

ANNESS 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

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 200 mg rezafungin (bħala acetate).

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

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

Trab magħqud jew trab abjad għal isfar ċar.

4. TAGHRIF 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-ghoti 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-kliwi

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għall-pazjenti b'indeboliment tal-kliwi (ara sezzjoni 5.2). Dan il-prodott mediċinali jista' jingħata mingħajr ma jitqies il-perjodu li fih issir l-emodijalizi (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-hin 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' rezafunġin giet evalwata biss f'numru limitat ta' pazjenti newtropeniċi (ara sezzjoni 5.1).

Reazzjonijiet anafilattiċi

Ġew irrappurtati każijiet ta' reazzjoni anafilattika bl-użu ta' rezafungin. Jekk isseħħ reazzjoni anafilattika, rezafungin għandu jitwaqqaf u għandu jingħata trattament xieraq.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

B'rezafungin seħħew reazzjonijiet temporanji relatati mal-infużjoni, ikkaratterizzati minn fwawar, sensazzjoni ta' shana, 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 minhabba reazzjoni, jista' jiġi kkunsidrat li l-infużjoni terġa' tinbeda b'rata aktar bil-mod wara li jkunu għaddew is-sintomi.

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.

Fototossicità

Rezafungin jista' jikkawża riskju akbar ta' fototossicità. 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 hieles 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-htieġa 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-htieġa 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-htieġa ta' aġġustamenti fid-doża ta' rezafungin hija meqjusa improbabbli meta rezafungin jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħra.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

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 jgħorġu tqal li mhuwiex jużaw kontraċettivi sakemm il-benefiċċju ma jkunx akbar mir-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigh

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

Ir-riskju għat-tarbija li qed tiġi mreddgħa ma jistax jiġi eskluż.

Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-terapija b'rezafungin, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

M'hemmx 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 reversibbli fil-firien irġiel (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

REZZAYO m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

B'rezafungin sehhew reazzjonijiet temporanji relatati mal-infużjoni, ikkaratterizzati minn fwawar, sensazzjoni ta' shana, 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 ($\geq 1/10$), 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 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 hafna ≥ 1/10	Komuni ≥ 1/100 sa < 1/10	Mhux komuni ≥ 1/1 000 sa < 1/100	Mhux maghrufa
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Anemija			
Disturbi fis-sistema immunitarja				Reazzjoni anafilattika*
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Ipokalemija	Ipomanjeżemija, ipofosfatemija	Iperfosfatemija, iponatremija	
Disturbi vaskulari		Pressjoni baxxa		
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali		Tharhir		
Disturbi gastrointestinali	Dijarea	Rimettar, dardir, uġiġ addominali, stitikezza		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		Eritema, raxx	Fototossicità	Urtikarja
Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi			Rogħda	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Deni			
Investigazzjonijiet		Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demem, żieda fl-enzimi tal-fwied, żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fil-bilirubina fid-demem	Żieda fl-ghadd ta' eosinofili	
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura		Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni		

*Ara sezzjoni 4.4

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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali** mniżżla f' [Appendiċi V](#).

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 hafna 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 fungicida rapida u dipendenti mill-konċentrazzjoni fl-ispeċi *Candida* (spp.).

Attività *in vitro*

Il-valuri tal-MIC₉₀ ta' rezafungin (miksba permezz ta' metodoloġija EUCAST modifikata) generalment 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-Suxxettibilità 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

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' Fazi 3 kien multiċentriku, prospettiv, randomised u double-blind. Pazjenti b'artrite settika f'gog prostetiku, osteomijelite, endokardite jew mijokardite, meningite, endoftalmite, korjoretinite jew kwalunkwe infezzjoni tas-sistema nervuża ċentrali, kandidjażi mifruxa kronika u kandidjażi tal-apparat urinarju sekondarja għal ostruzzjoni jew strumentazzjoni kirurgika kienu esklużi mill-istudju. L-individwi kienu randomised fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu rezafunġin bħala doża għolja tal-bidu ta' 400 mg fil-Jum 1, segwita minn 200 mg fil-Jum 8 u darba fil-gimgha wara dan, għal total ta' gimghatejn sa 4 gimghat jew caspofunġin bħala doża għolja tal-bidu waħda ta' 70 mg għol-vini fil-Jum 1 segwita minn caspofunġin 50 mg għol-vini darba kuljum għal trattament totali ta' 14-il jum sa 28 jum.

