali għall‑bnedmin mhuwiex magħruf.

L‑użu ta’ rezafungin mhuwiex rakkomandat waqt it‑tqala u fin‑nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċettivi sakemm il‑benefiċċju ma jkunx akbar mir‑riskju potenzjali għall‑fetu.

Treddigħ

M’hemmx *data* dwar l‑użu ta’ rezafungin f’nisa li qed ireddgħu. Mhux magħruf jekk rezafungin jew il‑metaboliti tiegħu jiġux eliminati fil‑ħalib tas‑sider tal‑bniedem. It‑tneħħija ta’ rezafungin fil‑ħalib kienet osservata fil‑firien (ara sezzjoni 5.3).

Ir‑riskju gћat‑tarbija li qed tiġi mreddgħa ma jistax jiġi eskluż.

Gћandha tittieћed deċiżjoni jekk il‑mara twaqqafx it‑treddigћ jew twaqqafx it‑terapija b’rezafungin, wara li jiġi kkunsidrat il‑benefiċċju tat‑treddigћ gћat‑tarbija u l‑benefiċċju tat‑terapija gћall‑mara.

Fertilità

M’hemm l‑ebda *data* disponibbli dwar l‑effett ta’ rezafungin fuq il‑fertilità tal‑bniedem. Rezafungin ma kellux effett fuq il‑fertilità fil‑firien nisa jew fuq il‑prestazzjoni riproduttiva fil‑firien irġiel, minkejja effetti testikolari riversibbli fil‑firien irġiel (ara sezzjoni 5.3).

**4.7 Effetti fuq il‑ħila biex issuq u tħaddem magni**

REZZAYO m’għandu l‑ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il‑ħila biex issuq u tħaddem magni.

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal‑profil tas‑sigurtà

Abbażi ta’ esperjenza minn provi kliniċi, l‑aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b’mod frekwenti għal rezafungin kienu ipokalemija, deni, anemija, u dijarea (reazzjonijiet avversi komuni ħafna).

B’rezafungin seħħew reazzjonijiet temporanji relatati mal‑infużjoni, ikkaratterizzati minn fwawar, sensazzjoni ta’ sħana, dardir, u tagħfis fis‑sider (ara sezzjoni 4.4).

Lista ta’ reazzjonijiet avversi f’tabella

It‑tabella li ġejja tinkludi reazzjonijiet avversi minn 173 individwu li rċevew rezafungin 400/200 mg elenkati skont il‑klassi tas‑sistemi u tal‑organi (SOC, system organ class) u t‑termini ppreferuti tal‑MedDRA bi frekwenza li tikkorrispondi għal komuni ħafna (≥ 1/10), komuni (≥ 1/100 sa < 1/10), mhux komuni (≥ 1/1 000 sa < 1/100), rari (≥ 1/10 000 sa < 1/1 000), rari ħafna (< 1/10 000) u minn rapporti spontanji bi frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tiġi stmata mid‑*data* disponibbli). F’kull grupp ta’ frekwenza, ir‑reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is‑serjetà tagħhom, b’dawk l‑aktar serji l‑ewwel.

**Tabella 1. Tabella ta’ reazzjonijiet avversi**

| **Klassi tas‑sistemi u tal‑organi** | **Komuni ħafna**  **≥ 1/10** | **Komuni**  **≥ 1/100 sa < 1/10** | **Mhux komuni**  **≥ 1/1 000 sa < 1/100** | **Mhux magħrufa** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Disturbi tad‑demm u tas‑sistema limfatika | Anemija |  |  |  |
| Disturbi fil‑metaboliżmu u n‑nutrizzjoni | Ipokalemija | Ipomanjeżemija, ipofosfatemija | Iperfosfatemija, iponatremija |  |
| Disturbi vaskulari |  | Pressjoni baxxa |  |  |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali |  | Tħarħir |  |  |
| Disturbi gastrointestinali | Dijarea | Rimettar, dardir, uġigħ addominali, stitikezza |  |  |
| Disturbi fil‑ġilda u fit‑tessuti ta’ taħt il‑ġilda |  | Eritema, raxx | Fototossiċità | Urtikarja |
| Disturbi muskoluskeletriċi u tat‑tessuti konnettivi |  |  | Rogħda |  |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata | Deni |  |  |  |
| Investigazzjonijiet |  | Żieda fl‑alkaline phosphatase fid‑demm, żieda fl‑enzimi tal‑fwied, żieda fl‑alanine aminotransferase, żieda fl‑aspartate aminotransferase, żieda fil‑bilirubina fid‑demm | Żieda fl‑għadd ta’ eosinofili |  |
| Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta’ xi proċedura |  | Reazzjonijiet relatati mal‑infużjoni |  |  |

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati 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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas‑sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9** **Doża eċċessiva**

F’każ ta’ doża eċċessiva, huma rakkomandati kura ta’ appoġġ u trattament sintomatiku flimkien maż‑żamma tal‑omeostażi u l‑funzjonijiet vitali.

Fi prova klinika ta’ Fażi 1, ingħataw dożi singoli ta’ 600 mg u 1 400 mg mingħajr l‑ebda rapport ta’ tossiċità li tillimita d‑doża. Dożi ta’ rezafungin ta’ 400 mg darba fil‑ġimgħa għal perjodu sa 4 ġimgħat ingħataw fi prova klinika ta’ Fażi 2 mingħajr l‑ebda rapport ta’ tossiċità li tillimita d‑doża.

Rezafungin huwa marbut ħafna mal‑proteini u mhux mistenni li jitneħħa permezz ta’ dijalisi (ara sezzjoni 5.2).

**5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

**5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Antimikotiċi għal użu sistemiku, antimikotiċi oħra għal użu sistemiku, Kodiċi ATC: J02AX08

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

Rezafungin jinibixxi b’mod selettiv 1,3‑β‑D‑glucan synthase fungali. Dan iwassal għall‑inibizzjoni tal‑formazzjoni ta’ 1,3‑β‑D‑glucan, komponent essenzjali tal‑ħajt taċ‑ċelluli fungali li mhuwiex preżenti f’ċelluli mammiferi. L‑inibizzjoni tas‑sinteżi ta’ 1,3‑β‑D‑glucan twassal għal attività fungiċida rapida u dipendenti mill‑konċentrazzjoni fl‑ispeċi *Candida* (spp.).

Attività *in vitro*

Il‑valuri tal‑MIC90 ta’ rezafungin (miksuba permezz ta’ metodoloġija EUCAST modifikata) ġeneralment huma ta’ ≤ 0.016 mg/L għall‑*Candida* spp. mhux *parapsilosis* kollha (*Candida parapsilosis* MIC90 = 2 mg/L).

Meta ġie ttestjat kontra għadd ta’ iżolati kliniċi ta’ *Candida* spp. ikkundizzjonati għal razez reżistenti għall‑echinocandin u/jew reżistenti għall‑azole, l‑attività ta’ rezafungin kienet simili għal dik ta’ anidulafungin.

