

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

REZZAYO 200 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 200 mg резафунгин (rezafungin) (като ацетат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

Бяла до бледожълта компактна маса или прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

REZZAYO е показан за лечение на инвазивна кандидоза при възрастни.

Трябва да се обърне внимание на официалните препоръки относно подходящата употреба на противогъбични средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с REZZAYO трябва да се започне от лекар с опит в лечението на инвазивни гъбични инфекции.

Дозировка

Единична натоварваща доза 400 mg в ден 1, последвана от 200 mg в ден 8 и веднъж седмично след това.

Продължителността на лечението трябва да се базира на клиничния и микробиологичния отговор на пациента. По принцип противогъбичното лечение трябва да продължи най-малко 14 дни след последната положителна култура. По време на клинични изпитвания пациенти са лекувани с резафунгин за период до 28 дни. Информацията за безопасността на лечението с резафунгин за повече от 4 седмици е ограничена.

Ако е пропусната планирана доза (неприложена в назначения ден), пропуснатата доза трябва да бъде приложена възможно най-скоро.

- Ако пропуснатата доза е приложена в рамките на 3 дни след назначения ден, следващата седмична доза може да бъде приложена по график.
- Ако пропуснатата доза е приложена повече от 3 дни след назначения ден, графикът на дозиране трябва да се преразгледа, за да се гарантира интервал от най-малко 4 дни преди следващата доза.

- Ако приложението бъде възобновено след най-малко 2 седмици след пропуснатата доза, прилагането трябва да се започне отново с 400 mg натоварваща доза.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст на 65 години и повече (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане. Този лекарствен продукт може да се прилага независимо от времето на извършване на хемодиализа (вж. точка 5.2).

Други популации

Не е необходима корекция на дозата въз основа на теглото на пациента (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на REZZAYO при деца на възраст под 18 години все още не са установени.

Липсват данни.

Начин на приложение

Само за интравенозно приложение.

След реконституиране и разреждане (вж. точка 6.6) разтворът трябва да се приложи чрез бавна интравенозна инфузия за период от приблизително 1 час, като времето на инфузията може да бъде увеличено до 180 минути с цел овладяване на развиващи се симптоми на реакция, свързана с инфузията (вж. точка 4.4).

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Свръхчувствителност към други лекарствени продукти от класа на ехинокандините.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефикасността на резафунгин е оценена само при ограничен брой неутропенични пациенти (вж. точка 5.1).

Чернодробни ефекти

В клинични изпитвания са наблюдавани повишения на чернодробните ензими при някои пациенти, лекувани с резафунгин. При някои пациенти със сериозни подлежащи заболявания, които получават множество съпътстващи лекарства заедно с резафунгин, възниква клинично значима чернодробна дисфункция; причинно-следствена връзка с резафунгин не е установена. Пациентите, при които чернодробните ензими започнат да се повишават по време на терапия с резафунгин, трябва да се наблюдават и съотношението полза/риск от продължаването на терапия с резафунгин трябва отново да се оцени.

Реакции, свързани с инфузията

При резафунгин възникват преходни реакции, свързани с инфузията, които се характеризират със зачервяване, усещане за топлина, гадене и стягане в гърдите.

В клинични изпитвания реакциите, свързани с инфузията, отзвучават в рамките на няколко минути без прекъсване или прекратяване на инфузията. Пациентите трябва да се наблюдават по време на инфузията. Ако инфузията бъде спряна поради реакция, може да се обмисли повторно започване на инфузията с по-бавна скорост след отзвучаване на симптомите.

Фототоксичност

Резафунгин може да предизвика риск от фототоксичност. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да избягват излагане на слънце и на други източници на UV лъчение без подходяща защита по време на лечението и за 7 дни след последното приложение на резафунгин.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Потенциалът за лекарствени взаимодействия на резафунгин с множество тестови субстрати на цитохром P450 ензими и/или транспортерни протеини е оценен клинично. Счита се, че необходимостта от корекции на дозата е малко вероятна при лекарствени продукти, които са субстрати за CYP2C8, CYP3A4, CYP1A2 и CYP2B6 ензими и P-gp, BCRP, OATP, OCT1, OCT2, MATE1 и MATE2 транспортерни протеини, когато се прилагат с резафунгин.

Потенциалът за лекарствени взаимодействия на резафунгин с множество едновременно прилагани лекарствени продукти също е оценен клинично. Счита се, че необходимостта от корекции на дозата е малко вероятна при приложение на такролимус, циклоспорин, ибрутиниб, микофенолат мофетил и венетоклакс, когато се прилагат с резафунгин.