Għall-gruppi ta' trattament b'rezafunġin u caspofunġin, 77.0 % u 74.2 % tal-pazjenti, rispettivament, kellhom dijanjosi finali ta' kandidemija biss. Hafna minnhom kellhom punteġġ APACHE II modifikat ta' < 20, li jirrappreżenta 84.4 % u 81.5 % tal-individwi fuq rezafunġin u caspofunġin, rispettivament. Għall-gruppi ta' trattament b'rezafunġin u caspofunġin, 88.5 % u 91.1 % tal-pazjenti, rispettivament, kellhom ANC ta' $\geq 500/\text{mm}^3$ 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 radjoloġiku (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 (rezafunġin-caspofunġin) 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 rċewu $\geq$ doża waħda tal-prodott mediċinali investigattiv.

Tabella 2. Sommarju tar-riżultati mill-istudju ta' fazi 3 ReSTORE (sett ta' analiżi mITT)

	Rezafunġin (R) (N = 115) n (%)	Caspofunġin (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 (caspofunġin imnaqqas minn rezafunġin) huma kkalkulati bl-użu tal-metodoloġija mhux aġġustata ta' Miettinen u Nurminen hlief għall-fejqan globali fil-jum 14 li huwa kkalkulat b'aġġustament għaž-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-iskrinjng) bl-użu ta' metodoloġija ta' Miettinen u Nurminen. Il-piżijiet Cochran-Mantel-Haenszel jintużaw għall-piżijiet tal-istratun. [2] L-intervall ta' kunfidenza (CI, confidence interval) ta' 95 % fuq żewġ naħat għad-differenza osservata fir-rati ta' mewt, grupp ta' trattament b'caspofunġin imnaqqas minn rezafunġin, 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 Taghrif farmakokinetiku

Karatteristiċi farmakokinetiċi ġenerali

Il-farmakokinetika ta' rezafungin giet 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 (^{14}C) (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 doži singoli ta' rezafungin (infużjoni ġol-vini fuq medda ta' siegħa; 50, 100, 200, u 400 mg), it-tnehhija 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 tnehhija fl-awrina bħala rezafungin mhux mibdul kienet ta' < 1 % fil-livelli tad-doża kollha, li tindika kontribut żgħir tat-tnehhija mill-kliewi fl-eskrezzjoni ta' rezafungin.

Fi prova klinika b'doża waħda, rezafungin radjutikkettat (^{14}C) (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' doži ta' 50 sa 1 400 mg. Iż-żmien biex tintlaħaq il-konċentrazzjoni massima fil-plażma (T_{max}) kien osservat fl-aħħar tal-infużjoni, kif mistenni, għad-doži 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 innaqqas 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' zieda fil-grad ta' indeboliment tal-fwied. Indeboliment tal-fwied ma kellux effett klinikament sinifikanti fuq il-PK ta' rezafungin.

Indeboliment tal-kliewi

Analizi 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

Analizi 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

Analizi 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 (indici 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

Analizi 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 Taghrif 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 ġenotossicità 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'doża 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'doża 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'doża 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' reversibilità ta' 4 ġimgħat.

B'kuntrast, ma kien hemm l-ebda effett fit-testikoli, fl-epididimi jew fl-ispermatogenezi b'doża ta' 45 mg/kg (madwar 4.7 darbiet id-doża klinika abbażi tat-tqabbil tal-AUC) fil-firien li ngħataw doża 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 tossicità 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'koncentrazzjonijiet fil-ħalib 22-26 % ta' dawk misjuba fil-plażma tal-omm).

Bl-ġhoti ta' darba kull 3 ijiem ġiet osservata roġħda intenzjonali riversibbli (iddefinita bħala roġħda li tkun aktar evidenti meta jsiru movimenti) fi studju wieħed fuq ix-xadini li dam 3 xhur u kellha inċidenza oġġla b'doża ta' ≥ 30 mg/kg. Il-livell bla effett osservat (NOEL, no observed effect level) għal roġħda intenzjonali huwa kkunsidrat bħala 10 mg/kg f'dan l-istudju (madwar 2.5 darbiet id-doża klinika abbażi tat-tqabbil tal-AUC). Roġħda 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. TAGHRIF 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 jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

4 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 (immedjatement 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 immedjatement. Jekk ma jintużawx immedjatement, 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 aseptiċi 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-kundizzjonijiet 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 sigill tal-aluminju b'ġhatu flip-off tal-plastik.

Daqs tal-pakkett: kunjett wiehed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

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-ġhoti.