Reżistenza

Suxxettibilità mnaqqsa għal echinocandins, inkluż rezafungin, tirriżulta minn mutazzjonijiet fil‑ġeni *FKS* li jikkodifikaw is‑subunità katalitika ta’ glucan synthase (*FKS1* għall‑biċċa l‑kbira tal‑*Candida* spp.; *FKS1* u *FKS2* għal *C. glabrata*).

Kriterji interpretattivi għall‑ittestjar tas‑suxxettibilità

Ġew stabbiliti kriterji interpretattivi tal‑MIC (minimum inhibitory concentration, konċentrazzjoni inibitorja minima) għall‑ittestjar tas‑suxxettibilità mill‑Kumitat Ewropew dwar it‑Testijiet tas‑Suxxettibbiltà Antimikrobika (EUCAST, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) għal rezafungin u huma elenkati hawnhekk: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum‑inhibitory‑concentration‑mic‑breakpoints\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimuminhibitoryconcentrationmicbreakpoints_en.xlsx)

Intużat metodoloġija tal‑MIC modifikata tal‑EUCAST b’mikrodilwizzjoni tas‑soluzzjoni għall‑ittestjar tas‑suxxettibilità ta’ *Candida* spp. għal rezafungin kif ukoll biex jinkisbu l‑breakpoints interpretattivi rispettivi.

Effikaċja klinika

*Kandidemija u kandidjażi invażiva f’pazjenti adulti*

L‑effikaċja ta’ rezafungin fit‑trattament ta’ pazjenti b’kandidemija u/jew kandidjażi invażiva (C/IC, candidaemia/invasive candidiasis) ġiet evalwata fi studju wieħed ta’ Fażi 3.

L‑istudju ta’ Fażi 3 kien multiċentriku, prospettiv, randomised u double‑blind. Pazjenti b’artrite settika f’ġog prostetiku, osteomijelite, endokardite jew mijokardite, meninġite, endoftalmite, korjoretinite jew kwalunkwe infezzjoni tas‑sistema nervuża ċentrali, kandidjażi mifruxa kronika u kandidjażi tal‑apparat urinarju sekondarja għal ostruzzjoni jew strumentazzjoni kirurġika kienu esklużi mill‑istudju. L‑individwi kienu randomised fi proporzjon ta’ 1:1 biex jirċievu rezafungin bħala doża għolja tal‑bidu ta’ 400 mg fil‑Jum 1, segwita minn 200 mg fil‑Jum 8 u darba fil‑ġimgħa wara dan, għal total ta’ ġimagħtejn sa 4 ġimgħat jew caspofungin bħala doża għolja tal‑bidu waħda ta’ 70 mg ġol‑vini fil‑Jum 1 segwita minn caspofungin 50 mg ġol‑vini darba kuljum għal trattament totali ta’ 14‑il jum sa 28 jum.

Għall‑gruppi ta’ trattament b’rezafungin u caspofungin, 77.0 % u 74.2 % tal‑pazjenti, rispettivament, kellhom dijanjosi finali ta’ kandidemija biss. Ħafna minnhom kellhom punteġġ APACHE II modifikat ta’ < 20, li jirrappreżenta 84.4 % u 81.5 % tal‑individwi fuq rezafungin u caspofungin, rispettivament. Għall‑gruppi ta’ trattament b’rezafungin u caspofungin, 88.5 % u 91.1 % tal‑pazjenti, rispettivament, kellhom ANC ta’ ≥ 500/mm3 fil‑linja bażi.

Ir‑riżultat primarju tal‑effikaċja kien ir‑rispons globali (ikkonfermat mill‑Kumitat tal‑Analiżi tad‑*Data* [DRC, Data Review Committee]) fil‑Jum 14. Ir‑rispons globali kien iddeterminat minn rispons kliniku, rispons mikoloġiku, u rispons radjuloġiku (għal individwi li jikkwalifikaw b’IC). Kellu jiġi konkluż nuqqas ta’ inferjorità jekk il‑limitu l‑aktar baxx tal‑intervall ta’ kunfidenza (CI, confidence interval) ta’ 95 % għad‑differenza fir‑rati ta’ fejqan fil‑Jum 14 (rezafungin‑caspofungin) kien ta’ > ‑20 %. Ir‑riżultati sekondarji tal‑effikaċja kienu jinkludu mortalità minn kwalunkwe kawża fil‑Jum 30 [ACM fit‑30 jum, all‑cause mortality at Day 30] u rispons globali fil‑Jum 5. Ir‑riżultati ta’ dawn il‑punti finali huma murija fit‑Tabella 2 għas‑sett ta’ analiżi mITT, iddefinit bħala l‑individwi kollha b’infezzjoni *Candida* dokumentata abbażi ta’ evalwazzjoni mil‑Laboratorju Ċentrali ta’ kultura tad‑demm jew kultura minn sit normalment sterili miksuba ≤ 4 ijiem (96 siegħa) qabel ir‑randomisation u li rċevew ≥ doża waħda tal‑prodott mediċinali investigattiv.

**Tabella 2. Sommarju tar‑riżultati mill‑istudju ta’ fażi 3 ReSTORE (sett ta’ analiżi mITT)**

|  | **Rezafungin (R) (N = 115)** **n (%)** | **Caspofungin (C) (N = 117)** **n (%)** | **Differenza**  **(R‑C) (CI ta’ 95 %)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Rispons Globali (Fejqan) [1]** |  |  |  |
| Jum 5 | 60 (52.2) | 57 (48.7) | 3.5 (-9.4, 16.2) |
| Jum 14 | 65 (56.5) | 67 (57.3) | -1.0 (-13.5, 11.6) |
|  |  |  |  |
| **ACM fil‑Jum 30 (Imwiet) [2, 3]** | 29 (25.2) | 29 (24.8) | 0.4 (-10.8, 11.6) |
|  | | | |
| [1] L‑intervalli ta’ kunfidenza ta’ 95 % fuq żewġ naħat (CIs, confidence intervals) għad‑differenzi osservati fir‑rati ta’ fejqan (caspofungin imnaqqas minn rezafungin) huma kkalkulati bl‑użu tal‑metodoloġija mhux aġġustata ta’ Miettinen u Nurminen ħlief għall‑fejqan globali fil‑jum 14 li huwa kkalkulat b’aġġustament għaż‑żewġ strati ta’ randomisation (dijanjosi [kandidemija biss; kandidjażi invażiva] u punteġġ APACHE II/ANC [punteġġ APACHE II ≥ 20 JEW ANC < 500 ċellula/mm3; punteġġ APACHE II < 20 U ANC ≥ 500 ċellula/mm3] meta sar l‑iskrining) bl‑użu ta’ metodoloġija ta’ Miettinen u Nurminen. Il‑piżijiet Cochran‑Mantel‑Haenszel jintużaw għall‑piżijiet tal‑istratum.  [2] L‑intervall ta’ kunfidenza (CI, confidence interval) ta’ 95 % fuq żewġ naħat għad‑differenza osservata fir‑rati ta’ mewt, grupp ta’ trattament b’caspofungin imnaqqas minn rezafungin, huwa kkalkulat bl‑użu tal‑metodoloġija mhux aġġustata ta’ Miettinen u Nurminen.  [3] Individwi li mietu fil‑Jum 30 jew qabel, jew bi stat ta’ sopravivenza mhux magħruf. | | | |

Popolazzjoni pedjatrika

L‑Aġenzija Ewropea għall‑Mediċini ddiferiet l‑obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal‑istudji b’REZZAYO f’wieħed jew iktar kategoriji tal‑popolazzjoni pedjatrika fit‑trattament ta’ kandidjażi invażiva (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l‑użu pedjatriku).