In vitro резафунгин е метаболитно стабилен и е установено, че не е субстрат на BCRP, P-gp, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCTN1 и OCTN2 транспортерни протеини. Затова, нуждата от корекция на дозата резафунгин се счита за малко вероятна, когато резафунгин се прилага едновременно с други лекарствени продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на резафунгин при бременни жени.

Проучванията при животни не показват репродуктивна токсичност или токсичност за развитието (вж. точка 5.3). Установено е, че резафунгин преминава плацентарната бариера в проучвания при животни. Потенциалният риск за хората не е известен.

Не се препоръчва употреба на резафунгин по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция, освен ако ползата за майката превишава риска за плода.

Кърмене

Липсват данни от употребата на резафунгин при кърмещи жени. Не е известно дали резафунгин или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Наблюдавано е екскретиране на резафунгин в млякото при плъхове (вж. точка 5.3).

Не може да се изключи риск за кърмачето.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с резафунгин, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за майката.

Фертилитет

Липсват данни при хората за ефекта на резафунгин върху фертилитета. Резафунгин не оказва ефект върху фертилитета при женски плъхове или репродуктивните способности при мъжки плъхове въпреки обратимите ефекти върху тестисите при мъжки плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

REZZAYO не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила за безопасност

Въз основа на опита от клинични изпитвания най-често съобщаваните нежелани реакции при резафунгин са хипокалиемия, пирексия и диария (много чести нежелани реакции).

При употребата на резафунгин възникват преходни реакции, свързани с инфузията, които се характеризират със зачервяване, усещане за топлина, гадене и стягане в гърдите (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблицата по-долу включва нежелани реакции, съобщени от 151 участници, получаващи резафунгин 400/200 mg, представени по системо-органен клас (СОК) и предпочитани термини по MedDRA, и честота, съответстваща на много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1. Таблица на нежеланите реакции

Системо-органен клас	Много чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия		
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия	Хипомагниемия, хипофосфатемия	Хиперфосфатемия, хипонатриемия	
Съдови нарушения		Хипотония		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Хрипове		
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Повръщане, гадене, коремна болка, запек		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Еритема, обрив	Фототоксичност	Уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Тремор	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия			
Изследвания		Повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишени чернодробни ензими, повишена аланин аминотрансфераза , повишена аспартат аминотрансфераза , повишен билирубин в кръвта	Повишен брой на еозинофилите	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Реакции, свързани с инфузията		

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция **чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

В случай на предозиране се препоръчват поддържащи грижи и симптоматично лечение с поддържане на хемостазата и жизнените функции.

В клинично изпитване фаза 1 са прилагани единични дози по 600 mg и 1 400 mg без съобщавана ограничаваща дозата токсичност. Прилагани са дози резафунгин 400 mg веднъж седмично за период до 4 седмици в клинично изпитване фаза 2 без съобщавана ограничаваща дозата токсичност.

Резафунгин се свързва във висока степен с протеините и не се очаква да може да се отстранява чрез диализа (вж. точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антимикотици за системна употреба, други антимикотици за системна употреба, АТС код: J02AX08

Механизъм на действие

Резафунгин селективно инхибира гъбичната 1,3-β-D-глюкан синтаза. Това води до инхибиране на образуването на 1,3-β-D-глюкан, основен компонент на гъбичната клетъчна стена, който не присъства в клетките при бозайници. Инхибирането на синтеза на 1,3-β-D-глюкан води до бърза и зависима от дозата фунгицидна активност при видовете *Candida* (spp.).

Активност *in vitro*

Стойностите на MIC₉₀ на резафунгин (получени с използване на модифицирана методология на EUCAST) са като цяло ≤ 0,016 mg/l при не-*parapsilosis Candida* spp. (*Candida parapsilosis* MIC₉₀ = 2 mg/l).

При тестване спрямо колекция от клинични изолати на *Candida* spp., обогатена за резистентни на ехинокандин и/или резистентни на азолови производни щамове, активността на резафунгин е сходна с тази на анидулафунгин

Резистентност

Намалената чувствителност към ехинокандини, включително към резафунгин, произтича от мутации в гените, кодиращи каталитичните подединици *FKS* (*FKS1* при повечето *Candida* spp.; *FKS1* и *FKS2* за *C. glabrata*) на глюкан синтазата.

Критерии за интерпретиране на изпитването за антимикробна чувствителност

Установени са критерии за интерпретиране на изпитването за антимикробна чувствителност за MIC (минимална инхибираща концентрация) от Европейският комитет за изпитване на антимикробна чувствителност (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) за резафунгин, които са изброени тук:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

За определяне на MIC е използвана методологията на EUCAST с микроразреждане на антибиотици в бульон за изпитване на чувствителността на *Candida* spp. към резафунгин, както и за получаване на съответните гранични стойности за интерпретиране.