Mil-lat mikrobijologiku, is-soluzzjoni rikostitwita u s-soluzzjoni għall-infużjoni dilwita għandhom jintużaw immedjatement. Jekk ma jintużawx immedjatement, 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 aseptiċi kkontrollati u vvalidati.

Permezz ta' tekniki aseptiċi, 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, thawwadx bis-saħħa. It-trab abjad għal isfar ċar ser jinhall kompletament. Hallat 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 immedjatement.

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 flixxun) 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 flixxun) 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 flixxun għall-infużjoni ġol-vini qed jintwera fit-tabella tad-dożaġġ. Hallat is-soluzzjoni billi taqleb il-borża (jew flixxun) 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 GHALL-INFUŻJONI FL-ADULTI

Doża (mg)	Numru ta' kunjetti	Volum li għandu jitneħħa mill-borża/fli xkun tal-infużjoni għal ġol-vini ta' 250 mL (mL)	Volum ta' ilma għall-injezzjoni li għandu jkoll kunjetti (mL)	Volum totali rikostitwit li għandu jkoll kunjetti mal-borża/fli xkun 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-igijiet lokali.

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

Mundipharma GmbH,
De-Saint-Exupery-Strasse 10,
Frankfurt Am Main,
60549
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID 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' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ 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-hruġ 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 OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

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

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 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 ipprezentat 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 minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu għal ġol-vini.

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

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

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

Mundipharma GmbH,
De-Saint-Exupery-Strasse 10,
Frankfurt Am Main,
60549
Il-Ġermanja

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

EU/1/23/1775/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

REZZAYO 200 mg trab għall-konċentrat
rezafungin
Użu IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

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. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: 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-ispizjar tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu REZZAYO u għalxiex 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 għalxiex jintuża

X'inhu REZZAYO

REZZAYO fih is-sustanza attiva rezafungin, li hija sustanza kontra l-fungi. Rezafungin jagħmel parti minn grupp ta' mediċini msejha echinocandins.

Għalxiex 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 msejha *Candida*.

Kif jahdem REZZAYO

Din il-mediċina timblokka l-azzjoni ta' enzima (tip ta' proteina) li hija mehtieġa miċ-ċelluli fungali biex jagħmlu molekula li ssahħaħ il-ħitan taċ-ċelluli tagħhom. Dan jagħmel iċ-ċelluli fungali fragli 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 allergiku għal rezafungin, echinocandins oħra (bħal caspofungin, anidulafungin), jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawżonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata REZZAYO.

Rezzayo jista' jikkawża reazzjoni allergika severa għal għarrieda (reazzjoni anafilattika) b'diffikultà biex tiehu n-nifs, nefha, sturdament, qalb tħabbat tgħaġġel, għaraq u telf tal-koxjenza. It-tabib tiegħek ser josservak mill-qrib waqt li tkun qed tingħata Rezzayo.

Jekk ikollok reazzjoni allergika serja, it-tabib tiegħek ser iwaqqaf it-trattament tiegħek b'mod permanenti.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

REZZAYO jista' jikkawża reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, li jistgħu jinkludu ħmura tal-ġilda (fwawar), sensazzjoni ta' shana, dardir (thossok ser tirremetti) u tagħfis fis-sider. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jimmonitorja waqt l-infużjoni għal sinjali ta' reazzjoni relatata mal-infużjoni. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jnaqqas ir-rata tal-infużjoni tiegħek (dripp) jekk issehh reazzjoni relatata mal-infużjoni.

Effetti fuq il-fwied

It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jimmonitorja aktar mill-qrib għall-funzjoni tal-fwied jekk tiżviluppa problemi fil-fwied matul it-trattament tiegħek.

Sensittività għad-dawl

REZZAYO jista' jżid ir-riskju tiegħek ta' fototossicità (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-medicina, għandek tevita li toqgħod barra fix-xemx jew li tuża dawl 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 tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

Tqala, treddigh u fertilità

M'għandekx tuża din il-medicina 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 tiehu din il-medicina. 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 iredgħu mhux magħruf.

Sewqan u thaddim ta' magni

Huwa improbabli li din il-medicina jkollha effett fuq is-sewqan jew it-thaddim ta' magni.

REZZAYO fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment hielsa mis-sodium'.

3. Kif jingħata REZZAYO

Din il-medicina 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' medicina li tkun oghla 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 jieh mill-inqas siegħa. It-tabib tiegħek ser jiddetermina kemm ser ikun twil il-hin tal-infużjoni u jista' jzidu għal perjodu sa 3 sigħat biex jevita reazzjonijiet relatati mal-infużjoni.