**5.2** **Tagħrif farmakokinetiku**

Karatteristiċi farmakokinetiċi ġenerali

Il‑farmakokinetika ta’ rezafungin ġiet ikkaratterizzata f’individwi f’saħħithom, popolazzjonijiet speċjali u pazjenti. Rezafungin għandu half‑life twila, li tippermetti dożaġġ ta’ darba fil‑ġimgħa. L‑istat fiss jinkiseb mal‑ewwel doża għolja tal‑bidu (id‑doppju tad‑doża ta’ manteniment ta’ darba fil‑ġimgħa).

Distribuzzjoni

Rezafungin jiġi distribwit malajr b’volum ta’ distribuzzjoni bejn wieħed u ieħor ugwali għall‑ilma tal‑ġisem (~ 40 L). Ir‑rabta ta’ rezafungin mal‑proteini hija għolja fil‑bnedmin (> 97 %).

Bijotrasformazzjoni

*In vitro*, rezafungin kien stabbli fl‑ispeċi kollha wara inkubazzjoni ma’ mikrożomi tal‑fwied u tal‑intestini u ma’ epatoċiti.

Fi prova klinika b’doża waħda, rezafungin radjutikkettat (14C) (madwar 400 mg/200 µCi ta’ radjuattività) ingħata lil voluntiera f’saħħithom. Il‑frazzjoni prinċipali fiċ‑ċirkulazzjoni kienet rezafungin oriġinali; l‑AUC ta’ rezafungin fil‑plażma kienet tammonta għal ~ 77 % tal‑AUC ta’ radjukarbonju totali, b’metaboliti individwali jammontaw għal inqas minn 10 % kull wieħed.

Eliminazzjoni

Wara dożi singoli ta’ rezafungin (infużjoni ġol‑vini fuq medda ta’ siegħa; 50, 100, 200, u 400 mg), it‑tneħħija medja totali ta’ rezafungin mill‑ġisem kienet baxxa (madwar 0.2 L/siegħa) matul il‑livelli tad‑doża b’half‑life terminali medja ta’ 127 sa 146 siegħa. Il‑frazzjoni tad‑doża mneħħija fl‑awrina bħala rezafungin mhux mibdul kienet ta’ < 1 % fil‑livelli tad‑doża kollha, li tindika kontribut żgħir tat‑tneħħija mill‑kliewi fl‑eskrezzjoni ta’ rezafungin.

Fi prova klinika b’doża waħda, rezafungin radjutikkettat (14C) (madwar 400 mg/200 µCi ta’ radjuattività) ingħata lil voluntiera f’saħħithom. L‑irkupru totali medju stmat tar‑radjuattività kien ta’ 88.3 % fil‑Jum 60, abbażi ta’ *data* interpolata (minn żjarat mill‑ġdid fl‑unità klinika fil‑Jum 29 u l‑Jum 60). Madwar 74 % tad‑doża radjuattiva rkuprata kienet fl‑ippurgar (primarjament bħala rezafungin mhux mibdul) u 26 % fl‑awrina (prinċipalment bħala metaboliti), li jindika li l‑eliminazzjoni ta’ rezafungin hija primarjament eskrezzjoni fl‑ippurgar, bħala rezafungin mhux mibdul.

Linearità

Wara infużjoni ta’ doża waħda ġol‑vini, il‑farmakokinetika ta’ rezafungin hija lineari fuq medda ta’ dożi ta’ 50 sa 1 400 mg. Iż‑żmien biex tintlaħaq il‑konċentrazzjoni massima fil‑plażma (Tmax) kien osservat fl‑aħħar tal‑infużjoni, kif mistenni, għad‑dożi kollha u l‑AUC żdiedet b’mod proporzjonali mad‑doża.

Popolazzjonijiet speċjali

*Indeboliment tal‑fwied*

Il‑PK ta’ rezafungin kienet eżaminata f’individwi b’indeboliment moderat (Child‑Pugh B, n=8) u sever (Child‑Pugh C, n = 8) tal‑fwied. L‑esponiment medju għal rezafungin kien imnaqqas b’madwar 30 % f’individwi b’indeboliment moderat u sever tal‑fwied meta mqabbla ma’ individwi ekwivalenti b’funzjoni normali tal‑fwied. Il‑PK ta’ rezafungin kienet simili f’individwi b’indeboliment moderat u sever tal‑fwied, u l‑esponiment għal rezafungin ma nbidilx ma’ żieda fil‑grad ta’ indeboliment tal‑fwied. Indeboliment tal‑fwied ma kellux effett klinikament sinifikanti fuq il‑PK ta’ rezafungin.

*Indeboliment tal‑kliewi*

Analiżi tal‑PK tal‑popolazzjoni, inkluża *data* minn studji ta’ Fażi 1, Fażi 2 u Fażi 3, uriet li t‑tneħħija tal‑kreatinina ma kinitx kovarjat sinifikanti tal‑PK ta’ rezafungin.

*Anzjani*

Analiżi tal‑PK tal‑popolazzjoni, inkluża *data* minn studji ta’ Fażi 1, Fażi 2 u Fażi 3, uriet li l‑età ma kinitx kovarjat sinifikanti tal‑PK ta’ rezafungin.

*Piż*

Analiżi tal‑PK tal‑popolazzjoni, inkluża *data* minn studji ta’ Fażi 1, Fażi 2 u Fażi 3, uriet li l‑erja tas‑superfiċje tal‑ġisem kienet kovarjat sinifikanti tal‑PK ta’ rezafungin. Simulazzjoni ta’ esponiment f’pazjenti klinikament obeżi (indiċi tal‑massa tal‑ġisem (BMI, body mass index) ≥ 30) uriet li l‑esponiment kien imnaqqas f’dawn l‑individwi, iżda t‑tnaqqis mhuwiex ikkunsidrat klinikament sinifikanti.

*Sess tal‑persuna/Etniċità*

Analiżi tal‑PK tal‑popolazzjoni, inkluża *data* minn studji ta’ Fażi 1, Fażi 2 u Fażi 3, uriet li s‑sess tal‑persuna u l‑etniċità ma kinux kovarjati sinifikanti tal‑PK ta’ rezafungin.