Клинична ефикасност

Кандидемия и инвазивна кандидоза при възрастни пациенти

Ефикасността на резафунгин при лечение на пациенти с кандидемия и/или инвазивна кандидоза (К/ИК) е оценена в едно проучване фаза 3.

Проучването фаза 3 е многоцентрово, проспективно, рандомизирано и двойносляпо. Пациентите със септичен артрит в протезна става, остеомиелит, ендокардит или миокардит, менингит, ендокталмит, хориоретинит или инфекция на централната нервна система, хронична дисеминирана кандидоза и кандидоза на пикочните пътища вследствие на обструкция или хирургична интервенция са изключени от проучването. Участниците са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават резафунгин като 400 mg натоварваща доза в ден 1, последвана от 200 mg в ден 8, и веднъж седмично след това за общо 2 до 4 седмици или каспофунгин като единична натоварваща интравенозна доза 70 mg в ден 1, последвана от каспофунгин 50 mg интравенозно веднъж дневно за общо лечение от 14 дни до 28 дни.

В групите на резафунгин и каспофунгин съответно 70,0 % и 68,7 % от пациентите са с диагноза само кандидемия. Повечето от тях имат модифициран скор по APACHE II < 20, което представлява съответно 84,0 % и 81,8 % от участниците на резафунгин и каспофунгин. В групите на лечение с резафунгин и каспофунгин съответно 88,0 % и 93,9 % от пациентите са с $ANC \geq 500/mm^3$ на изходно ниво.

Първичният резултат за ефикасност е глобален отговор (потвърден от Независим комитет за преглед [Data Review Committee, DRC]) в ден 14. Глобалният отговор е определен от клиничния отговор, микологичния отговор и рентгенографския отговор (за участниците, отговарящи на критериите, с ИК). Иавод за не по-малка ефикасност (неинфериорност) се прави, ако долната граница на 95 % доверителен интервал (CI) за разликата в процента на излекуване в ден 14 (резафунгин каспофунгин) е $> -20\%$. Вторичните резултати за ефикасност включват смърт поради всякакви причини в ден 30 [ден 30 ACM] и глобален отговор в ден 5. Резултатите за тези крайни точки са показани в таблица 2 за mITT анализирания група, дефинирана като всички участници с документирана инфекция, причинена от *Candida*, въз основа на оценката от централна лаборатория на кръвна култура или култура от обичайно стерилно място, получена ≤ 4 дни (96 часа) преди рандомизиране, и които са получили ≥ 1 доза от изпитвания лекарствен продукт.

Таблица 2. Резюме на резултатите от проучването фаза 3 ReSTORE (mITT анализирания група)

	Резафунгин (R) (N = 93) n (%)	Каспофунгин (C) (N = 94) n (%)	Разлика (R-C) (95 % CI) [1]
Глобален отговор (излекуване) [1]			
Ден 5	52 (55,9)	49 (52,1)	3,8 (-10,5; 17,9)
Ден 14	55 (59,1)	57 (60,6)	-1,1 (-14,9; 12,7)

	Резафунгин (R) (N = 93) n (%)	Каспофунгин (C) (N = 94) n (%)	Разлика (R-C) (95 % CI) [1]
АСМ в ден 30 (при починали) [2, 3]	22 (23,7)	20 (21,3)	2,4 (-9,7; 14,4)
[1] Двустранните 95 % доверителни интервали (CI) за наблюдаваните разлики в процентите на излекуване (резафунгин минус каспофунгин) са изчислени чрез коригиране за двете рандомизирани страти (диагноза [само кандидемия; инвазивна кандидоза] и скор по APACHE II/ANC [скор по APACHE II ≥ 20 ИЛИ ANC < 500 клетки/mm³; скор по APACHE II < 20 И ANC ≥ 500 клетки/mm³] при скрининга) с използване на методологията на Miettinen и Nurminen. Теглата при Cochran-Mantel-Haenszel теста са използвани за тегла на стратите. [2] Двустранният 95 % доверителен интервал (CI) за наблюдаваната разлика в процента на смъртните случаи, терапевтичната група на резафунгин минус каспофунгин, е изчислен с използване на некоригирана методология на Miettinen и Nurminen. [3] Участници, починали във или преди ден 30, или с неизвестен статус по отношение на преживяемостта.			

