

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

REZZAYO 200 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 200 mg rezafungin (som acetat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvid/hvidt til lysegul kage eller pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

REZZAYO er indiceret til behandling af invasiv candidiasis hos voksne.

Officielle retningslinjer skal overvejes angående hensigtsmæssig brug af antimykotika.

4.2 Dosering og administration

Behandling med REZZAYO bør initieres af en læge med erfaring i behandling af invasive svampeinfektioner.

Dosering

En enkelt initialdosis på 400 mg på dag 1, efterfulgt af 200 mg på dag 8 og derefter en gang om ugen.

Behandlingsvarigheden skal baseres på patientens kliniske og mikrobiologiske respons. Behandling af svampeinfektioner bør sædvanligvis fortsættes i mindst 14 dage efter sidste positive dyrkning. Under kliniske forsøg blev patienter behandlet med rezafungin i op til 28 dage. Sikkerhedsoplysningerne om rezafungins behandlingsvarighed i mere end 4 uger er begrænsede.

Hvis en planlagt dosis glemmes (ikke gives på den anviste dag), skal den glemte dosis administreres snarest muligt.

- Hvis den glemte dosis administreres inden for 3 dage efter den anviste dag, kan den næste ugentlige dosis gives som planlagt.
- Hvis den glemte dosis administreres mere end 3 dage efter den anviste dag, skal dosisskemaet revideres for at sikre, at der er mindst 4 dage til næste dosis.
- Hvis administration genstartes efter mindst 2 uger efter den glemte dosis, skal dosis startes igen ved 400 mg støddosis.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter i alderen 65 år eller derover (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion Dette lægemiddel kan gives uden hensyntagen til tidspunkter for hæmodialyse (se pkt. 5.2).

Andre populationer

Dosisjustering er ikke nødvendig baseret på patientens vægt (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

REZZAYOs sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Kun til intravenøs anvendelse.

Efter rekonstitution og fortynding (se pkt. 6.6) skal opløsningen administreres ved langsom, intravenøs infusion over cirka 1 time. Infusionstiden kan øges op til 180 minutter for at behandle eventuelle udviklende symptomer på infusionsrelateret reaktion (se pkt. 4.4).

For vejledning om rekonstitution og fortynding af lægemidlet inden administration se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Overfølsomhed over for andre lægemidler af echinocandin-klassen.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Virningen af rezafungin er kun blevet vurderet hos et begrænset antal neutropene patienter (se pkt. 5.1).

Leverpåvirkning

I kliniske forsøg er der set forhøjede leverenzymen hos nogle patienter behandlet med rezafungin. Hos patienter med alvorlige, underliggende sygdomme, som har fået flere andre lægemidler sammen med rezafungin, er der forekommet klinisk signifikant leverdysfunktion. En kausal sammenhæng med rezafungin er ikke påvist. Patienter, som udvikler forhøjede leverenzymen under behandling med rezafungin, skal overvåges og benefit/risk-forholdet ved fortsat rezafungin-behandling skal revurderes.

Infusionsrelaterede reaktioner

Der er rapporteret forbigående infusionsrelaterede reaktioner efter brug af rezafungin karakteriseret ved rødme, følelse af varme, kvalme og trykken for brystet.

I kliniske forsøg forsvandt infusionsreaktionerne inden for få minutter, for nogle uden afbrydelse eller seponering af infusionen. Patienter bør overvåges under infusionen. Hvis infusionen stoppes på grund af en reaktion, kan det overvejes at genstarte infusionen ved en langsommere hastighed efter symptomerne er forsvundet.

Fototoksicitet

Rezafungin kan forårsage en øget risiko for fototoksicitet. Patienter bør rådes til at undgå solekspose og andre kilder til ultraviolet stråling uden tilstrækkelig beskyttelse under behandlingen og i 7 dage efter sidste rezafungin-administration.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis. Det er dermed i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Rezafungins potentielle lægemiddelinteraktion med et antal cytochrom P450-enzymers og/eller transportproteiners probesubstrater er blevet klinisk vurderet. Behovet for dosisjusteringer anses som usandsynligt for lægemidler, der er substrater for CYP2C8-, CYP3A4-, CYP1A2- og CYP2B6-enzymers og P-gp-, BCRP-, OATP-, OCT1-, OCT2-, MATE1- og MATE2-transportproteiner, når de administreres sammen med rezafungin.