**5.3 Tagħrif ta’ qabel l‑użu kliniku dwar is‑sigurtà**

Rezafungin induċa rispons akut ta’ rilaxx ta’ istamina fil‑firien, iżda mhux fix‑xadini.

Rezafungin kien negattiv għal ġenotossiċità fl‑istudji *in vitro* taċ‑ċelluli batteriċi u mammiferi, u fi studju tal‑mikronukleu tal‑firien.

Matul studji dwar it‑tossikoloġija riproduttiva, rezafungin ma affettwax it‑tgħammir jew il‑fertilità fil‑firien irġiel u nisa wara għoti ġol‑vini (bolus qasir) darba kull 3 ijiem b’dożi sa 45 mg/kg (6 darbiet l‑esponiment kliniku, abbażi tal‑AUC iddeterminata fi studju separat fuq il‑firien). Matul l‑istudju dwar il‑fertilità tal‑irġiel, ġie nnotat tnaqqis fil‑motilità tal‑isperma b’doża ta’ ≥ 30 mg/kg u l‑biċċa l‑kbira tal‑irġiel b’doża ta’ 45 mg/kg urew ipospermja ħafifa/moderata u ma ġiet osservata l‑ebda sperma motili. B’dożi ta’ rezafungin ta’ ≥ 30 mg/kg kien hemm żieda fl‑inċidenza ta’ sperma b’morfoloġija mhux normali kif ukoll deġenerazzjoni ħafifa sa moderata tat‑tubuli seminiferużi.

Fi studju dwar it‑tossikoloġija fuq il‑firien li dam 3 xhur, rezafungin ingħata b’dożi ġol‑vini (bolus qasir) darba kull 3 ijiem. L‑irġiel li ngħataw doża ta’ 45 mg/kg urew deġenerazzjoni/atrofija tubulari minima fit‑testikoli u residwi ċellulari fl‑epididimi fi tmiem it‑3 xhur. L‑inċidenza ta’ din is‑sejba tnaqqset sat‑tmiem ta’ perjodu ta’ riversibilità ta’ 4 ġimgħat.

B’kuntrast, ma kien hemm l‑ebda effett fit‑testikoli, fl‑epididimi jew fl‑ispermatoġenesi b’doża ta’ 45 mg/kg (madwar 4.7 darbiet id‑doża klinika abbażi tat‑tqabbil tal‑AUC) fil‑firien li ngħataw dożi ġol‑vini (bolus qasir) darba fil‑ġimgħa għal 6 xhur jew wara perjodu ta’ rkupru ta’ 6 xhur.

Il‑konċentrazzjoni, ir‑rata tal‑produzzjoni, il‑morfoloġija u l‑motilità tal‑isperma ma kinux affettwati fix‑xadini adulti li ngħataw doża darba fil‑ġimgħa ta’ rezafungin, sa 30 mg/kg (madwar 6 darbiet id‑doża klinika abbażi tat‑tqabbil tal‑AUC) għal 11 jew 22 ġimgħa jew wara perjodu ta’ rkupru ta’ 52 ġimgħa.

Ma kienet osservata l‑ebda tossiċità fuq is‑sistema riproduttiva jew fuq l‑iżvilupp b’rezafungin wara għoti ġol‑vini lil firien u fniek tqal ta’ ≥ 3.0 darbiet il‑konċentrazzjoni tal‑AUC tal‑plażma tal‑bniedem imbassra fi stat fiss.

Fi studju dwar l‑iżvilupp ta’ qabel u wara t‑twelid fil‑firien li ngħataw sa 45 mg/kg rezafungin ġol‑vini, ma kien hemm l‑ebda effett avvers fuq it‑tkabbir, il‑maturazzjoni, jew il‑kejl tal‑funzjoni riproduttiva jew newroloġika komportamentali tal‑frieħ. Rezafungin seta’ jitkejjel f’konċentrazzjonijiet baxxi fil‑plażma tal‑feti ta’ annimali li ngħataw doża (b’konċentrazzjonijiet fil‑plażma tal‑fetu 2.0‑3.6 % ta’ dawk misjuba fil‑plażma tal‑omm) u tneħħa fil‑ħalib tal‑omm (b’konċentrazzjonijiet fil‑ħalib 22‑26 % ta’ dawk misjuba fil‑plażma tal‑omm).

Bl‑għoti ta’ darba kull 3 ijiem ġiet osservata rogħda intenzjonali riversibbli (iddefinita bħala rogħda li tkun aktar evidenti meta jsiru movimenti) fi studju wieħed fuq ix‑xadini li dam 3 xhur u kellha inċidenza ogħla b’doża ta’ ≥ 30 mg/kg. Il‑livell bla effett osservat (NOEL, no observed effect level) għal rogħda intenzjonali huwa kkunsidrat bħala 10 mg/kg f’dan l‑istudju (madwar 2.5 darbiet id‑doża klinika abbażi tat‑tqabbil tal‑AUC). Rogħda intenzjonali ma ġietx osservata fl‑istudju fuq ix‑xadini li dam 6 xhur, li fih l‑annimali ngħataw doża ġol‑vina darba fil‑ġimgħa sa 30 mg/kg (madwar 5.8 darbiet id‑doża klinika abbażi tat‑tqabbil tal‑AUC) jew f’xi wieħed mill‑istudji fuq il‑firien.

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

Mannitol

Histidine

Polysorbate 80

Hydrochloric acid (għall‑aġġustament tal‑pH)

Sodium hydroxide (għall‑aġġustament tal‑pH)

**6.2** **Inkompatibbiltajiet**

Fin‑nuqqas ta’ studji ta’ kompatibbiltà, dan il‑prodott mediċinali m’għandux jitħallat ma’ prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f’sezzjoni 6.6.

**6.3** **Żmien kemm idum tajjeb il‑prodott mediċinali**

Kunjett mhux miftuħ

3 snin.

Stabbiltà tas‑soluzzjoni rikostitwita fil‑kunjett u tas‑soluzzjoni għall‑infużjoni dilwita

L‑istabbiltà kimika u fiżika waqt l‑użu, meta rikostitwita bl‑ilma għall‑injezzjonijiet, intweriet għal perjodu sa 24 siegħa f’temperatura ta’ 25 °C u 2 sa 8 °C.

L‑istabbiltà kimika u fiżika waqt l‑użu tas‑soluzzjoni għall‑infużjoni dilwita (immedjatament wara r‑rikostituzzjoni) intweriet għal perjodu ta’ 48 siegħa f’temperatura ta’ 25 °C u 2 sa 8 °C.

