

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## **1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

REZZAYO 200 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

## **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Jedna injekční lahvička obsahuje 200 mg rezafunginu (ve formě rezafungin-acetátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## **3. LÉKOVÁ FORMA**

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát)

Bílý až světle žlutý prášek, který může tvořit aglomeráty.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikace**

Přípravek REZZAYO je indikován k léčbě invazivní kandidózy u dospělých.

Je zapotřebí vzít v úvahu oficiální pokyny ke správnému použití antimykotik.

### **4.2 Dávkování a způsob podání**

Léčba přípravkem REZZAYO má být zahájena lékařem se zkušenostmi s léčbou invazivních mykotických infekcí.

#### Dávkování

Jedna nasycovací dávka 400 mg 1. den, poté 200 mg 8. den a dále jednou týdně.

Délka léčby má být založena na klinické a mikrobiologické odpovědi pacienta. Obecně se má v antimykotické léčbě pokračovat nejméně 14 dnů po poslední pozitivní kultivaci. Během klinických hodnocení byli pacienti léčeni rezafunginem po dobu až 28 dnů. Bezpečnostní informace o délce léčby rezafunginem delší než 4 týdny jsou omezené.

Pokud dojde k vynechání plánované dávky (není podána v určený den), má být vynechaná dávka podána co nejdříve.

- Pokud je vynechaná dávka podána do 3 dnů od určeného dne, může být další týdenní dávka podána podle rozvrhu.
- Pokud je vynechaná dávka podána více než 3 dny po určeném dni, má být rozvrh dávkování upraven tak, aby do podání další dávky zbývaly alespoň 4 dny.
- Pokud je podávání znovu zahájeno po nejméně 2 týdnech od vynechané dávky, má být dávkování znovu zahájeno nasycovací dávkou 400 mg.

### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti*

U starších pacientů ve věku 65 let a starších není potřebná úprava dávky (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater není potřebná úprava dávky (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin není potřebná úprava dávky. Tento léčivý přípravek lze podávat bez ohledu na načasování hemodialýzy (viz bod 5.2).

#### *Jiné populace*

Není potřebná úprava dávky podle tělesné hmotnosti pacienta (viz bod 5.2).

### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku REZZAYO u dětí do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

### Způsob podání

Pouze k intravenóznímu podání.

Po rekonstituci a naředění (viz bod 6.6) má být roztok podáván pomalou intravenózní infuzí po dobu přibližně 1 hodiny; při léčbě jakýchkoli rozvíjejících se příznaků reakce na infuzi může být doba trvání infuze zvýšena až na 180 minut (viz bod 4.4).

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hypersenzitivita na jiné léčivé přípravky ze třídy echinokandinů.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Účinnost rezafunginu byla hodnocena pouze u omezeného počtu pacientů s neutropenií (viz bod 5.1).

### Účinky na játra

V klinických studiích bylo u některých pacientů léčených rezafunginem pozorováno zvýšení jaterních enzymů. U některých pacientů se závažnými základními onemocněními, kteří dostávali souběžně s rezafunginem více léků, se vyskytly klinicky významné poruchy jaterních funkcí; příčinná souvislost s rezafunginem nebyla prokázána. Pacienti, u kterých se během léčby rezafunginem objeví zvýšení jaterních enzymů, mají být sledováni a má být přehodnoceno riziko/přínos pokračování léčby rezafunginem.

### Reakce na infuzi

U rezafunginu se vyskytly přechodné reakce na infuzi charakterizované zrudnutím, pocitem tepla, nauzeou a tísní na hrudi.

V klinických hodnoceních odezněly reakce na infuzi během minut, některé odezněly bez přerušení či ukončení infuze. Pacienti mají být během podávání infuze sledováni. Pokud je infuze kvůli reakci na infuzi zastavena, lze po odeznění příznaků zvážit opětovné zahájení infuze nižší rychlostí.

#### Fototoxicita

Rezafungin může vést ke zvýšenému riziku fototoxicity. Pacienty je nutné poučit, že se mají během léčby a po dobu 7 dnů po posledním podání rezafunginu vyhýbat expozici slunci a jiným zdrojům UV záření bez dostatečné ochrany.

#### Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Klinicky byl hodnocen potenciál rezafunginu pro lékové interakce s řadou zkušebních substrátů enzymů cytochromu P450 a/nebo transportních proteinů. Potřeba úpravy dávky se pokládá za nepravděpodobnou u léčivých přípravků, které jsou substráty pro enzymy CYP2C8, CYP3A4, CYP1A2 a CYP2B6 a pro transportní proteiny P-gp, BCRP, OATP, OCT1, OCT2, MATE1 a MATE2, když jsou podávány s rezafunginem.

Klinicky byl také hodnocen potenciál rezafunginu pro lékové interakce s řadou souběžně podávaných léčivých přípravků. Potřeba úpravy dávky se pokládá za nepravděpodobnou u takrolimu, cyklosporinu, ibrutinibu, mofetil-mykofenolátu a venetoklaxu, když jsou podávány s rezafunginem.

*In vitro* je rezafungin metabolicky stabilní a bylo zjištěno, že není substrátem pro transportní proteiny BCRP, P-gp, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCTN1 a OCTN2. Potřeba úpravy dávky rezafunginu se proto při současném podávání rezafunginu s jinými léčivými přípravky považuje za nepravděpodobnou.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Nejsou dostupné žádné údaje o použití rezafunginu u těhotných žen.