Rezafungins potentielle lægemiddelinteraktion med et antal samtidigt administrerede lægemidler er også blevet klinisk vurderet. Behovet for dosisjusteringer anses som usandsynligt for tacrolimus, ciclosporin, ibrutinib, mycophenolat mofetil og venetoclax, når de administreres sammen med rezafungin.

Rezafungin administreret *in vitro* er metabolisk stabil og blev ikke fundet at være et substrat for BCRP-, P-gp-, MRP2-, OATP1B1-, OATP1B3-, OCT1-, OCTN1- og OCTN2-transportproteiner. Derfor anses behovet for dosisjusteringer af rezafungin usandsynligt, når rezafungin bliver administreret samtidig med andre lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ingen data om anvendelse af rezafungin hos gravide kvinder. Dyreforsøg har ikke påvist reproduktions- eller udviklingstoksicitet (se pkt. 5.3). Rezafungin er påvist at krydse placentabarrieren i dyreforsøg. Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Rezafungin bør ikke anvendes under graviditeten og hos kvinder i den fertile alder, som ikke bruger kontraception, medmindre fordelene opvejer den mulige risiko for fosteret.

Amning

Der er ingen data fra anvendelsen af rezafungin til ammende kvinder. Det er ukendt, om rezafungin eller dets metabolitter udskilles i human mælk. Hos rotter blev det observeret, at rezafungin udskilles i mælk (se pkt. 5.3).

En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre, eller behandling med rezafungin skal seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for kvinden.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om effekten af rezafungin på fertiliteten hos mennesker. Rezafungin påvirkede ikke hunrotters fertilitet eller hanrotters reproduktionseffektivitet på trods af reversibel testikulær virkning hos hanrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

REZZAYO påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Baseret på erfaringer fra kliniske forsøgs var de mest hyppige indberettede bivirkninger i forbindelse med rezafungin hypokaliæmi, feber og diarré (meget almindelige bivirkninger).

Forbigående infusionsrelaterede reaktioner er forekommet med rezafungin Disse er karakteriseret ved rødme, varmekøbsfølelse, kvalme og trykken for brystet (se pkt. 4.4).

Liste over bivirkninger i tabelform

Den følgende tabel omfatter bivirkninger fra 151 forsøgspersoner, der fik rezafungin 400/200 mg anført efter systemorganklasse og MedDRAs foretrukne termer med hyppighed svarende til meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og fra spontane indberetninger med ukendt hyppighed (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne anført efter aftagende sværhedsgrad.

Tabel 1. Tabel over bivirkninger

Systemorganklasse	Meget almindelig $\geq 1/10$	Almindelig $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Ikke almindelig $\geq 1/1000$ til $< 1/100$	Ikke kendt
Blod og lymfesystem		Anæmi		
Metabolisme og ernæring	Hypokaliæmi	Hypomagnesiæmi, hypofosfatæmi	Hyperfosfatæmi, hyponatriæmi	
Vaskulære sygdomme		Hypotension		
Luftveje, thorax og mediastinum		Hvæsende vejrtrækning		
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Opkastning, kvalme, mavesmerter, forstoppelse		
Hud og subkutane væv		Erytem, udslæt	Fototoksicitet	Urticaria
Knogler, led, muskler og bindevæv			Rysten	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi			

Systemorganklasser	Meget almindelig ≥ 1/10	Almindelig ≥ 1/100 til < 1/10	Ikke almindelig ≥ 1/1000 til < 1/100	Ikke kendt
Undersøgelser		Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet, forhøjede leverenzymmer, forhøjet alanin-aminotransferase, forhøjet aspartat-aminotransferase, forhøjet bilirubin i blodet	Forhøjet eosinofiltal	
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		Infusionsrelaterede reaktioner		

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om indberetning af alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering tilrådes understøttende og symptomatisk behandling med opretholdelse af homøostase og vitale funktioner.

I et klinisk fase 1-forsøg blev en enkelt dosis på 600 mg og 1400 mg administreret uden rapporteret dosisbegrænsende toksicitet. Rezafungin-doser på 400 mg en gang om ugen i op til 4 uger blev administreret i et klinisk fase 2-forsøg uden rapporteret dosisbegrænsende toksicitet.