Mil‑lat mikrobijoloġiku, is‑soluzzjoni rikostitwita u s‑soluzzjoni għall‑infużjoni dilwita għandhom jintużaw immedjatament. Jekk ma jintużawx immedjatament, il‑kundizzjonijiet tal‑ħażna waqt l‑użu u qabel l‑użu huma r‑responsabbiltà tal‑utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f’temperatura ta’ 2 sa 8 °C wara li jinfetaħ għall‑ewwel darba, sakemm ir‑rikostituzzjoni u d‑dilwizzjoni ma jkunux saru f’kundizzjonijiet asettiċi kkontrollati u vvalidati.

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall‑ħażna**

Taħżinx f’temperatura ’l fuq minn 25 °C.

Żomm il‑kunjett fil‑kartuna ta’ barra sabiex tilqa’ mid‑dawl.

Għall‑kondizzjonijiet ta’ ħażna wara r‑rikostituzzjoni u d‑dilwizzjoni tal‑prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

**6.5 In‑natura tal‑kontenitur u ta’ dak li hemm ġo fih**

Kunjett tal‑ħġieġ b’tapp tal‑lastku chlorobutyl u siġill tal‑aluminju b’għatu flip‑off tal‑plastik.

Daqs tal‑pakkett: kunjett wieħed.

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar‑rimi u għal immaniġġar ieħor**

REZZAYO għandu jingħata bħala sustanza waħda permezz ta’ infużjoni ġol‑vini f’soluzzjoni għall‑injezzjoni ta’ sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %), soluzzjoni għall‑injezzjoni ta’ sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45 %), jew 5 % glucose.

**ISTRUZZJONIJIET GĦALL‑UŻU F’PAZJENTI ADULTI**

REZZAYO għandu jiġi rikostitwit u dilwit qabel l‑għoti.

Mil‑lat mikrobijoloġiku, is‑soluzzjoni rikostitwita u s‑soluzzjoni għall‑infużjoni dilwita għandhom jintużaw immedjatament. Jekk ma jintużawx immedjatament, il‑kundizzjonijiet tal‑ħażna waqt l‑użu u qabel l‑użu huma r‑responsabbiltà tal‑utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f’temperatura ta’ 2 sa 8 °C wara li jinfetaħ għall‑ewwel darba, sakemm ir‑rikostituzzjoni u d‑dilwizzjoni ma jkunux saru f’kundizzjonijiet asettiċi kkontrollati u vvalidati.

Permezz ta’ tekniki asettiċi, irrikostitwixxi kull kunjett b’9.5 mL ta’ ilma għall‑injezzjonijiet. Il‑konċentrazzjoni tal‑kunjett rikostitwit ser tkun ta’ 20 mg/mL. Tużax soluzzjoni għall‑injezzjoni ta’ sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) sterili biex tirrikostitwixxi l‑kunjett, uża biss ilma għall‑injezzjonijiet.

Biex timminimizza r‑ragħwa, tħawwadx bis‑saħħa. It‑trab abjad għal isfar ċar ser jinħall kompletament. Ħallat billi ddawwar bil‑galbu għal perjodu sa 5 minuti sakemm is‑soluzzjoni rikostitwita tkun soluzzjoni ċara, bla kulur għal safra ċara. Is‑soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi spezzjonata viżwalment għal frak jew bidla fil‑kulur. Jekk jinstabu irregolaritajiet, tużax il‑kunjett.

Il‑kunjett huwa għal użu ta’ darba waħda biss. Għalhekk, il‑konċentrat rikostitwit mhux użat għandu jintrema immedjatament.

Għad‑doża għolja tal‑bidu ta’ 400 mg, il‑pass tar‑rikostituzzjoni għandu jiġi ripetut għall‑kunjett addizzjonali ta’ REZZAYO (irreferi għat‑tabella tad‑dożaġġ).

Il‑volum totali infuż għandu jkun ta’ 250 mL, għalhekk, il‑volum tal‑borża (jew flixkun) għall‑infużjoni ġol‑vini għandu jiġi aġġustat skont dan, kif muri fit‑tabella tad‑dożaġġ. B’mod asettiku ittrasferixxi 10 mL minn kull kunjett rikostitwit f’borża (jew flixkun) għall‑infużjoni ġol‑vini li jkun fihom soluzzjoni għall‑injezzjoni ta’ sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %), soluzzjoni għall‑injezzjoni ta’ sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45 %), jew 5 % glucose. Il‑volum totali rikostitwit li għandu jiżdied mal‑borża jew flixkun għall‑infużjoni ġol‑vini qed jintwera fit‑tabella tad‑dożaġġ. Ħallat is‑soluzzjoni billi taqleb il‑borża (jew flixkun) għall‑infużjoni ġol‑vini ta’ taħt fuq bil‑galbu. Evita aġitazzjoni eċċessiva.

Wara d‑dilwizzjoni, is‑soluzzjoni għandha tintrema jekk jiġu identifikati xi frak jew bidla fil‑kulur.

**TABELLA TAD‑DOŻAĠĠ ‑ PREPARAZZJONI TAS‑SOLUZZJONI GĦALL‑INFUŻJONI FL‑ADULTI**

| **Doża (mg)** | **Numru ta’ kunjetti** | **Volum li għandu jitneħħa mill‑borża/flixkun tal‑infużjoni għal ġol‑vini ta’ 250 mL (mL)** | **Volum ta’ ilma għall‑injezzjonijiet li għandu jiżdied ma’ kull kunjett (mL)** | **Volum totali rikostitwit li għandu jiżdied mal‑borża/flixkun tal‑infużjoni għal ġol‑vini (mL)** | **Volum totali tal‑infużjoni (mL)** | **Konċentrazzjoni finali tas‑soluzzjoni għall‑infużjoni (mg/mL)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 400 | 2 | 20 | 9.5 | 20\* | 250 | 1.6 |
| 200 | 1 | 10 | 9.5 | 10 | 250 | 0.8 |

\* 10 mL minn kull wieħed miż‑żewġ kunjetti li jammontaw għal 20 mL.

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 GĦAT‑TQEGĦID FIS‑SUQ**

Mundipharma GmbH,

De‑Saint‑Exupery‑Strasse 10,

Frankfurt Am Main,

60549

Il‑Ġermanja

**8. NUMRU(I) TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT‑TQEGĦID FIS‑SUQ**

EU/1/23/1775/001

**9. DATA TAL‑EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL‑AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta’ Diċembru 2023

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT‑TEST**

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

**ANNESS II**

**A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL‑ĦRUĠ TAL‑LOTT**

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

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT‑TQEGĦID FIS‑SUQ**

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

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL‑ĦRUĠ TAL‑LOTT

Isem u indirizz tal‑manifattur(i) responsabbli għall‑ħruġ tal‑lott

Fareva Mirabel

Route de Marsat Riom

Clermont‑Ferrand

63963

Franza

JEW

Mundipharma DC B.V.

Leusderend 16

Leusden

Utrecht

3832 RC

In‑Netherlands

Fuq il‑fuljett ta’ tagħrif tal‑prodott mediċinali għandu jkun hemm l‑isem u l‑indirizz tal‑manifattur responsabbli għall‑ħruġ tal‑lott ikkonċernat.