Ve studiích na zvířatech nebyla prokázána reprodukční ani vývojová toxicita (viz bod 5.3). Ve studiích na zvířatech bylo prokázáno, že rezafungin prochází přes placentární bariéru. Potenciální riziko pro člověka není známo.

Nedoporučuje se, aby byl rezafungin používán během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, ledaže by přínos převážil nad potenciálním rizikem pro plod.

#### Kojení

Nejsou dostupné žádné údaje o použití rezafunginu u kojících žen. Není známo, zda jsou rezafungin nebo jeho metabolity vylučovány do lidského mléka. Vylučování rezafunginu do mléka bylo pozorováno u potkanů (viz bod 5.3).

Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání rezafunginu.

## Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje o vlivu rezafunginu na fertilitu u člověka. Rezafungin neměl vliv na fertilitu potkaních samic ani na reprodukční výkonnost u potkaních samců, přestože u potkaních samců měl reverzibilní účinky na varlata (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek REZZAYO nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

Na základě zkušeností z klinických hodnocení byly nejčastěji hlášené nežádoucí účinky rezafunginu hypokalemie, pyrexie, anémie a průjem (velmi časté nežádoucí účinky).

U rezafunginu se vyskytují přechodné reakce na infuzi charakterizované zrudnutím, pocitem tepla, nauzeou a tísní na hrudi (viz bod 4.4).

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce níže jsou uvedeny nežádoucí účinky u 173 pacientů, kterým byl podáván rezafungin 400/200 mg, seřazené podle třídy orgánových systémů (SOC) a preferovaných termínů podle MedDRA s frekvencí odpovídající velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ) a ze spontánních hlášení s frekvencí není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

**Tabulka 1. Tabulka nežádoucích účinků**

| <b>Třída orgánových systémů</b>                      | <b>Velmi časté <math>\geq 1/10</math></b> | <b>Časté <math>\geq 1/100</math> až <math>&lt; 1/10</math></b> | <b>Méně časté <math>\geq 1/1\,000</math> až <math>&lt; 1/100</math></b> | <b>Není známo</b> |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Poruchy krve a lymfatického systému                  | Anémie                                    |                                                                |                                                                         |                   |
| Poruchy metabolismu a výživy                         | Hypokalemie                               | Hypomagnezemie, hypofosfatemie                                 | Hyperfosfatemie, hyponatremie                                           |                   |
| Cévní poruchy                                        |                                           | Hypotenze                                                      |                                                                         |                   |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy           |                                           | Sípání                                                         |                                                                         |                   |
| Gastrointestinální poruchy                           | Průjem                                    | Zvracení, nauzea, bolest břicha, zácpa                         |                                                                         |                   |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně                        |                                           | Erytém, vyrážka                                                | Fototoxicita                                                            | Kopřivka          |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně |                                           |                                                                | Tremor                                                                  |                   |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace            | Pyrexie                                   |                                                                |                                                                         |                   |

| <b>Třída orgánových systémů</b>            | <b>Velmi časté<br/>≥1/10</b> | <b>Časté<br/>≥1/100 až &lt;1/10</b>                                                                                                                    | <b>Méně časté<br/>≥1/1 000 až &lt;1/100</b> | <b>Není známo</b> |
|--------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|
| Vyšetření                                  |                              | Zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšené jaterní enzymy, zvýšená alaninaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšený bilirubin v krvi | Zvýšený počet eozinofilů                    |                   |
| Poranění, otravy a procedurální komplikace |                              | Reakce na infuzi                                                                                                                                       |                                             |                   |

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

### **4.9 Předávkování**

V případě předávkování se doporučuje podpurná a symptomatická léčba s udržováním homeostázy a základních životních funkcí.

V klinickém hodnocení fáze 1 byly podávány jednotlivé dávky 600 mg a 1 400 mg, aniž by byla hlášena toxicita omezující dávku. V klinickém hodnocení fáze 2 byly podávány dávky 400 mg rezafunginu jednou týdně po dobu až 4 týdnů, aniž by byla hlášena toxicita omezující dávku.

Rezafungin je vysoce vázán na proteiny a nepředpokládá se, že by jej bylo možné odstranit hemodialýzou (viz bod 5.2).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotika pro systémovou aplikaci, jiná antimykotika pro systémovou aplikaci, ATC kód: J02AX08

#### Mechanismus účinku

Rezafungin selektivně inhibuje mykotickou 1,3-β-D-glukan syntázu. To vede k inhibici tvorby 1,3-β-D-glukanu, základní komponenty stěny mykotické buňky, která v savčích buňkách není přítomná. Inhibice syntézy 1,3-β-D-glukanu vede k rychlé a na koncentraci závislé fungicidní aktivitě u druhů *Candida* (spp.).

#### Aktivita in vitro

Hodnoty MIC<sub>90</sub> rezafunginu (získané pomocí modifikované metodiky EUCAST) jsou zpravidla napříč non-*parapsilosis Candida* spp. ≤0,016 mg/l (u *Candida parapsilosis* MIC<sub>90</sub> = 2 mg/l).

Při testování se souborem klinických izolátů *Candida* spp. obohaceným o kmeny rezistentní na echinokandiny a/nebo o kmeny rezistentní na azolová antimykotika byla aktivita rezafunginu podobná jako u anidulafunginu.