Rezafungin er meget proteinbundet og forventes ikke at være dialyserbart (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antimykotika til systemisk brug, andre antimykotika til systemisk brug ATC-kode: J02AX08

Virkningsmekanisme

Rezafungin hæmmer selektivt 1,3-β-D-glucansyntase i svampe. Dette fører til hæmning af dannelsen af 1,3-β-D-glucan, der er en vigtig bestanddel af svampens cellevæg, som ikke findes i pattedyrceller. Hæmning af 1,3-β-D-glucansyntase medfører hurtig og koncentrationsafhængig fungicid aktivitet i *Candida*-arter (spp).

In vitro-aktivitet

Rezafungin MIC₉₀-værdier (opnået med en modificeret EUCAST-metodologi) er generelt ≤ 0,016 mg/l på tværs af non-*parapsilosis Candida* spp. (*Candida parapsilosis* MIC₉₀ = 2 mg/l).

I test mod en samling kliniske isolater af *Candida* spp beriget for echinocandin-resistente og/eller azol-resistente stammer svarede rezafungins aktivitet til anidulafungins

Resistens

Nedsat følsomhed for echinocandiner, herunder rezafungin, skyldes mutationer i *FKS*-gener, der koder for glucansyntasens katalytiske underenhed (*FKS1* for de fleste *Candida* spp.; *FKS1* og *FKS2* for *C. glabrata*).

Fortolkningskriterier til testning for følsomhed

MIC(mindste inhiberende koncentration)-fortolkningskriterier til testning for følsomhed er fastsat af European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) for rezafungin og er angivet her: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Der er anvendt en MIC-metodologi fra EUCAST med mikrofortyndet medie til at teste for følsomheden af *Candida* spp. for rezafungin samt til at opnå de respektive fortolkningsbrydningspunkter.

Klinisk virkning

Candidæmi og invasiv candidiasis hos voksne patienter

Rezafungins virkning ved behandling af patienter med candidæmi og/eller invasiv candidiasis (C/IC) blev vurderet i et enkelt fase 3-studie.

Fase 3-studiet var et prospektivt, randomiseret og dobbeltblindet studie på flere forsøgssteder. Patienter med septisk arthritis i et proteeseled, osteomyelit, endocarditis eller myocarditis, meningitis, endoftalmitis, korioretinitis eller en centralnervesysteminfektion, kronisk dissemineret candidiasis og urinvejscandidiasis som følge af obstruktion eller kirurgisk instrumentering blev udelukket fra studiet. Deltagerne blev randomiseret i et forhold på 1:1 til at få rezafungin som en 400 mg initialdosis på dag 1, efterfulgt af 200 mg på dag 8 og derefter en gang om ugen i 2 til 4 uger i alt eller caspofungin som en enkelt 70 mg intravenøs initialdosis på dag 1 efterfulgt af caspofungin 50 mg intravenøst en gang om dagen i 14 til 28 dage i alt.

I rezafungin- og caspofungin-behandlingsgrupperne havde henholdsvis 70,0 % og 68,7 % af patienterne kun en endelig diagnose med candidæmi. De fleste af dem havde en modificeret APACHE II-score på < 20, hvilket udgør henholdsvis 84,0 % og 81,8 % af deltagerne i rezafungin- og caspofungin-gruppen. I rezafungin- og caspofungin-behandlingsgrupperne havde henholdsvis 88,0 % og 93,9 % af deltagerne et neutrofilantal (ANC) på $\geq 500/\text{mm}^3$ ved baseline.

Det primære effektendepunkt var globalt respons (bekræftet af Data Review Committee [DRC]) på dag 14. Globalt respons blev fastsat ud fra klinisk respons, mykologisk respons og radiologisk respons (for kvalificerede deltagere med IC) Non-inferioritet ville blive konkluderet, hvis den nedre grænse for 95 % konfidensintervallet (CI) for forskellen på helbredelsesfrekvenser på dag 14 (rezafungin-caspofungin) var ≥ 20 %. De sekundære effektendepunkter inkluderede mortalitet af alle årsager efter 30 dage [30-dages ACM] og globalt respons ved dag 5. Resultaterne for disse endepunkter er vist i tabel 2 for mITT-analysesættet, defineret som alle deltagere med en dokumenteret *Candida*-infektion baseret på en vurdering af det centrale laboratorium af en blodkultur eller en kultur fra et normalt sterilt sted taget ≤ 4 dage (96 timer) inden randomisering, og som fik ≥ 1 dosis forsøgslægemiddel.