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с REZZAYO в една или повече подгрупи на педиатричната популация за лечение на инвазивна кандидоза (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Общи фармакокинетични характеристики

Фармакокинетиката на резафунгин е охарактеризирана при здрави участници, специални популации и пациенти. Резафунгин е с дълъг полуживот, което позволява прилагане веднъж седмично. Стационарно състояние се постига с първата натоварваща доза (два пъти седмичната поддържаща доза).

Разпределение

Резафунгин се разпределя бързо с обем на разпределение приблизително равен на съдържанието на вода в организма (~ 40 l). Свързването на резафунгин с протеини е във висока степен при хората (> 97 %).

Биотрансформация

In vitro резафунгин е стабилен в рамките на видовете след инкубиране с чернодробни и чревни микростоми и с хепатоцити.

В клинично изпитване с единична доза, радиоизотопно маркиран (¹⁴C) резафунгин (приблизително 400 mg/200 μ Ci радиоактивност) се прилага на здрави доброволци. Основната циркулираща молекула е основното съединение, резафунгин; плазмената AUC на резафунгин представлява ~ 77 % от AUC на общия радиоуглерод, като отделните метаболити представляват по-малко от 10 % всеки.

Елиминиране

След единични дози (интравенозна инфузия в продължение на 1 час; 50, 100, 200 и 400 mg) средният общ телесен клирънс на резафунгин е нисък (приблизително 0,2 l/h) в рамките на дозовите нива със среден терминален полуживот от 127 до 146 часа. Фракцията на дозата,

екскретирана в урината като непроменен резафунгин, е < 1 % при всички дозови нива, което сочи малък принос на бъбречния клирънс в екскретирането на резафунгин.

В клинично изпитване с единична доза радиоизотопно маркиран (^{14}C) резафунгин (приблизително 400 mg/200 μCi радиоактивност) се прилага на здрави доброволци. Изчисленото общо възстановяване на радиоактивността е 88,3 % в ден 60 въз основа на интерполирани данни (от визити на връщане в клиничното звено в ден 29 и ден 60). Приблизително 74 % от възстановената радиоактивна доза е във фецеса (предимно като непроменен резафунгин) и 26 % в урината (главно като метаболити), което сочи, че елиминирането на резафунгин е предимно чрез екскреция с фецеса като непроменен резафунгин.

Линейност

След интравенозна инфузия на единична доза фармакокинетиката на резафунгин е линейна в дозовия диапазон от 50 до 1 400 mg. Времето за достигане на максималната плазмена концентрация (T_{max}) е наблюдавано в края на инфузията, както се очаква, за всички дози и AUC се повишава пропорционално на дозата.

Специални популации

Чернодробно увреждане

ФК на резафунгин е изследвана при участници с умерена (Child-Pugh B, n = 8) и тежка (Child-Pugh C, n = 8) степен на чернодробно увреждане. Средната експозиция на резафунгин е намалена с приблизително 30 % при участниците с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане в сравнение със съответстващи участници с нормална чернодробна функция. ФК на резафунгин е сходна при участници с умерена и тежка степен на чернодробно увреждане и експозицията на резафунгин не се променя с повишаване на степента на чернодробно увреждане. Чернодробното увреждане няма клинично значим ефект върху ФК на резафунгин.

Бъбречно увреждане

Популационен ФК анализ, включително данни от проучвания фаза 1, фаза 2 и фаза 3, показват, че креатининовият клирънс не е значима ковариата във ФК на резафунгин.

Старческа възраст

Популационен ФК анализ, включително данни от проучвания фаза 1, фаза 2 и фаза 3, показват, че възрастта не е значима ковариата във ФК на резафунгин.

Тегло

Популационен ФК анализ, включително данни от проучвания фаза 1, фаза 2 и фаза 3, показват, че площта на телесната повърхност не е значима ковариата във ФК на резафунгин.

Симулирането на експозиция при пациенти с клинично затлъстяване (индекс на телесна маса (BMI) ≥ 30) показва, че експозицията е намалена при тези участници, като намалението не се счита за клинично значимо.

Пол/етническа принадлежност

Популационен ФК анализ, включително данни от проучвания фаза 1, фаза 2 и фаза 3, показват, че полът и етническата принадлежност не са значими ковариати във ФК на резафунгин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Резафунгин индуцира остър отговор с освобождаване на хистамин при плъхове, но не и при маймуни.

Резафунгин е отрицателен за генотоксичност при *in vitro* проучвания с бактериални клетки и клетки от бозайници, както и при микронуклеарен тест при плъхове.