## Rezistence

Snížená citlivost na echinokandiny včetně rezafunginu je důsledkem mutací genů *FKS* kódujících katalytickou podjednotku glukán syntázy (*FKS1* u většiny *Candida* spp.; *FKS1* a *FKS2* u *C. glabrata*).

## Interpretační kritéria při testování citlivosti

Interpretační kritéria MIC (minimální inhibiční koncentrace) pro testování citlivosti byla stanovena Evropským výborem pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) pro rezafungin a jsou uvedena zde:

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

K testování citlivosti *Candida* spp. na rezafungin a k získání příslušných interpretačních hraničních hodnot byla použita modifikovaná bujónová mikrodiluční metoda stanovení MIC vycházející z metodiky EUCAST.

## Klinická účinnost

### *Kandidemie a invazivní kandidóza u dospělých pacientů*

Účinnost rezafunginu v léčbě pacientů s kandidemií a/nebo invazivní kandidózou (C/IC) byla hodnocena v jediné studii fáze 3.

Studie fáze 3 byla multicentrická, prospektivní, randomizovaná a dvojitě zaslepená. Pacienti se septickou artritidou v kloubu s protézou, osteomyelitidou, endokarditidou nebo myokarditidou, meningitidou, endoftalmitidou, chorioretinitidou nebo jakoukoli infekcí centrálního nervového systému, sekundární chronickou diseminovanou kandidózou a kandidózou močového traktu vzniklou sekundárně při obstrukci nebo po zavedení chirurgického nástroje byli ze studie vyloučeni. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k podávání rezafunginu v nasycovací dávce 400 mg 1. den, poté 200 mg 8. den a dále jednou týdně, celkem po dobu 2 až 4 týdnů, nebo k podávání kaspofunginu v jediné nasycovací intravenózní dávce 70 mg 1. den a poté kaspofunginu v dávce 50 mg intravenózně jednou denně s celkovou dobou léčby 14 dnů až 28 dnů.

Konečnou diagnózu pouze kandidemie mělo v léčebné skupině s rezafunginem 77,0 % pacientů a v léčebné skupině s kaspofunginem 74,2 % pacientů. Většina z nich měla modifikované skóre APACHE II <20, konkrétně 84,4 % pacientů léčených rezafunginem a 81,5 % pacientů léčených kaspofunginem. Ve výchozím stavu mělo absolutní počet neutrofilů (ANC)  $\geq 500/\text{mm}^3$  88,5 % pacientů léčebné skupiny s rezafunginem a 91,1 % pacientů léčebné skupiny s kaspofunginem.

Primární cílový parametr účinnosti byla globální odpověď (potvrzená Komisí pro kontrolu údajů [DRC]) ve 14. dnu. Globální odpověď byla stanovena z klinické odpovědi, mykologické odpovědi a radiologické odpovědi (u způsobilých pacientů s IC). Non-inferiorita měla být potvrzena, pokud bude dolní mez 95% intervalu spolehlivosti (CI) pro rozdíl míry vyléčení ve 14. dnu (rezafungin - kaspofungin)  $> -20$  %. Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly úmrtnost ze všech příčin ve 30. dnu [30denní ACM] a globální odpověď v 5. dnu. Výsledky těchto cílových parametrů jsou uvedeny v tabulce 2 pro analyzovaný soubor mITT definovaný jako všichni pacienti s dokumentovanou kandidovou infekcí na základě vyšetření kultivace z krve nebo kultivace z běžně sterilního místa v centrální laboratoři získaných  $\leq 4$  dny (96 hodin) před randomizací, kteří dostali  $\geq 1$  dávku testovaného léčivého přípravku.

**Tabulka 2. Souhrn výsledků ze studie fáze 3 ReSTORE (analyzovaný soubor mITT)**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Rezafungin (R)</b><br>(n = 115)<br>n (%) | <b>Kaspofungin (C)</b><br>(n = 117)<br>n (%) | <b>Rozdíl<br/>(R-C)<br/>(95 % CI)</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Globální odpověď (vyléčení) [1]</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                             |                                              |                                       |
| 5. den                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 60 (52,2)                                   | 57 (48,7)                                    | 3,5 (-9,4, 16,2)                      |
| 14. den                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 65 (56,5)                                   | 67 (57,3)                                    | -1,0 (-13,5, 11,6)                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                             |                                              |                                       |
| <b>30. den ACM (zemřelí) [2, 3]</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 29 (25,2)                                   | 29 (24,8)                                    | 0,4 (-10,8, 11,6)                     |
| <p>[1] Dvoustranné 95% intervaly spolehlivosti (CI) pro zjištěné rozdíly v míře vyléčení (rezafungin minus kaspofungin) jsou vypočteny pomocí neupravené metody dle Miettinen a Nurminen, kromě globálního vyléčení ve 14. dnu, které je vypočteno úpravou na dvě randomizační strata (diagnóza [pouze kandidémie; invazivní kandidóza] a skóre APACHE II/ANC [skóre APACHE II <math>\geq 20</math> NEBO ANC <math>&lt; 500</math> buněk/mm<sup>3</sup>; skóre APACHE II <math>&lt; 20</math> A ANC <math>\geq 500</math> buněk/mm<sup>3</sup>] ve screeningu) za použití metody dle Miettinen a Nurminen. Ke stanovení vah jednotlivých strat jsou použity Cochran-Mantel-Haenszelovy váhy.</p> <p>[2] Dvoustranný 95% interval spolehlivosti (CI) pro zjištěný rozdíl v míře úmrtnosti, léčebná skupina rezafungin minus kaspofungin, je vypočten pomocí neupravené metody dle Miettinen a Nurminen.</p> <p>[3] Pacienti, kteří zemřeli ve 30. dnu nebo dříve, nebo pacienti s neznámým stavem přežití.</p> |                                             |                                              |                                       |