Tabel 2. Sammenlægning af resultaterne fra fase 3-ReSTORE-studiet (mITT-analysesæt)

	Rezafungin (R) (N = 93) n (%)	Caspofungin (C) (N = 94) n (%)	Forskel (R-C) (95 % CI) [1]
Globalt respons (helbredelse) [1]			
Dag 5	52 (55,9)	49 (52,1)	3,8 (-10,5; 17,9)
Dag 14	55 (59,1)	57 (60,6)	-1,1 (-14,9; 12,7)
Dag 30 ACM (afdød) [2, 3]	22 (23,7)	20 (21,3)	2,4 (-9,7; 14,4)
<p>[1] Tosidede 95 %-konfidensintervaller (CI'er) for de observerede forskelle i helbredelsesfrekvenser (rezafungin minus caspofungin) er beregnet ved justering for de to randomiserings-strata (diagnose [kun candidæmi; invasiv candidiasis] og APACHE II-score/ANC [APACHE II-score \geq 20 ELLER ANC $<$ 500 celler/mm³; APACHE II-score $<$ 20 OG ANC \geq 500 celler/mm³] ved screening) ved hjælp af Miettinen og Nurminens metodologi. Cochran-Mantel-Haenszel vægtning anvendes til stratumvægtning.</p> <p>[2] Tosidede 95 %-konfidensintervaller (CI'er) for den observerede forskel i dødelighed i rezafungin minus caspofungin behandlingsgruppen er beregnet ved hjælp af Miettinen og Nurminens ikke-justerede metodologi.</p> <p>[3] Patienter, som døde på eller før dag 30 eller med ukendt overlevelsesstatus.</p>			

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med REZZAYO i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af invasiv candidiasis (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Generelle farmakokinetiske karakteristika

Rezafungins farmakokinetik er beskrevet hos raske deltagere, særlige populationer og patienter. Rezafungin har en lang halveringstid, hvilket muliggør dosering en gang om ugen. Steady-state opnås med den første initialdosis (to gange den ugentlige vedligeholdelsesdosis).

Fordeling

Rezafungin fordeles hurtigt med en fordelingsvolumen, som er cirka lig med legemsvand (~ 40 l). Rezafungins proteinbinding er høj hos mennesker (> 97 %).

Biotransformation

In vitro var rezafungin stabil på tværs af arter efter inkubation med lever- og tarmmikrosomer samt med hepatocytter.

I et enkeltdosis klinisk forsøg blev radioaktivt mærket (¹⁴C) rezafungin (cirka 400 mg/200 μ Ci radioaktivitet) administreret til raske frivillige. Den vigtigste cirkulerende del var parent-rezafungin; AUC i plasma for rezafungin udgjorde ~ 77 % af det samlede radiocarbon AUC, hvor individuelle metabolitter udgjorde mindre end 10 % hver.

Elimination

Efter enkeltdoser med rezafungin (intravenøs infusion over 1 time; 50, 100, 200 og 400 mg) var rezafungins totale clearance fra kroppen lav (cirka 0,2 l/t) for alle dosis-niveauer med en gennemsnitlig endelig halveringstid på 127 til 146 timer. Dosisfraktionen udskilt i urin som uændret rezafungin var

< 1 % for alle dosisniveauer, hvilket indikerer mindre bidrag til den renale clearance ved udskillelse af rezafungin.

I et enkeltdosis klinisk forsøg blev radioaktivt mærket (^{14}C) rezafungin (cirka 400 mg/200 μCi radioaktivitet) administreret til raske frivillige. Estimeret, gennemsnitlig samlet genfindning af radioaktivitet var 88,3 % på dag 60, baseret på interpolerede data (fra genbesøg hos den kliniske enhed på dag 29 og dag 60). Cirka 74 % af den genfundne radioaktive dosis blev fundet i fæces (primært som uændret rezafungin) og 26 % i urin (hovedsageligt som metabolitter), hvilket indikerer, at rezafungin primært udskilles i fæces som uændret rezafungin.