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

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

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT‑TQEGĦID FIS‑SUQ

* **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is‑sigurtà (PSURs)**

Ir‑rekwiżiti biex jiġu ppreżentati 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 jippreżenta l‑ewwel PSUR għal dan il‑prodott fi żmien 6 xhur mill‑awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR‑RIGWARD TAL‑UŻU SIGUR U EFFIKAĊI 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’ farmakoviġilanza dettaljati fl‑RMP maqbul ippreżentat fil‑Modulu 1.8.2 tal‑awtorizzazzjoni għat‑tqegħid fis‑suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal‑RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

**ANNESS III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF**

A. TIKKETTAR

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL‑PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA**

**1. ISEM TAL‑PRODOTT MEDIĊINALI**

REZZAYO 200 mg trab għall‑konċentrat għal soluzzjoni għall‑infużjoni

rezafungin

**2. DIKJARAZZJONI TAS‑SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett fih 200 mg rezafungin (bħala acetate)

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll, mannitol, histidine, polysorbate 80, hydrochloric acid, sodium hydroxide.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għall‑konċentrat għal soluzzjoni għall‑infużjoni

Kunjett wieħed

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l‑fuljett ta’ tagħrif qabel l‑użu.

Użu għal ġol‑vini.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L‑PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT‑TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit‑tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Taħżinx f’temperatura ’l fuq minn 25 °C.

Żomm il‑kunjett fil‑kartuna ta’ barra sabiex tilqa’ mid‑dawl.

**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 GĦAT‑TQEGĦID FIS‑SUQ**

Mundipharma GmbH,

De‑Saint‑Exupery‑Strasse 10,

Frankfurt Am Main,

60549

Il‑Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT‑TQEGĦID FIS‑SUQ**

EU/1/23/1775/001

**13. NUMRU TAL‑LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L‑UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL‑BRAILLE**

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

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l‑identifikatur uniku inkluż.

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

PC

SN

NN

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL‑PAKKETTI Ż‑ŻGĦAR EWLENIN**

**TIKKETTA TAL‑KUNJETT**

**1. ISEM TAL‑PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA**

REZZAYO 200 mg trab għall‑konċentrat

rezafungin

Użu IV

**2. METODU TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA**

Aqra l‑fuljett ta’ tagħrif qabel l‑użu.

**3. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL‑LOTT**

Lot

**5. IL‑KONTENUT SKONT IL‑PIŻ, IL‑VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

**6. OĦRAJN**

B. FULJETT TA’ TAGĦRIF

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall‑pazjent**

**REZZAYO 200 mg trab għall‑konċentrat għal soluzzjoni għall‑infużjoni**

rezafungin

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 tara 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, lill‑infermier jew lill‑ispiżjar tiegħek.
* Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit‑tabib, lill‑infermier jew lill‑ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il‑fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F’dan il‑fuljett**

1. X’inhu REZZAYO u gћalxiex jintuża

2. X’għandek tkun taf qabel ma tingħata REZZAYO

3. Kif jingħata REZZAYO

4. Effetti sekondarji possibbli

5. Kif taħżen REZZAYO

6. Kontenut tal‑pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu REZZAYO u gћalxiex jintuża**

**X’inhu REZZAYO**

REZZAYO fih is‑sustanza attiva rezafungin, li hija sustanza kontra l‑fungi. Rezafungin jagħmel parti minn grupp ta’ mediċini msejħa echinocandins.

**Gћalxiex jintuża REZZAYO**

Din il‑mediċina tingħata lill‑adulti biex tittratta kandidjażi invażiva, infezzjoni fungali serja fit‑tessuti jew l‑organi tiegħek li hija kkawżata minn tip ta’ ħmira msejħa *Candida*.

**Kif jaħdem REZZAYO**

Din il‑mediċina timblokka l‑azzjoni ta’ enzima (tip ta’ proteina) li hija meħtieġa miċ‑ċelluli fungali biex jagħmlu molekula li ssaħħaħ il‑ħitan taċ‑ċelluli tagħhom. Dan jagħmel iċ‑ċelluli fungali fraġli u jwaqqaf lill‑fungu milli jikber. Dan iwaqqaf l‑infezzjoni milli tinfirex u jagħti ċans lid‑difiżi naturali tal‑ġisem ineħħu l‑infezzjoni.

**2. X’għandek tkun taf qabel ma tingħata REZZAYO**

**REZZAYO m’għandux jingħata**

* jekk inti allerġiku għal rezafungin, echinocandins oħra (bħal caspofungin, anidulafungin), jew għal xi sustanza oħra ta’ din il‑mediċina (imniżżla fis‑sezzjoni 6).

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit‑tabib, lill‑ispiżjar jew lill‑infermier tiegħek qabel ma tingħata REZZAYO.

Effetti fuq il‑fwied

It‑tabib tiegħek jista’ jiddeċiedi li jimmonitorjak aktar mill‑qrib għall‑funzjoni tal‑fwied jekk tiżviluppa problemi fil‑fwied matul it‑trattament tiegħek.

Reazzjonijiet relatati mal‑infużjoni

REZZAYO jista’ jikkawża reazzjonijiet relatati mal‑infużjoni, li jistgħu jinkludu ħmura tal‑ġilda (fwawar), sensazzjoni ta’ sħana, dardir (tħossok ser tirremetti) u tagħfis fis‑sider. It‑tabib tiegħek jista’ jiddeċiedi li jimmonitorjak waqt l‑infużjoni għal sinjali ta’ reazzjoni relatata mal‑infużjoni. It‑tabib tiegħek jista’ jiddeċiedi li jnaqqas ir‑rata tal‑infużjoni tiegħek (dripp) jekk isseħħ reazzjoni relatata mal‑infużjoni.

Sensittività għad‑dawl

REZZAYO jista’ jżid ir‑riskju tiegħek ta’ fototossiċità (kondizzjoni fejn il‑ġilda jew l‑għajnejn isiru sensittivi ħafna għad‑dawl tax‑xemx jew forom oħra ta’ dawl). Matul it‑trattament tiegħek, u għal 7 ijiem wara li tkun ingħatajt l‑aħħar doża ta’ din il‑mediċina, għandek tevita li toqgħod barra fix‑xemx jew li tuża dwal tax‑xemx artifiċjali biex tismar mingħajr protezzjoni (bħal krema ta’ protezzjoni mix‑xemx).

**Mediċini oħra u REZZAYO**

Għid lit‑tabib jew lill‑ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l‑aħħar jew tista’ tieħu xi mediċini oħra.