По време на проучвания за репродуктивна токсичност резафунгин не повлиява чифтосването или фертилитета при мъжки и женски плъхове след интравенозно (кратък болус) приложение веднъж на всеки 3 дни при дози до 45 mg/kg (6 пъти над клиничната експозиция, въз основа на AUC, определена в отделно проучване при плъхове). По време на проучване на мъжкия фертилитет е забелязан понижен мотилитет на спермата при доза ≥ 30 mg/kg и при повечето мъжки при 45 mg/kg е демонстрирана лека/умерена хипоспермия и не е установена подвижна сперма. При дози резафунгин ≥ 30 mg/kg има увеличена честота на сперма с аномална морфология, както и лека до умерена дегенерация на семенните канали.

В 3-месечно токсикологично проучване при плъхове резафунгин е прилаган интравенозно (кратък болус) веднъж на всеки 3 дни. При мъжките при доза 45 mg/kg е налице минимална дегенерация/атрофия на тубулите в тестисите и наличие на клетъчни остатъци в епидидиума в края на 3-я месец. Честотата на тази находка намалява към края на 4-седмичния период на обратимост.

За разлика от това, не са наблюдавани ефекти върху тестисите, епидидиума или сперматогенезата при доза 45 mg/kg (около 4,7 пъти над клиничната доза въз основа на сравнения на AUC) при плъхове при интравенозно приложение (кратък болус) веднъж седмично за 6 месеца или след 6-месечен период на възстановяване.

Концентрацията на сперматозоидите, скоростта на производство, морфологията и подвижността не се повлияват при възрастни маймуни, на които се прилага веднъж седмично резафунгин до 30 mg/kg (около 6 пъти над клиничната доза въз основа на сравнения на AUC) за 11 или 22 седмици или след 52-седмичния период на възстановяване.

Не са наблюдавани репродуктивна токсичност или токсичност за развитието при резафунгин след интравенозно приложение при бременни плъхове и зайци при $\geq 3,0$ пъти прогнозната плазмена концентрация (AUC) в стационарно състояние при хората.

В проучване на пре- и постнаталното развитие при плъхове, на които са приложени дози до 45 mg/kg резафунгин интравенозно, няма нежелани реакции върху растежа на поколенията, съзряването или показателите за невроповеденческата или възпроизводителната функция. Резафунгин е измерим при ниски концентрации в плазмата на фетуса при животни, на които е прилаган (с концентрации в плазмата на фетуса 2,0-3,6 % от тези, установени в майчината плазма), и се екскретира в млякото (с концентрации в млякото 22-26 % от установените в плазмата на майката).

Обратими интенционни тремори (определени като тремор, който е по-изразен при започване на движения) са наблюдавани в едно 3-месечно проучване при маймуни с приложение веднъж на всеки 3 дни, като честота е по-висока при ≥ 30 mg/kg. Нивото без наблюдаван ефект (NOEL) за интенционни тремори се счита за 10 mg/kg в това проучване (около 2,5 пъти над клиничната доза въз основа на сравнения на AUC). Интенционни тремори не са наблюдавани в 6-месечното проучване при маймуни, в което животните са получавали веднъж седмично доза до 30 mg/kg (около 5,8 пъти клиничната доза въз основа на сравнение на AUC) или във всички проучвания при плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Хистидин
Полисорбат 80
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)
Натриев хидроксид (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години

Стабилност на реконституирания разтвор във флакона и разрежения инфузионен разтвор

Химичната и физична стабилност по време на употреба, когато е реконституиран с вода за инжекции е демонстрирана за период до 24 часа при 25 °C и 2 до 8 °C.

Химичната и физична стабилност на разрежения инфузионен разтвор (незабавно след реконституиране) е демонстрирана за 48 часа при 25 °C и 2 до 8 °C.

От микробиологична гледна точка реконституираният и разрежен инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя и нормално не трябва да превишават 24 часа при 2 до 8 °C от отварянето за първи път, освен ако реконституирането и разреждането не са извършени при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25 °C.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Стъклен флакон с хлорбутилова гумена запушалка и алуминиева обкатка с пластмасова отчупваща се капачка.

Вид опаковка: 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

REZZAYO трябва да се прилага като самостоятелно средство чрез интравенозна инфузия, разрежен с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор, натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45 %) инжекционен разтвор или глюкоза 5 %.

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ВЪЗРАСТНИ

Преди приложение REZZAYO трябва да се реконституира и разрежи.

От микробиологична гледна точка реконституираният и разрежен инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, условията на съхранение по време на употребата са отговорност на потребителя и нормално не трябва да превишават 24 часа при 2 до 8 °C от отварянето за първи път, освен ако реконституирането и разреждането не са извършени при контролирани и валидирани асептични условия.