Linearitet

Efter en intravenøs infusion med enkeltdosis er rezafungins farmakokinetik lineær over et dosisinterval på 50 til 1400 mg. Tiden til opnåelse af maksimal plasmakoncentration (T_{max}) blev som forventet observeret ved afslutningen af infusionen for alle doser, og AUC steg proportionalt med dosis.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Rezafungins PK blev undersøgt hos deltagere med moderat (Child-Pugh B, n=8) og svært (Child-Pugh C, n=8) nedsat leverfunktion. Gennemsnitlig eksponering for rezafungin blev reduceret med cirka 30 % hos deltagere med moderat og svært nedsat leverfunktion sammenlignet med matchede deltagere med normal leverfunktion. Rezafungins PK var ens hos deltagere med moderat og svært nedsat leverfunktion, og eksponering for rezafungin blev ikke ændret med stigende grader af nedsat leverfunktion. Nedsat leverfunktion havde ikke en klinisk betydende indvirkning på rezafungins PK.

Nedsat nyrefunktion

En populations-PK-analyse, herunder data fra fase 1-, fase 2- og fase 3-studier, viste, at kreatininclearance ikke var en væsentlig kovarians for rezafungins PK.

Ældre

En populations-PK-analyse, herunder data fra fase 1-, fase 2- og fase 3-studier, viste, at alder ikke var en væsentlig kovarians for rezafungins PK.

Vægt

En populations-PK-analyse, herunder data fra fase 1-, fase 2- og fase 3-studier, viste, at legemsoverflade var en væsentlig kovarians for rezafungins PK. Eksponeringssimulering hos klinisk overvægtige patienter (kropsmasseindeks (BMI) ≥ 30) viste, at eksponering var reduceret hos disse deltagere, men reduktionen anses ikke for at være have klinisk betydning.

Køn/ethnicitet

En populations-PK-analyse, herunder data fra fase 1-, fase 2- og fase 3-studier, viste, at køn og ethnicitet ikke var en væsentlig kovarians for rezafungins PK.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Rezafungin inducerede et akut histaminfrigørelsesrespons hos rotter, men ikke hos aber.

Rezafungin var negativ for genotoksicitet i *in vitro*-studier med bakterie- og pattedyrceller samt i et mikronukleusstudie hos rotter.

Under reproduktionstoksicitetstudier påvirkede rezafungin ikke parring eller fertilitet hos han- og hunrotter efter intravenøs (kort bolus) administration en gang hver 3. dag ved doser op til 45 mg/kg (6 gange den kliniske eksponering, baseret på AUC fastsat i et separat rottestudie). Under hanfertilitetsstudiet blev nedsat sædmodtilitet bemærket ved ≥ 30 mg/kg, og de fleste hanner udviste

mild/moderat hypospermia ved 45 mg/kg, og havde ingen påviselig bevægelig sæd. Ved rezafungin-doser ≥ 30 mg/kg var der en øget forekomst af sæd med unormal morfologi samt mild til moderat degeneration af sædkanalerne.

I et 3 måneders toksikologistudie hos rotter blev rezafungin doseret intravenøst (kort bolus) en gang hver 3. dag. Hanner doseret med 45 mg/kg udviste minimal kanaldegeneration/atrofi i testene og cellerester i bitestiklerne ved slutningen af 3 måneder. Forekomsten af dette fund var reduceret ved slutningen af en 4 ugers reversibilitetsperiode.

I modsætning hertil var der ingen påvirkning af testikler, bitestikler eller spermatogenese ved 45 mg/kg (omkring 4,7 gange den kliniske dosis baseret på AUC-sammenligninger) hos rotter doseret intravenøst (kort bolus) en gang om ugen i 6 måneder eller efter en 6 måneders restitutionperiode.

Sædkoncentration, produktionsrate, morfologi og motilitet var upåvirket hos voksne aber doseret med rezafungin en gang om ugen op til 30 mg/kg (omkring 6 gange den kliniske dosis baseret på AUC-sammenligninger) i 11 eller 22 uger eller efter en 52 ugers restitutionperiode.