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem REZZAYO u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě invazivní kandidózy (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Hlavní farmakokinetické charakteristiky

Farmakokinetika rezafunginu byla popsána u zdravých osob, zvláštních populací a pacientů. Rezafungin má dlouhý poločas, což umožňuje podávání jednou týdně. Ustáleného stavu je dosaženo po první nasycovací dávce (dvojnásobek týdenní udržovací dávky).

### Distribuce

Rezafungin je rychle distribuován a distribuční objem se přibližně rovná objemu vody v těle (~ 40 l). Vazba rezafunginu na proteiny je u lidí vysoká (>97 %).

### Biotransformace

*In vitro* byl rezafungin po inkubaci s jaterními a střevními mikrozomy a s jaterními buňkami napříč druhy stabilní.

V klinickém hodnocení s jednou dávkou byl podán radioaktivně značený (<sup>14</sup>C) rezafungin (přibližně 400 mg/200 µCi radioaktivity) zdravým dobrovolníkům. Hlavní cirkulující látkou byl mateřský rezafungin; plazmatická AUC rezafunginu představovala ~ 77 % celkové radiokarbonové AUC, a každý z jednotlivých metabolitů odpovídal za méně než 10 %.

### Eliminace

Po podání jednotlivých dávek rezafunginu (intravenózní infuze trvající 1 hodinu; 50, 100, 200 a 400 mg) byla průměrná celková tělesná clearance rezafunginu nízká (přibližně 0,2 l/h) u všech

velikostí dávky s průměrným terminálním poločasem 127 až 146 hodin. Frakce dávky vylučovaná močí jako nepozměněný rezafungin byla u všech velikostí dávky <1 %, což ukazuje na malý podíl renální clearance při vylučování rezafunginu.

V klinickém hodnocení s jednou dávkou byl podán radioaktivně značený ( $^{14}\text{C}$ ) rezafungin (přibližně 400 mg/200  $\mu\text{Ci}$  radioaktivity) zdravým dobrovolníkům. Na základě interpolovaných údajů (z opakovaných návštěv na klinickém oddělení ve 29. dnu a v 60. dnu) byla v 60. dnu odhadovaná průměrná celková znovu získaná radioaktivita 88,3 %. Přibližně 74 % znovu získané dávky radioaktivity bylo ve stolici (hlavně ve formě nezměněného rezafunginu) a 26 % v moči (hlavně ve formě metabolitů), což ukazuje, že hlavní cestou vylučování rezafunginu je vylučování nezměněného rezafunginu stolicí.

### Linearita

Po podání jedné dávky v intravenózní infuzi je farmakokinetika rezafunginu v rozmezí dávek 50 až 1 400 mg lineární. Doba do dosažení maximální plazmatické koncentrace ( $T_{\text{max}}$ ) byla pozorována podle očekávání na konci infuze u všech dávek a AUC se zvyšovala úměrně velikosti dávky.

### Zvláštní populace

#### *Porucha funkce jater*

Farmakokinetika (FK) rezafunginu byla zkoumána u pacientů se středně těžkou (třída B dle Childa a Pugh,  $n=8$ ) a těžkou (třída C dle Childa a Pugh,  $n=8$ ) poruchou funkce jater. Průměrná expozice rezafunginu byla u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater v porovnání s osobami s normální funkcí jater snížena přibližně o 30 %. FK rezafunginu byla u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater podobná a expozice rezafunginu se se zvyšujícím stupněm poruchy funkce jater neměnila. Porucha funkce jater neměla klinicky významný vliv na FK rezafunginu.

#### *Porucha funkce ledvin*

Populační farmakokinetická analýza, včetně údajů ze studií fáze 1, fáze 2 a fáze 3, ukázala, že clearance kreatininu není významnou kovariátou FK rezafunginu.

#### *Starší pacienti*

Populační farmakokinetická analýza, včetně údajů ze studií fáze 1, fáze 2 a fáze 3, ukázala, že věk není významnou kovariátou FK rezafunginu.

#### *Tělesná hmotnost*

Populační farmakokinetická analýza, včetně údajů ze studií fáze 1, fáze 2 a fáze 3, ukázala, že plocha povrchu těla je významnou kovariátou FK rezafunginu. Simulace expozice u klinicky obézních pacientů (Body mass index (BMI)  $\geq 30$ ) ukázala, že expozice je u těchto pacientů snižena, ale snížení není považováno za klinicky významné.

#### *Pohlaví/etnický původ*

Populační farmakokinetická analýza, včetně údajů ze studií fáze 1, fáze 2 a fáze 3, ukázala, že pohlaví a etnický původ nejsou významnými kovariáty FK rezafunginu.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Rezafungin vyvolal akutní odpověď s uvolněním histaminu u potkanů, ale ne u opic.

Rezafungin nebyl genotoxický ve studiích *in vitro* v bakteriálních a savčích buňkách, ani v mikrojaderné studii u potkanů.