Като използвате асептична техника, реконституирайте всеки флакон с 9,5 ml вода за инжекции. Концентрацията на реконституирания флакон ще бъде 20 mg/ml. За реконституиране на флакона не използвайте стерилен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор; използвайте само вода за инжекции.

За да се сведе до минимум образуването на пяна не разклащайте и не смесвайте енергично. Белият до бледожълт прах ще се разтвори напълно. Смесете с леки въртеливи движения в продължение на до 5 минути, докато реконституираният разтвор стане бистър, безцветен до бледожълт. Реконституираният разтвор трябва да се провери визуално за видими частици или промяна на цвета. Ако установите нещо необичайно, не използвайте флакона.

Флаконът е само за еднократна употреба. Поради това неизползваният реконституиран концентрат трябва да се изхвърли незабавно.

За натоварващата доза 400 mg стъпката за реконституиране трябва да бъде повторена за допълнителния флакон REZZAYO (вж. таблицата за дозиране).

Общият инфузионен обем трябва да е 250 ml, затова обемът на интравенозния инфузионен сак (или бутилка) трябва да се коригира съответно, както е показано в таблицата за дозиране. Прехвърлете, като спазвате асептична техника, 10 ml от всеки от реконституираните флакони в интравенозния инфузионен сак (или бутилка), съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор, натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45 %) инжекционен разтвор или глюкоза 5 %. Общият реконституиран обем, който да се добави към интравенозния сак или бутилка, е показан в таблицата за дозиране. Смесете разтвора чрез внимателно обръщане нагоре и надолу на интравенозния сак (или бутилка). Избягвайте прекомерно разклащане.

След разреждане разтворът трябва да се изхвърли, ако бъдат забелязани частици или промяна на цвета.

ТАБЛИЦА ЗА ДОЗИРАНЕ – ПРИГОТВЯНЕ НА ИНФУЗИОННИЯ РАЗТВОР ЗА ВЪЗРАСТНИ

Доза (mg)	Брой флакони	Обем (ml), който да бъде отстранен от съдържащите се 250 ml разтвор в интравенозния сак/бутилка	Обем вода за инжекции, който да се добави към всеки флакон (ml)	Общ реконституиран обем, който да се добави към интравенозен сак/бутилка (ml)	Общ инфузионен обем (ml)	Концентрация на готовия инфузионен разтвор (mg/ml)
400	2	20	9,5	20*	250	1,6
200	1	10	9,5	10	250	0,8

* 10 ml от всеки от двата флакона, общо 20 ml.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1775/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО
ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Fareva Mirabel
Route de Marsat Riom
Clermont-Ferrand
63963
Франция

ИЛИ

Mundipharma DC B.V.
Leusderend 16
Leusden
Utrecht
3832 RC
Нидерландия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в

съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

REZZAYO 200 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
резафунгин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 200 mg резафунгин (като ацетат)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също, манитол, хистидин, полисорбат 80, хлороводородна киселина, натриев хидроксид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1775/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

REZZAYO 200 mg прах за концентрат
резафунгин
i.v. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

REZZAYO 200 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор резафунгин (rezafungin)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява REZZAYO и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате REZZAYO
3. Как се използва REZZAYO
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате REZZAYO
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява REZZAYO и за какво се използва

Какво представлява REZZAYO

REZZAYO съдържа активното вещество резафунгин, което е противогъбично средство. Резафунгин принадлежи към група лекарства, наречени ехинокандини.

За какво се използва REZZAYO

Това лекарство се прилага на възрастни за лечение на инвазивна кандидоза, сериозна гъбична инфекция в тъканите или органите, която се причинява от вид дрожди, наречени *Candida*.

Как действа REZZAYO

Лекарството блокира действието на ензим (вид протеин), от който гъбичните клетки имат нужда, за да направят молекула, която укрепва техните клетъчни стени. Това прави гъбичните клетки неустойчиви и спира растежа на гъбичките. Това спира разпространението на инфекцията и дава възможност на естествената защита на организма да отстрани инфекцията.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате REZZAYO

REZZAYO не трябва да се използва

- ако сте алергични към резафунгин, други ехинокандини (като каспофунгин, анидулафунгин) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви се приложи REZZAYO.

Ефекти върху черния дроб

Вашият лекар може да реши да наблюдава чернодробната Ви функция по-обстойно, ако развиете чернодробни проблеми по време на лечението.