Der blev ikke observeret reproduktions- eller udviklingstoksicitet med rezafungin efter intravenøs administration hos drægtige rotter og kaniner ved $\geq 3,0$ gange den forventede humane AUC plasmakoncentration ved *steady-state*.

I et præ- og postnatalt udviklingsstudie hos rotter, der fik administreret op til 45 mg/kg rezafungin intravenøst, var der ingen utilsigtede virkninger for afkommets vækst, modning eller målinger af neuroadfærd eller forplantningsfunktion. Rezafungin var målbar i lave plasmakoncentrationer hos fostre i dyr, som modtog doser (med koncentrationer i fosterplasma på 2,0-3,6 % af dem, der blev fundet i maternelt plasma), og det blev udskilt i modermælk (med koncentrationer i mælken på 22-26 % i forhold til dem, der blev fundet i maternelt plasma).

Reversibel intentionstremor (defineret som en tremor, der er mere tydelig, når bevægelser påbegyndes) blev observeret i et 3-måneders abestudie med administration en gang hver 3. dag og havde en højere forekomst ved ≥ 30 mg/kg. Niveauet for ingen observeret effekt (NOEL) for intentionstremor anses at være 10 mg/kg i dette studie (omkring 2,5 gange den kliniske dosis baseret på AUC-sammenligninger). Der blev ikke observeret intentionstremor i det 6-måneders abestudie, hvor dyrene blev doseret intravenøst en gang om ugen med op til 30 mg/kg (omkring 5,8 gange den kliniske dosis baseret på AUC-sammenligninger) eller i noget rottestudie.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol
Histidin
Polysorbat 80
Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroxid (til pH-justering)

6.2 Uforligneligheder

Da der ikke foreligger kompatibilitetsstudier, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

3 år.

Stabiliteten af den rekonstituerede opløsning i hætteglasset og den fortyndede opløsning til infusion

Efter rekonstituering med vand til injektionsvæske er den kemiske og fysiske stabilitet efter anbrud dokumenteret til op til henholdsvis 24 timer ved 25 °C og 2 til 8 °C.

Den fortyndede opløsning til infusion (straks efter rekonstituering) er dokumenteret kemisk og fysisk stabil efter anbrud i 48 timer ved 25 °C og 2 til 8 °C.

Fra et mikrobiologisk standpunkt skal den rekonstituerede opløsning og den fortyndede opløsning til infusion straks anvendes. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser inden anvendelse brugerens ansvar og vil normalt være højst 24 timer ved 2 °C til 8 °C efter første åbning, medmindre rekonstitution og fortynding er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 25 °C.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidler, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hætteglas med klorbutyl-gummiprop og en aluminiumforsegling med en aftagelig hætte.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

REZZAYO skal administreres som et enkelt lægemiddel gennem intravenøs infusion i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvæske, opløsning, eller 5 % glucose.

VEJLEDNING TIL ANVENDELSE HOS VOKSNE PATIENTER

REZZAYO skal rekonstitueres og fortyndes inden administration.

Fra et mikrobiologisk standpunkt skal den rekonstituerede opløsning og den fortyndede opløsning til infusion straks anvendes. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser inden anvendelse brugerens ansvar. Det vil normalt være højst 24 timer ved 2 °C til 8 °C efter første anbrud, medmindre rekonstitution og fortynding er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Der skal anvendes aseptisk teknik, når hvert hætteglas med 9,5 ml vand til injektionsvæsker rekonstitueres. Koncentrationen i det rekonstituerede hætteglas vil være 20 mg/ml. Anvend ikke steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning til at rekonstituere hætteglasset. Anvend kun vand til injektionsvæsker.

For at mindske skumdannelse må hætteglasset ikke rystes eller blandes kraftigt. Det hvide til lysegule pulver opløses helt. Bland ved at anvende en forsigtig slyngbevægelse i op til 5 minutter, indtil den rekonstituerede opløsning er en klar, farveløs til lysegul opløsning. Den rekonstituerede opløsning skal kontrolleres visuelt for partikler eller misfarvning. Hvis der er uklartheder, må hætteglasset ikke anvendes.

Hætteglasset er udelukkende til engangsbrug. Derfor skal ikke-anvendt rekonstitueret koncentrat straks bortskaffes.