Během reprodukčních toxikologických studií rezafungin neovlivnil páření ani fertilitu samců a samic potkanů po intravenózním (krátkém bolusu) podání jednou za 3 dny v dávkách až 45 mg/kg (šestinásobek klinické expozice na základě AUC stanovené v samostatné studii na potkanech). Během studie fertility samic byla při dávce  $\geq 30$  mg/kg zaznamenána snížená pohyblivost spermií a většina

samců při dávce 45 mg/kg vykazovala mírnou/středně závažnou hypospermii a neměla žádné zjiřitelné pohyblivé spermie. Při dávkách rezafunginu  $\geq 30$  mg/kg byl zaznamenán zvýšený výskyt spermií s abnormální morfologií a také mírná až středně závažná degenerace semenotvorných kanálků.

V tříměsíční toxikologické studii na potkanech byl rezafungin podáván intravenózně (krátký bolus) jednou za 3 dny. Samci, kterým byla podávána dávka 45 mg/kg, vykazovali na konci 3 měsíců minimální degeneraci/atrofii kanálků ve varlatech a buněčné zbytky v nadvarlatech. Výskyt tohoto nálezu se snížil na konci 4týdenního období reverzibility.

Naproti tomu u potkanů, kterým byla dávka 45 mg/kg (přibližně 4,7násobek klinické dávky na základě porovnání AUC) podávána intravenózně (krátký bolus) jednou týdně po dobu 6 měsíců nebo po 6měsíčním období zotavení, nebyly pozorovány žádné účinky na varlata, nadvarlata ani spermatogenezi.

Koncentrace spermií, rychlost produkce, morfologie a pohyblivost nebyly ovlivněny u dospělých opic, kterým byl rezafungin podáván jednou týdně v dávce až 30 mg/kg (přibližně 6násobek klinické dávky na základě porovnání AUC) po dobu 11 nebo 22 týdnů nebo po 52týdenním období zotavení.

U rezafunginu nebyla po intravenózním podání březím potkanům a králíkům při  $\geq 3,0$ násobku předpokládané AUC plazmatické koncentrace u člověka v ustáleném stavu zjiřtjena reprodukční ani vývojová toxicita.

Ve studii pre- a postnatálního vývoje u potkanů, jimž bylo podáno až 45 mg/kg rezafunginu intravenózně, se nevyskytly žádné nežádoucí účinky na růst a dozrávání mláďat, ani na úroveň neurobehaviorální či reprodukční funkce. Rezafungin byl měřitelný v nízkých koncentracích v plazmě plodů samic, jimž byl podáván (s koncentracemi v plazmě plodu 2,0-3,6 % koncentrací zjiřtřených v mateřské plazmě) a byl vylučován do mateřského mléka (s koncentracemi v mléce 22-26 % koncentrací zjiřtřených v mateřské plazmě).

Reverzibilní intenční tremor (definovaný jako tremor, který je výraznější při zahájení pohybu) byl pozorován v jedné tříměsíční studii na opicích při podávání jednou za 3 dny a měl vyšší výskyt při  $\geq 30$  mg/kg. Za hladinu bez pozorovaného účinku (NOEL) pro intenční tremor se v této studii považuje 10 mg/kg (přibližně 2,5násobek klinické dávky na základě porovnání AUC). Intenční tremor nebyl pozorován v 6měsíční studii na opicích, kdy zvířata dostávala intravenózní dávku až 30 mg/kg jednou týdně (přibližně 5,8násobek klinické dávky na základě porovnání AUC) ani v žádné studii na potkanech.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Mannitol  
Histidin  
Polysorbát 80  
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)  
Hydroxid sodný (k úpravě pH)

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### 6.3 Doba použitelnosti

#### Neotevřená injekční lahvička

3 roky.

#### Stabilita rekonstituovaného roztoku v injekční lahvičce a naředěného infuzního roztoku

Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci před použitím, po rekonstituci vodou pro injekci, byla prokázána na dobu až 24 hodin při teplotě 25 °C a od 2 °C do 8 °C.

Chemická a fyzikální stabilita po naředění před použitím u naředěného infuzního roztoku (bezprostředně po rekonstituci) byla prokázána na dobu 48 hodin při teplotě 25 °C a od 2 °C do 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok a naředěný infuzní roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, jsou podmínky uchovávání po otevření před použitím v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě od 2 °C do 8 °C od prvního otevření, pokud rekonstituce a ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Injekční lahvičku uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání po rekonstituci a naředění léčivého přípravku před podáním jsou uvedeny v bodě 6.3.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

Skleněná injekční lahvička s chlorbutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s plastovým odtrhovacím víčkem.

Velikost balení: 1 injekční lahvička.

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek REZZAYO má být podáván jako jediný přípravek intravenózní infuzí v injekčním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), v injekčním roztoku chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45%) nebo v 5% glukóze.

### POKYNY K POUŽITÍ U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ

Přípravek REZZAYO musí být před podáním rekonstituován a naředěn.

Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok a naředěný infuzní roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, jsou podmínky uchovávání po otevření před použitím v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě od 2 °C do 8 °C od prvního otevření, pokud rekonstituce a ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Za použití aseptické techniky rekonstituujte jednu injekční lahvičku pomocí 9,5 ml vody pro injekci. Koncentrace rekonstituovaného roztoku v injekční lahvičce bude 20 mg/ml. K rekonstituci prášku v injekční lahvičce nepoužívejte sterilní injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), používejte pouze vodu pro injekci.