Реакции, свързани с инфузията

REZZAYO може да причини реакции, свързани с инфузията, които може да включват зачервяване на кожата, усещане за затопляне, гадене (повдигане) и стягане в гърдите. Вашият лекар може да реши да Ви наблюдава по време на инфузията за признаци на реакция, свързана с инфузията. Вашият лекар може да реши да намали скоростта на инфузията (вливането), ако възникне реакция, свързана с инфузията.

Чувствителност към светлина

REZZAYO може да увеличи риска от фототоксичност (състояние, при което кожата или очите стават много чувствителни към слънчева светлина или други форми на светлина). По време на лечението и за 7 дни след като Ви е била приложена последната доза от това лекарство трябва да избягвате да сте навън на слънце или да използвате изкуствени източници на светлина за придобиване на тен без да използвате защита (като слънцезащитен крем).

Други лекарства и REZZAYO

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Не трябва да използвате това лекарство, освен ако вашият лекар не Ви е казал това. Ако сте бременна или кърмите, или смятате, че може да сте бременна, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Ако сте жена с детероден потенциал, може да бъдете посъветвана от Вашия лекар да използвате контрацепция по време на лечението с REZZAYO.

Ефектът на REZZAYO при бременни или кърмещи жени не е известен.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е това лекарство да има ефект върху шофирането или работата с машини.

REZZAYO съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как се използва REZZAYO

Това лекарство ще бъде приготвяно и прилагано от лекар или медицински специалист.

Препоръчителна доза

Вашето лечение ще започне с „натоварваща доза“ (първоначална доза на лекарство, която е по-висока от поддържащата доза) 400 mg в първия ден. Това ще бъде последвано от поддържаща доза 200 mg в ден 8 на лечението и веднъж седмично след това.

REZZAYO трябва да Ви се прилага веднъж седмично чрез инфузия (вливане) във вена. Това ще отнеме най-малко 1 час. Вашият лекар ще определи колко дълго ще продължи инфузията и може да увеличи това време до 3 часа за избягване на реакции, свързани с инфузията.

Вашият лекар ще определи колко дълго ще продължи лечението въз основа на Вашия отговор и Вашето състояние.

По принцип Вашето лечение ще продължи най-малко 14 дни след последния ден, когато *Candida* са открити в кръвта Ви.

Ако симптомите на инвазивна кандидоза се появят отново, кажете незабавно на Вашия лекар или друг медицински специалист.

Ако Ви бъде приложен повече REZZAYO от необходимото

Това лекарство не трябва да Ви се прилага повече от веднъж седмично. Ако сте притеснени, че може да Ви е приложен твърде много REZZAYO, незабавно кажете на Вашия лекар или друг медицински специалист.

Ако сте пропуснали доза REZZAYO

Тъй като това лекарство ще Ви бъде прилагано под внимателно медицинско наблюдение, няма вероятност да бъде пропусната доза. Въпреки това, ако пропуснете планирано посещение за прилагането на това лекарство, свържете се с Вашия лекар или друг медицински специалист възможно най-скоро, за да насрочите ново посещение.

Ако сте спрели употребата на REZZAYO

Вашият лекар ще наблюдава Вашия отговор и състояние, за да определи кога да спрете Вашето лечение с това лекарство. След това не трябва да получите никакви нежелани реакции.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции – незабавно кажете на Вашия лекар или друг медицински специалист, ако изпитвате някоя от следните нежелани реакции:

- зачервяване на кожата, усещане за затопляне, гадене (повдигане), стягане в гърдите – това може да са признаци, че сте получили реакция, свързана с инфузията (чести – могат да засегнат до 1 на 10 души).

Други нежелани реакции

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- ниско ниво на калий в кръвта (хипокалиемия)
- диария
- повишена температура (пирексия)

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- понижен брой на червените кръвни клетки (анемия)
- ниско ниво на магнезий в кръвта (хипомагнезиемия)
- ниско ниво на фосфор в кръвта (хипофосфатемия)
- ниско кръвно налягане (хипотония)
- хрипове
- повръщане
- гадене (повдигане)
- стомашна (коремна) болка
- запек
- зачервяване на кожата (еритема)
- обрив
- повишени нива на алкална фосфатаза в кръвта, ензим (протеин), произвеждан в черния дроб, костите, бъбреците и червата
- повишени нива на чернодробни ензими (включително аланин аминотрансфераза и аспартат аминотрансфераза)
- повишени нива на билирубин, продукт от разпада на червените кръвни клетки

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- високи нива на фосфати (хиперфосфатемия)
- ниско ниво на натрий в кръвта (хипонатриемия)
- повишена чувствителност на кожата или очите към слънчева светлина или други видове светлина (фототоксичност)
- треперене (тремор)
- високи нива на еозинофили в кръвта (тип бели кръвни клетки)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- копривна треска (уртикария)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате REZZAYO