**Tqala, treddigħ u fertilità**

M’għandekx tuża din il‑mediċina sakemm ma jgħidlekx b’mod speċifiku t‑tabib tiegħek. Jekk inti tqila jew qed tredda’, jew taħseb li tista’ tkun tqila, itlob il‑parir tat‑tabib jew tal‑ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il‑mediċina. Jekk inti mara li tista’ toħroġ tqila, it‑tabib tiegħek jista’ jagħtik parir biex tuża kontraċezzjoni matul it‑terapija tiegħek b’REZZAYO.

L‑effett ta’ REZZAYO f’nisa tqal jew li qed ireddgħu mhux magħruf.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Huwa improbabbli li din il‑mediċina jkollha effett fuq is‑sewqan jew it‑tħaddim ta’ magni.

**REZZAYO fih sodium**

Din il‑mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull doża, jiġifieri essenzjalment ħielsa mis‑sodium’.

**3. Kif jingħata REZZAYO**

Din il‑mediċina ser tiġi ppreparata u mogħtija lilek minn tabib jew professjonist tal‑kura tas‑saħħa.

**Doża rakkomandata**

It‑trattament tiegħek ser jibda b’doża għolja tal‑bidu’ (doża tal‑bidu ta’ mediċina li tkun ogħla mid‑doża ta’ manteniment) ta’ 400 mg fl‑ewwel jum. Dan ser ikun segwit minn doża ta’ manteniment ta’ 200 mg fil‑jum 8 tat‑trattament tiegħek u darba fil‑ġimgħa wara dan.

REZZAYO għandu jingħatalek darba fil‑ġimgħa, permezz ta’ infużjoni (dripp) fil‑vina tiegħek. Dan ser jieħu mill‑inqas siegħa. It‑tabib tiegħek ser jiddetermina kemm ser ikun twil il‑ħin tal‑infużjoni u jista’ jżidu għal perjodu sa 3 sigħat biex jevita reazzjonijiet relatati mal‑infużjoni.

It‑tabib tiegħek ser jiddetermina għal kemm żmien jeħtieġ li tirċievi t‑trattament abbażi tar‑rispons tiegħek għall‑mediċina u l‑kundizzjoni tiegħek.

B’mod ġenerali, it‑trattament tiegħek ser ikompli għal mill‑inqas 14‑il jum wara l‑aħħar jum li l‑*Candida* tkun instabet fid‑demm tiegħek.

Jekk is‑sintomi ta’ kandidjażi invażiva jerġgħu jibdew, għid lit‑tabib tiegħek jew lil professjonist tal‑kura tas‑saħħa ieħor immedjatament.

**Jekk ingħatajt REZZAYO aktar milli suppost**

M’għandekx tirċievi din il‑mediċina aktar minn darba fil‑ġimgħa. Jekk inti mħasseb li stajt ingħatajt wisq REZZAYO, għid lit‑tabib tiegħek jew lil professjonist tal‑kura tas‑saħħa ieħor immedjatament.

**Jekk tinsa tieħu doża ta’ REZZAYO**

Peress li inti ser tingħata din il‑mediċina taħt superviżjoni medika mill‑qrib, huwa improbabbli li tinqabeż doża. Madankollu, jekk taqbeż appuntament biex tirċievi din il‑mediċina, ikkuntattja lit‑tabib tiegħek jew lil professjonist tal‑kura tas‑saħħa ieħor malajr kemm jista’ jkun biex tagħmel appuntament ġdid.

**Jekk tieqaf tuża REZZAYO**

It‑tabib tiegħek ser jimmonitorja r‑rispons u l‑kundizzjoni tiegħek biex jiddetermina meta jwaqqaf it‑trattament tiegħek b’din il‑mediċina. M’għandux ikollok effetti sekondarji wara dan.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l‑użu ta’ din il‑mediċina, staqsi lit‑tabib, lill‑ispiżjar jew lill‑infermier tiegħek.

**4.** **Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il‑mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd.

**Effetti sekondarji serji ‑ għid lit‑tabib tiegħek jew lil professjonist tal‑kura tas‑saħħa ieħor immedjatament jekk ikollok xi wieħed mill‑effetti sekondarji li ġejjin:**

* ħmura tal‑ġilda, sensazzjoni ta’ sħana, dardir (tħossok ser tirremetti), tagħfis fis‑sider – dawn jistgħu jkunu sinjali li qed ikollok reazzjoni relatata mal‑infużjoni (komuni – jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10).

**Effetti sekondarji oħra**

**Komuni ħafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

* livell baxx ta’ potassium fid‑demm (ipokalemija)
* dijarea
* deni
* tnaqqis fiċ‑ċelluli ħomor tad‑demm (anemija)

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

* livell baxx ta’ magnesium fid‑demm (ipomanjeżemija)
* livell baxx ta’ phosphate fid‑demm (ipofosfatemija)
* pressjoni baxxa
* tħarħir
* rimettar
* tħossok ser tirremetti (dardir)
* uġigħ fl‑istonku (addominali)
* stitikezza
* ħmura tal‑ġilda (eritema)
* raxx
* żieda fil‑livelli ta’ alkaline phosphatase fid‑demm, enzima (proteina) magħmula fil‑fwied, l‑għadam, il‑kliewi u l‑imsaren
* żieda fil‑livelli ta’ enzimi tal‑fwied (inklużi alanine aminotransferase u aspartate aminotransferase)
* żieda fil‑livelli ta’ bilirubina fid‑demm, prodott idderivat mit‑tkissir taċ‑ċelluli ħomor tad‑demm

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

* livelli għoljin ta’ phosphate fid‑demm (iperfosfatemija)
* livell baxx ta’ sodium fid‑demm (iponatremija)
* il‑ġilda jew l‑għajnejn isiru sensittivi ħafna għad‑dawl tax‑xemx jew forom oħra ta’ dawl (fototossiċità)
* rogħda
* livelli għoljin ta’ eosinofili fid‑demm (tip ta’ ċelluli bojod tad‑demm)

**Mhux magħrufa** (il‑frekwenza ma tistax tiġi stmata mid‑*data* disponibbli)

* Ħorriqija (urtikarja)

**Rappurtar tal‑effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit‑tabib, lill‑ispiżjar jew lill‑infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il‑fuljett. Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas‑sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l‑effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is‑sigurtà ta’ din il‑mediċina.

**5. Kif taħżen REZZAYO**

Żomm din il‑mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit‑tfal.

Tużax din il‑mediċina wara d‑data ta’ meta tiskadi li tidher fuq il‑kartuna u t‑tikketta tal‑kunjett wara EXP. Id‑data ta’ meta tiskadi tirreferi għall‑aħħar ġurnata ta’ dak ix‑xahar.

Taħżinx f’temperatura ’l fuq minn 25 °C.

Żomm il‑kunjett fil‑kartuna ta’ barra sabiex tilqa’ mid‑dawl.

Professjonist tal‑kura tas‑saħħa mħarreġ li jkun qara d‑direzzjonijiet kollha biss jista’ jipprepara din il‑mediċina għall‑użu. Ladarba REZZAYO jkun ġie ppreparat, normalment għandu jintuża immedjatament. Madankollu, is‑soluzzjoni għall‑infużjoni rikostitwita u dilwita tista’ tinħażen għal perjodu sa 24 siegħa fi friġġ.