Aby bylo pění co nejmenší, intenzivně neprotřepávejte ani nemíchejte. Bílý až světle žlutý prášek se úplně rozpustí. Jemným krouživým pohybem míchejte po dobu až 5 minut, dokud nebude rekonstituovaný roztok čirý a bezbarvý až světle žlutý. Rekonstituovaný roztok se má vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje částice nebo nemá změněnou barvu. Pokud zjistíte odchylky, injekční lahvičku nepoužívejte.

Injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití. Proto musí být nepoužitý rekonstituovaný koncentrát okamžitě zlikvidován.

Při nasycovací dávce 400 mg se má rekonstituční krok opakovat s další injekční lahvičkou přípravku REZZAYO (viz dávkovací tabulka).

Celkový objem infuze má být 250 ml, proto má být objem intravenózního infuzního vaku (nebo lahve) příslušným způsobem upraven, jak je uvedeno v dávkovací tabulce. Asepticky přeneste 10 ml z každé rekonstituované injekční lahvičky do intravenózního infuzního vaku (nebo lahve) obsahujícího buď injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), injekční roztok chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45%) nebo 5% glukózu. Celkový rekonstituovaný objem, který má být přidán do intravenózního vaku nebo lahve, je uveden v dávkovací tabulce. Roztok promíchejte opatrným převrácením intravenózního vaku (nebo lahve). Vyhněte se nadměrnému protřepávání.

Pokud jsou po naředění v roztoku zjištěny částice nebo má roztok změněnou barvu, musí být roztok zlikvidován.

#### **DÁVKOVACÍ TABULKA - PŘÍPRAVA INFUZNÍHO ROZTOKU PRO DOSPĚLÉ**

| <b>Dávka (mg)</b> | <b>Počet injekčních lahviček</b> | <b>Objem, který má být odstraněn z 250ml intravenózního vaku/lahve (ml)</b> | <b>Objem vody pro injekci, který má být přidán do každé injekční lahvičky (ml)</b> | <b>Celkový rekonstituovaný objem, který má být přidán do intravenózního vaku/lahve (ml)</b> | <b>Celkový objem infuze (ml)</b> | <b>Konečná koncentrace infuzního roztoku (mg/ml)</b> |
|-------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------|
| 400               | 2                                | 20                                                                          | 9,5                                                                                | 20*                                                                                         | 250                              | 1,6                                                  |
| 200               | 1                                | 10                                                                          | 9,5                                                                                | 10                                                                                          | 250                              | 0,8                                                  |

\* 10 ml z každé ze dvou injekčních lahviček je v součtu 20 ml.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/23/1775/001

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 22. prosince 2023

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobce odpovědných za propouštění šarží

Fareva Mirabel  
Route de Marsat Riom  
Clermont-Ferrand  
63963  
Francie

NEBO

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

REZZAYO 200 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
rezafungin

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 200 mg rezafunginu (ve formě rezafungin-acetátu)

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také, mannitol, histidin, polysorbát 80, kyselinu chlorovodíkovou, hydroxid sodný.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Injekční lahvičku uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/23/1775/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

|                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÝCH VNITŘNÍCH BALICÍCH JEDNOTKÁCH<br/>ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ</b> |
|---------------------------------------------------------|

REZZAYO 200 mg prášek pro koncentrát  
rezafungin  
i.v. podání

|                         |
|-------------------------|
| <b>2. ZPŮSOB PODÁNÍ</b> |
|-------------------------|

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

|                        |
|------------------------|
| <b>3. POUŽITELNOST</b> |
|------------------------|

EXP

|                       |
|-----------------------|
| <b>4. ČÍSLO ŠARŽE</b> |
|-----------------------|

č.š.:

|                                                       |
|-------------------------------------------------------|
| <b>5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET</b> |
|-------------------------------------------------------|

|                |
|----------------|
| <b>6. JINÉ</b> |
|----------------|

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **REZZAYO 200 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok** rezafungin

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, zdravotní sestře nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek REZZAYO a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek REZZAYO podán
3. Jak je přípravek REZZAYO podáván
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek REZZAYO uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek REZZAYO a k čemu se používá**

##### **Co je přípravek REZZAYO**

Přípravek REZZAYO obsahuje léčivou látku rezafungin, což je antimykotikum (látku používaná k léčbě houbových infekcí). Rezafungin patří do skupiny léčivých přípravků zvaných echinokandiny.

##### **K čemu se přípravek REZZAYO používá**

Tento léčivý přípravek se podává dospělým k léčbě invazivní kandidózy, závažné mykotické (houbové) infekce ve tkáních nebo orgánech, která je způsobena typem kvasinky zvané *Candida*.

##### **Jak přípravek REZZAYO účinkuje**

Tento léčivý přípravek blokuje působení enzymu (druh bílkoviny), který je potřebný v kvasinkových buňkách k tvorbě molekuly, která zpevňuje jejich buněčné stěny. To oslabuje kvasinkové buňky a zabraňuje jim v růstu. Tím brání šíření infekce a dává přirozené obraně těla možnost, aby tělo infekci odstranilo.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek REZZAYO podán**

##### **Přípravek REZZAYO Vám nesmí být podán**

- jestliže jste alergický(á) na rezafungin, na jiné echinokandiny (jako je kaspofungin, anidulafungin) nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

##### **Upozornění a opatření**

Než Vám bude přípravek REZZAYO podán, promluvte si se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

##### **Účinky na játra**

Pokud se u Vás během léčby objeví problémy s játry, může lékař rozhodnout, že u Vás bude pečlivěji monitorovat funkci jater.