For 400 mg initialdosen skal rekonstitutions-trinene gentages for det ekstra hætteglas REZZAYO (se doseringstabellen).

Den samlede infunderede volumen skal være 250 ml, og den intravenøse infusionsposes (eller -flaskes) volumen skal derfor justeres derefter som angivet i doseringstabellen. Overfør aseptisk 10 ml fra hvert af de rekonstituerede hætteglas til en intravenøs infusionspose (eller -flaske), der indeholder enten natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvæske, opløsning eller 5 % glucose. Den samlede rekonstituerede volumen skal tilsættes den intravenøse pose eller flaske som angivet i doseringstabellen. Bland opløsningen ved forsigtigt at vende den intravenøse pose (eller flaske) skiftevis op og ned. Må ikke rystes kraftigt.

Efter fortynding skal opløsningen bortskaffes, hvis der ses partikler eller misfarvning.

DOSERINGSTABEL – KLARGØRING AF INFUSIONSVÆSKE, OPLØSNING TIL VOKSNE

Dosis (mg)	Antal hætteglas	Volumen, der skal trækkes ud fra den 250 ml intravenøse pose/flaske (ml)	Volumen af vand til injektionsvæske, der skal tilsættes hvert hætteglas (ml)	Samlet rekonstitueret volumen, der skal tilsættes den intravenøse pose/flaske (ml)	Samlet infusionsvolumen (ml)	Endelig infusionsvæsk koncentration (mg/ml)
400	2	20	9,5	20*	250	1,6
200	1	10	9,5	10	250	0,8

* 10 ml fra hvert af to hætteglas, i alt 20 ml.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1775/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Fareva Mirabel
Route de Marsat Riom
Clermont-Ferrand
63963
Frankrig

ELLER

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en særlig recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2)

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

REZZAYO 200 mg Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
rezafungin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 200 mg rezafungin (som acetat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også, mannitol, histidin, polysorbat 80, saltsyre, natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1775/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

REZZAYO 200 mg pulver til koncentrat
rezafungin
i.v.-anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

REZZAYO 200 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning rezafungin

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få REZZAYO
3. Sådan får du REZZAYO
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er REZZAYO?

REZZAYO indeholder det aktive stof rezafungin, som er et svampemiddel. Rezafungin tilhører en gruppe lægemidler kaldet echinocandiner.

Hvad anvendes REZZAYO til?

Dette lægemiddel gives til voksne for at behandle invasiv candidiasis, en alvorlig svampeinfektion i vævet eller organerne, som er forårsaget af en type gær kaldet *Candida*.

Sådan virker REZZAYO

Lægemidlet blokerer virkningen af et enzym (en type protein), som svampecellerne behøver for at lave et molekyle, der styrker deres cellevægge. Dette gør svampecellerne skrøbelige og stopper svampens vækst. Det stopper spredning af infektionen og giver kroppens naturlige forsvar en chance for at fjerne infektionen.

2. Det skal du vide, før du begynder at få REZZAYO

Brug ikke REZZAYO

- hvis du er allergisk over for rezafungin, andre echinocandiner (såsom caspofungin, anidulafungin) eller et af de øvrige indholdsstoffer i REZZAYO (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får REZZAYO.

Virkning på leveren

Lægen kan beslutte at overvåge din leverfunktion nærmere, hvis du udvikler leverproblemer under behandlingen.

Infusionsrelaterede reaktioner

REZZAYO kan forårsage infusionsrelaterede reaktioner, som kan omfatte hudrødmen (blussen), følelse af varme, kvalme, trykken for brystet. Lægen kan beslutte at overvåge dig under infusionen for tegn på en infusionsrelateret reaktion. Lægen kan beslutte at reducere hastigheden af din infusion, hvis der opstår en infusionsrelateret reaktion.

Lysfølsomhed

REZZAYO kan øge din risiko for fototoksicitet (en tilstand, hvor huden eller øjnene bliver meget overfølsom over for sollys eller andre former for lys). Under behandlingen og i 7 dage efter du har fået den sidste dosis af dette lægemiddel, skal du undgå at være ude i solen eller bruge solarier uden beskyttelse såsom solcreme.