It-tabib tiegħek ser jiddetermina għal kemm żmien jehtieg li tirċievi t-trattament abbażi tar-rispons tiegħek għall-medicina 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-demmi tiegħek.

Jekk is-sintomi ta' kandidjażi invażiva jerġgħu jibdwu, għid lit-tabib tiegħek jew lil professjonist tal-kura tas-saħħa iehor immedjatament.

Jekk ingħatajt REZZAYO aktar milli suppost

M'għandekx tirċievi din il-medicina aktar minn darba fil-gimgha. Jekk inti mhasseb li stajt ingħatajt wisq REZZAYO, għid lit-tabib tiegħek jew lil professjonist tal-kura tas-saħħa iehor immedjatament.

Jekk tinsa tiehu doża ta' REZZAYO

Peress li inti ser tingħata din il-medicina taht superviżjoni medika mill-qrib, huwa improbabbli li tinqabeż doża. Madankollu, jekk taqbeż appuntament biex tirċievi din il-medicina, ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew lil professjonist tal-kura tas-saħħa iehor 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-medicina. M'għandux ikollok effetti sekondarji wara dan.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Effetti sekondarji serji - għid lit-tabib tiegħek jew lil professjonist tal-kura tas-saħħa iehor immedjatament jekk ikollok xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

- ħmura tal-ġilda, sensazzjoni ta' shana, dardir (thossok 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 (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
- tħarhir
- rimettar
- thossok ser tirremetti (dardir)
- uġiġh 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 (inkluzi 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 wahda 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 (fototossicità)
- roġħda
- livelli għoljin ta' eosinofili fid-demm (tip ta' ċelluli bojod tad-demm)

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

- reazzjoni allergika severa għal għarrieda (reazzjoni anafilattika)
- Ħorriqija (urtikarja)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħżen REZZAYO

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 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 mħarreg li jkun qara d-direzzjonijiet kollha biss jista' jipprepara din il-medicina 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 medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini 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 sigill 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-Tqeghid fis-Suq

Mundipharma GmbH,
De-Saint-Exupery-Strasse 10,
Frankfurt Am Main,
60549
Il-Ġermanja
Tel: +49 69506029-000
Email: 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-ahħar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

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

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

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 mikrobijologiku, is-soluzzjoni rikostitwita u s-soluzzjoni għall-infużjoni dilwita għandhom jintużaw immedjatement. Jekk ma jintużawx immedjatement, 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 aseptiċi kkontrollati u vvalidati.

Permezz ta' tekniki aseptiċi, irrikostitwixxi kull kunjett b'9.5 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet. Il-koncentrazzjoni 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, thawwadx bis-saħħa. It-trab abjad għal isfar ċar ser jinħall kompletament. Hallat billi ddawwar bil-galbu għal perjodu ta 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 flixxun) għall-infużjoni għol-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 flixxun) għall-infużjoni għol-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 flixxun għal infużjoni għol-vini qed jintwera fit-tabella tad-dożaġġ. Hallat is-soluzzjoni billi taqleb il-borża (jew flixxun) għall-infużjoni għol-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-DOŽAĠĠ - PREPARAZZJONI TAS-SOLUZZJONI GHALL-INFUŻJONI FL-ADULTI

Doża (mg)	Numru ta' kunjetti	Volum li għandu jitneħħa mill-borża/flixxun għal infużjoni għol-vini ta' 250 mL (mL)	Volum ta' ilma għall-injezzjoni li għandu jiżdied ma' kull kunjett (mL)	Volum totali rikostitwit li għandu jiżdied mal-borża/flixxun għal infużjoni għol-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.

ANNESS IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal rezafungin, il-konklużjonijiet xjentifiċi tal-PRAC huma kif ġej:

B'konsiderazzjoni tad-*data* disponibbli dwar reazzjoni anafilattika minn rapporti spontanji inkluż relazzjoni temporali mill-qrib u de-challenge pożittiva, u b'konsiderazzjoni ta' mekkaniżmu ta' azzjoni plawżibbli, il-PRAC jikkunsidra li relazzjoni kawżali bejn rezafungin u reazzjoni anafilattika hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC għalhekk ikkonkluda li l-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti li fihom rezafungin għandha tiġi emendata skont dan.

Wara li reġa' eżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet globali u mar-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal rezafungin is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom rezafungin mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq għandhom ikunu varjati.