### Reakce na infuzi

Přípravek REZZAYO může způsobit reakce na infuzi, které mohou zahrnovat zrudnutí kůže, pocit tepla, pocit na zvracení, tíseň na hrudi. Lékař může rozhodnout, že Vás bude během podávání infuze monitorovat, zda se nevyskytne reakce na infuzi. Pokud se u Vás vyskytne reakce na infuzi, může lékař rozhodnout, že infuzi (kapačku) zpomalí.

### Citlivost na světlo

Přípravek REZZAYO může také zvýšit riziko fototoxicity (stav, kdy jsou kůže nebo oči velmi citlivé na sluneční světlo nebo jiné formy světla). Během léčby a po 7 dnů poté, co Vám bude podána poslední dávka tohoto léčivého přípravku, se vyhněte pobytu na slunci a používání umělého opalovacího světla bez použití ochranných prostředků (např. opalovacího krému).

### **Další léčivé přípravky a přípravek REZZAYO**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat.

### **Těhotenství, kojení a plodnost**

Tento léčivý přípravek neužívejte pokud Vám to výslovně neřekne lékař. Pokud jste těhotná nebo kojíte, nebo se domníváte, že můžete být těhotná, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat. Pokud jste žena v plodném věku, lékař Vám může doporučit používat antikoncepci během léčby přípravkem REZZAYO.

Účinek přípravku REZZAYO u těhotných nebo kojících žen není známý.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Je nepravděpodobné, že by tento léčivý přípravek měl vliv na řízení nebo obsluhu strojů.

### **Přípravek REZZAYO obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak je přípravek REZZAYO podáván**

Tento léčivý přípravek bude připraven lékařem nebo zdravotnickým pracovníkem, který Vám jej podá.

### **Doporučená dávka**

Léčba bude v prvním dnu zahájena „nasyčovací dávkou“ (počáteční dávka léku, která je vyšší než udržovací dávka) 400 mg. Dále se pokračuje udržovací dávkou 200 mg v 8. dnu léčby a poté jednou týdně.

Přípravek REZZAYO se má podávat jednou týdně v infuzi (kapačce) do žíly. Infuze bude trvat nejméně 1 hodinu. Lékař určí, jak dlouho se bude infuze podávat, a může dobu podání prodloužit až na 3 hodiny, aby se zabránilo reakcím na infuzi.

Lékař určí délku léčby na základě Vaší reakce na lék a Vašeho stavu.

Obecně bude léčba pokračovat nejméně po dobu 14 dnů po posledním dnu, kdy byla *Candida* zjištěna ve Vaší krvi.

Pokud se příznaky invazivní kandidózy vrátí, sdělte to okamžitě svému lékaři nebo jinému zdravotnickému pracovníkovi.

### **Jestliže jste dostal(a) více přípravku REZZAYO, než jste měl(a)**

Tento léčivý přípravek nemáte dostávat častěji než jednou týdně. Máte-li obavy, že Vám bylo podáno příliš mnoho přípravku REZZAYO, sdělte to okamžitě svému lékaři nebo jinému zdravotnickému pracovníkovi.

### **Jestliže jste vynechal(a) dávku přípravku REZZAYO**

Protože Vám bude tento léčivý přípravek podáván pod pečlivým lékařským dohledem, je nepravděpodobné, že by byla vynechána dávka. Pokud však zmeškáte návštěvu k podání tohoto přípravku, kontaktujte co nejdříve svého lékaře nebo jiného zdravotnického pracovníka a domluvte si novou návštěvu.

### **Jestliže jste přestal(a) používat přípravek REZZAYO**

Lékař bude sledovat Vaši reakci a stav, aby rozhodl, kdy má být léčba tímto léčivým přípravkem ukončena. Poté by se u Vás neměly vyskytnout žádné nežádoucí účinky.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

### **Závažné nežádoucí účinky - okamžitě informujte svého lékaře nebo jiného zdravotnického pracovníka, pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:**

- zrudnutí kůže, pocit tepla, pocit na zvracení, tíseň na hrudi – mohou to být známky, že máte reakci na infuzi (časté – mohou postihnout až 1 osobu z 10).

### **Další nežádoucí účinky**

#### **Velmi časté** (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- nízká hladina draslíku v krvi (hypokalemie)
- průjem
- horečka (pyrexie)
- snížený počet červených krvinek (anémie)

#### **Časté** (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- nízká hladina hořčíku v krvi (hypomagnezemie)
- nízká hladina fosfátů v krvi (hypofosfatemie)
- nízký krevní tlak (hypotenze)
- sípání
- zvracení
- pocit na zvracení
- bolest břicha
- zácpa
- zarudnutí kůže (erytém)
- vyrážka
- zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, což je enzym (bílkovina), který se tvoří v játrech, kostech, ledvinách a střevech
- zvýšená hladina jaterních enzymů (včetně alaninaminotransferázy a aspartátaminotransferázy)
- zvýšená hladina bilirubinu v krvi, což je produkt rozpadu červených krvinek