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25 °C.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Само обучени медицински специалисти, които са прочели пълните указания, могат да приготвят лекарството за употреба. След като REZZAYO бъде приготвен, той обикновено трябва да се използва незабавно. Все пак след реконституране и разреждане инфузионният разтвор може да се съхранява за период до 24 часа в хладилник.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа REZZAYO

- Активно вещество: резафунгин. Всеки флакон съдържа 200 mg резафунгин (като ацетат).
- Други съставки: манитол, хистидин, полисорбат 80, хлороводородна киселина, натриев хидроксид (вижте точка 2 „REZZAYO съдържа натрий“).

Как изглежда REZZAYO и какво съдържа опаковката

REZZAYO е прах за концентрат за инфузионен разтвор в стъклен флакон с гумена запушалка и алуминиева обкатка с пластмасова отчупваща се капачка. Представява бяла до бледожълта компактна маса или прах. Всяка опаковка съдържа 1 флакон.

Притежател на разрешението за употреба

Mundipharma GmbH,
De-Saint-Exupery-Strasse 10,
Frankfurt Am Main,
60549
Германия
тел.: +49 69506029-000
имейл: info@mundipharma.de

Производител

Fareva Mirabel
Route de Marsat Riom
Clermont-Ferrand
63963
Франция

ИЛИ

Mundipharma DC B.V.
Leusderend 16
Leusden
Utrecht
3832 RC
Нидерландия

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

REZZAYO трябва да се прилага като самостоятелно средство чрез интравенозна инфузия, разреден с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор, натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45 %) инжекционен разтвор или глюкоза 5 %.

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ВЪЗРАСТНИ

Преди приложение REZZAYO трябва да се реконституира и разреди.

От микробиологична гледна точка реконституираният и разреден инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, условията на съхранение по време на употребата са отговорност на потребителя и нормално не трябва да превишават 24 часа при 2 до 8 °C от отварянето за първи път, освен ако реконституирането и разреждането не са извършени при контролирани и валидирани асептични условия.

Като използвате асептична техника, реконституирайте всеки флакон с 9,5 ml вода за инжекции. Концентрацията на реконституирания флакон ще бъде 20 mg/ml. За реконституиране на флакона не използвайте стерилен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор; използвайте само вода за инжекции.

За да се сведе до минимум образуването на пяна не разклащайте и не смесвайте енергично. Белият до бледожълт прах ще се разтвори напълно. Смесете с леки въртеливи движения в продължение на до 5 минути, докато реконституираният разтвор стане бистър, безцветен до бледожълт. Реконституираният разтвор трябва да се провери визуално за видими частици или промяна на цвета. Ако установите нещо необичайно, не използвайте флакона.

Флаконът е само за еднократна употреба. Поради това неизползваният реконституиран концентрат трябва да се изхвърли незабавно.

За натоварващата доза 400 mg стъпката за реконституиране трябва да бъде повторена за допълнителния флакон REZZAYO (вж. таблицата за дозиране).

Общият инфузионен обем трябва да е 250 ml, затова интравенозният инфузионен сак (или бутилка) трябва да се коригира съответно, както е показано в таблицата за дозиране. Прехвърлете, като спазвате асептична техника 10 ml от всеки от реконституирания флакон в интравенозния инфузионен сак (или бутилка), съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор, натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45 %) инжекционен разтвор или глюкоза 5 %. Общият реконституиран обем, който да се добави към интравенозния сак или бутилка, е показан в таблицата за дозиране. Смесете разтвора чрез внимателно обръщане нагоре и надолу на интравенозния сак (или бутилка). Избягвайте прекомерно разклащане.

След разреждане разтворът трябва да се изхвърли, ако бъдат забелязани частици или промяна на цвета.

ТАБЛИЦА ЗА ДОЗИРАНЕ – ПРИГОТВЯНЕ НА ИНФУЗИОНЕН РАЗТВОР ЗА ВЪЗРАСТНИ

Доза (mg)	Брой флакони	Обем (ml), който да бъде отстранен от съдържащия се 250 ml разтвор в интравенозния сак/бутилка	Обем вода за инжекции, който да се добави към всеки флакон (ml)	Общ реконституиран обем, който да се добави към интравенозен сак/бутилка (ml)	Общ инфузионен обем (ml)	Концентрация на готовия инфузионен разтвор (mg/ml)
400	2	20	9,5	20*	250	1,6
200	1	10	9,5	10	250	0,8

* 10 ml от всеки от двата флакона, общо 20 ml.