Tarmix mediċini mal‑ilma tad‑dranaġġ jew mal‑iskart domestiku. Staqsi lill‑ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m’għadekx tuża. Dawn il‑miżuri jgħinu għall‑protezzjoni tal‑ambjent.

**6. Kontenut tal‑pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih REZZAYO**

* Is‑sustanza attiva hi rezafungin. Kull kunjett fih 200 mg rezafungin (bħala acetate).
* Is‑sustanzi mhux attivi l‑oħra huma mannitol, histidine, polysorbate 80, hydrochloric acid, sodium hydroxide (ara sezzjoni 2 “REZZAYO fih sodium”).

**Kif jidher REZZAYO u l‑kontenut tal‑pakkett**

REZZAYO huwa trab għall‑konċentrat għal soluzzjoni għall‑infużjoni (trab għall‑konċentrat) f’kunjett tal‑ħġieġ b’tapp tal‑lastku u siġill tal‑aluminju b’għatu flip‑off tal‑plastik. Dan huwa trab magħqud jew trab abjad għal isfar ċar.

Kull pakkett fih kunjett wieħed.

**Detentur tal‑Awtorizzazzjoni għat‑Tqegħid fis‑Suq**

Mundipharma GmbH,

De‑Saint‑Exupery‑Strasse 10,

Frankfurt Am Main,

60549

Il‑Ġermanja

Tel: +49 69506029‑000

Email: [info@mundipharma.de](mailto:info@mundipharma.de)

**Manifattur**

Fareva Mirabel

Route de Marsat Riom

Clermont‑Ferrand

63963

Franza

JEW

Mundipharma DC B.V.

Leusderend 16

Leusden

Utrecht

3832 RC

In‑Netherlands

**Dan il‑fuljett kien rivedut l‑aħħar f’**

**Sorsi oħra ta’ informazzjoni**

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

Dan il‑fuljett huwa disponibbli fil‑lingwi kollha tal‑UE/ŻEE fis‑sit elettroniku tal‑Aġenzija Ewropea għall‑Mediċini.

------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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

REZZAYO għandu jingħata bħala sustanza waħda permezz ta’ infużjoni ġol‑vini f’soluzzjoni għall‑injezzjoni ta’ sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %), soluzzjoni għall‑injezzjoni ta’ sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45 %), jew 5 % glucose.

**ISTRUZZJONIJIET GĦALL‑UŻU F’PAZJENTI ADULTI**

REZZAYO għandu jiġi rikostitwit u dilwit qabel l‑għoti.

Mil‑lat mikrobijoloġiku, is‑soluzzjoni rikostitwita u s‑soluzzjoni għall‑infużjoni dilwita għandhom jintużaw immedjatament. Jekk ma jintużawx immedjatament, il‑kundizzjonijiet tal‑ħażna waqt l‑użu u qabel l‑użu huma r‑responsabbiltà tal‑utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f’temperatura ta’ 2 sa 8 °C wara li jinfetaħ għall‑ewwel darba, sakemm ir‑rikostituzzjoni u d‑dilwizzjoni ma jkunux saru f’kundizzjonijiet asettiċi kkontrollati u vvalidati.

Permezz ta’ tekniki asettiċi, irrikostitwixxi kull kunjett b’9.5 mL ta’ ilma għall‑injezzjonijiet. Il‑konċentrazzjoni tal‑kunjett rikostitwit ser tkun ta’ 20 mg/mL. Tużax soluzzjoni għall‑injezzjoni ta’ sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) sterili biex tirrikostitwixxi l‑kunjett, uża biss ilma għall‑injezzjonijiet.

Biex timminimizza r‑ragħwa, tħawwadx bis‑saħħa. It‑trab abjad għal isfar ċar ser jinħall kompletament. Ħallat billi ddawwar bil‑galbu għal perjodu sa 5 minuti sakemm is‑soluzzjoni rikostitwita tkun soluzzjoni ċara, bla kulur għal safra ċara. Is‑soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi spezzjonata viżwalment għal frak jew bidla fil‑kulur. Jekk jinstabu irregolaritajiet, tużax il‑kunjett.

Il‑kunjett huwa għal użu ta’ darba waħda biss. Għalhekk, il‑konċentrat rikostitwit mhux użat għandu jintrema immedjatament.

Għad‑doża għolja tal‑bidu ta’ 400 mg, il‑pass tar‑rikostituzzjoni għandu jiġi ripetut għall‑kunjett addizzjonali ta’ REZZAYO (irreferi għat‑tabella tad‑dożaġġ).

Il‑volum totali infuż għandu jkun ta’ 250 mL, għalhekk, il‑volum tal‑borża (jew flixkun) għall‑infużjoni ġol‑vini għandu jiġi aġġustat skont dan, kif muri fit‑tabella tad‑dożaġġ. B’mod asettiku ttrasferixxi 10 mL minn kull kunjett rikostitwit f’borża (jew flixkun) għall‑infużjoni ġol‑vini li jkun fihom soluzzjoni għall‑injezzjoni ta’ sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %), soluzzjoni għall‑injezzjoni ta’ sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45 %), jew 5 % glucose. Il‑volum totali rikostitwit li għandu jiżdied mal‑borża jew flixkun għal infużjoni ġol‑vini qed jintwera fit‑tabella tad‑dożaġġ. Ħallat is‑soluzzjoni billi taqleb il‑borża (jew flixkun) għall‑infużjoni ġol‑vini ta’ taħt fuq bil‑galbu. Evita aġitazzjoni eċċessiva.

Wara d‑dilwizzjoni, is‑soluzzjoni għandha tintrema jekk jiġu identifikati xi frak jew bidla fil‑kulur.

**TABELLA TAD‑DOŻAĠĠ ‑ PREPARAZZJONI TAS‑SOLUZZJONI GĦALL‑INFUŻJONI FL‑ADULTI**

| **Doża (mg)** | **Numru ta’ kunjetti** | **Volum li għandu jitneħħa mill‑borża/flixkun għal infużjoni ġol‑vini ta’ 250 mL (mL)** | **Volum ta’ ilma għall‑injezzjonijiet li għandu jiżdied ma’ kull kunjett (mL)** | **Volum totali rikostitwit li għandu jiżdied mal‑borża/flixkun għal infużjoni ġol‑vini (mL)** | **Volum totali tal‑infużjoni (mL)** | **Konċentrazzjoni finali tas‑soluzzjoni għall‑infużjoni (mg/mL)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 400 | 2 | 20 | 9.5 | 20\* | 250 | 1.6 |
| 200 | 1 | 10 | 9.5 | 10 | 250 | 0.8 |

\* 10 mL minn kull wieħed miż‑żewġ kunjetti li jammontaw għal 20 mL.