#### **Méně časté** (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- vysoká hladina fosfátů v krvi (hyperfosfatemie)
- nízká hladina sodíku v krvi (hyponatremie)
- kůže nebo oči jsou velmi citlivé na sluneční světlo nebo jiné formy světla (fototoxicita)
- třes (tremor)
- vysoký počet eozinofilů v krvi (určitý druh bílých krvinek)

#### **Není známo** (četnost z dostupných údajů nelze určit)

- kopřivka

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek REZZAYO uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na štítku injekční lahvičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Injekční lahvičku uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Tento léčivý přípravek smí připravit k použití pouze vyškolený zdravotnický pracovník, který si přečetl úplný návod k použití. Jakmile byl přípravek REZZAYO připraven, má být normálně okamžitě použit. Rekonstituovaný a naředěný infuzní roztok však může být uchováván až po dobu 24 hodin v chladničce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek REZZAYO obsahuje**

- Léčivou látkou je rezafungin. Jedna injekční lahvička obsahuje 200 mg rezafunginu (ve formě rezafungin-acetátu).
- Dalšími pomocnými látkami jsou mannitol, histidin, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný (viz bod 2 „Přípravek REZZAYO obsahuje sodík“).

### **Jak přípravek REZZAYO vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek REZZAYO je prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát) ve skleněné injekční lahvičce s pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s plastovým odtrhovacím víčkem. Je to bílý až světle žlutý prášek, který může tvořit aglomeráty. Jedno balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Mundipharma GmbH,  
De-Saint-Exupery-Strasse 10,  
Frankfurt Am Main,  
60549  
Německo  
Tel.: +49 69506029-000  
E-mail: [info@mundipharma.de](mailto:info@mundipharma.de)

**Výrobce**

Fareva Mirabel  
Route de Marsat Riom  
Clermont-Ferrand  
63963  
Francie

NEBO

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

-----  
Níže uvedené informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Přípravek REZZAYO má být podáván jako jediný přípravek intravenózní infuzí v injekčním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), v injekčním roztoku chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45%) nebo v 5% glukóze.

**POKYNY K POUŽITÍ U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ**

Přípravek REZZAYO musí být před podáním rekonstituován a naředěn.

Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný roztok a naředěný infuzní roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, jsou podmínky uchovávání po otevření před použitím v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě od 2 °C do 8 °C od prvního otevření, pokud rekonstituce a ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Za použití aseptické techniky rekonstituujte jednu injekční lahvičku pomocí 9,5 ml vody pro injekci. Koncentrace rekonstituovaného roztoku v injekční lahvičce bude 20 mg/ml. K rekonstituci prášku v injekční lahvičce nepoužívejte sterilní injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), používejte pouze vodu pro injekci.

Aby bylo pění co nejmenší, intenzivně neprotřepávejte ani nemíchejte. Bílý až světle žlutý prášek se úplně rozpustí. Jemným krouživým pohybem míchejte po dobu až 5 minut, dokud nebude rekonstituovaný roztok čirý a bezbarvý až světle žlutý. Rekonstituovaný roztok se má vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje částice nebo nemá změněnou barvu. Pokud zjistíte odchylky, injekční lahvičku nepoužívejte.

Injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití. Proto musí být nepoužitý rekonstituovaný koncentrát okamžitě zlikvidován.

Při nasycovací dávce 400 mg se má rekonstituční krok opakovat s další injekční lahvičkou přípravku REZZAYO (viz dávkovací tabulka).

Celkový objem infuze má být 250 ml, proto má být objem intravenózního infuzního vaku (nebo lahve) příslušným způsobem upraven, jak je uvedeno v dávkovací tabulce. Asepticky přeneste 10 ml z každé rekonstituované injekční lahvičky do intravenózního infuzního vaku (nebo lahve) obsahujícího buď injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), injekční roztok chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45%) nebo 5% glukózu. Celkový rekonstituovaný objem, který má být přidán do intravenózního vaku nebo lahve, je uveden v dávkovací tabulce. Roztok promíchejte opatrným převrácením intravenózního vaku (nebo lahve). Vyhněte se nadměrnému protřepávání.

Pokud jsou po naředění v roztoku zjištěny částice nebo má roztok změněnou barvu, musí být roztok zlikvidován.

#### **DÁVKOVACÍ TABULKA - PŘÍPRAVA INFUZNÍHO ROZTOKU PRO DOSPĚLÉ**

| <b>Dávka (mg)</b> | <b>Počet injekčních lahviček</b> | <b>Objem, který má být odstraněn z 250ml intravenózního vaku/lahve (ml)</b> | <b>Objem vody pro injekci, který má být přidán do každé injekční lahvičky (ml)</b> | <b>Celkový rekonstituovaný objem, který má být přidán do intravenózního vaku/lahve (ml)</b> | <b>Celkový objem infuze (ml)</b> | <b>Konečná koncentrace infuzního roztoku (mg/ml)</b> |
|-------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------|
| 400               | 2                                | 20                                                                          | 9,5                                                                                | 20*                                                                                         | 250                              | 1,6                                                  |
| 200               | 1                                | 10                                                                          | 9,5                                                                                | 10                                                                                          | 250                              | 0,8                                                  |

\* 10 ml z každé ze dvou injekčních lahviček je v součtu 20 ml.