Brug af andre lægemidler sammen med REZZAYO

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Du må ikke bruge dette lægemiddel, medmindre lægen specifikt har bedt dig om det. Hvis du er gravid eller ammer, eller har mistanke om, at du er gravid, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du får dette lægemiddel. Hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder, kan lægen råde dig til at bruge prævention under behandlingen med REZZAYO.

Virningen af REZZAYO på gravide eller ammende kvinder kendes ikke

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er usandsynligt, at dette lægemiddel påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

REZZAYO indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed og er dermed i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan får du REZZAYO

Lægemidlet vil blive klargjort og givet til dig af en læge eller sundhedsperson.

Anbefalet dosis

Din behandling starter med en startdosis (en første dosis af et lægemiddel, som er større end vedligeholdelsesdosen på 400 mg den første dag. Den efterfølges af en vedligeholdelsesdosis på 200 mg på dag 8 af behandlingen og derefter en gang om ugen.

REZZAYO skal indgives en gang om ugen ved infusion (et drop) i din blodåre. Det tager mindst 1 time. Lægen bestemmer, hvor længe infusionstiden skal være, og kan øge den op til 3 timer for at undgå infusionsrelaterede reaktioner.

Lægen fastlægger, hvor længe du skal have behandlingen baseret på din reaktion på lægemidlet, og hvordan du har det.

Generelt vil din behandling fortsætte i mindst 14 dage efter sidste dag, der blev fundet *Candida* i dit blod.

Hvis symptomerne på invasiv candidiasis kommer tilbage, skal du straks fortælle det til lægen eller andre sundhedspersoner.

Hvis du har fået for meget REZZAYO

Du må ikke få dette lægemiddel mere end en gang om ugen. Kontakt straks lægen eller andre sundhedspersoner, hvis du tror, du har fået for meget REZZAYO.

Hvis du har glemt at få en dosis REZZAYO

Da du vil få denne medicin under tæt medicinsk overvågning, er det usandsynligt, at en dosis vil blive glemt. Hvis du glemmer en aftalt tid til at få lægemidlet, skal du kontakte lægen eller en anden sundhedsperson hurtigst muligt for at få en ny tid.

Hvis du holder op med at få REZZAYO

Lægen overvåger din reaktion og tilstand for at fastsætte, hvornår du skal stoppe behandlingen med lægemidlet. Du vil sandsynligvis ikke opleve nogle bivirkningernår behandlingen stopper.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger – fortæl det straks til lægen eller andre sundhedspersoner, hvis du oplever nogen af følgende bivirkninger:

- hudrødmen, følelse af varme, kvalme, trykken for brystet – det kan være tegn på, at du har en infusionsrelateret reaktion (almindelig – kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).

Andre bivirkninger

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- lavt niveau af kalium i blodet (hypokaliæmi)
- diarré
- feber (pyrexia)

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- fald i antallet af røde blodlegemer (anæmi)
- lavt niveau af magnesium i blodet (hypomagnesiæmi), lavt niveau af fosfat i blodet (hypofosfatæmi)
- lavt blodtryk (hypotension)
- hvæsende vejrtrækning
- opkastning
- kvalme
- mavesmerter
- forstoppelse
- hudrødmen (erytem)
- forhøjet niveau af alkalisk fosfatase i blodet, et enzym (protein) lavet i leveren, knoglerne, nyre og tarm
- forhøjede niveauer af leverenzymmer (herunder forhøjet alanin-aminotransferase og aspartat-aminotransferase)
- forhøjet niveau af bilirubin et nedbrydningsprodukt af røde blodlegemer i blodet

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- højt niveau af blodfosfat (hyperfosfatæmi)
- lavt blodnatrium (hyponatriæmi)
- hud eller øjne bliver følsomme over for sollys eller andre former for lys (fototoksicitet)
- rysten (tremor)
- høje eosinofilniveauer (en type hvide blodceller) i blodet

Ukendt (hyppighed kan ikke fastlægges fra foreliggende data)

- nældefeber (urticaria)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Du og dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglasetiketten (efter EXP). Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Kun en uddannet sundhedsperson, der har læst den fulde instruktion, må klargøre lægemidlet til brug. Når REZZAYO er klargjort, skal det normalt anvendes straks. Den rekonstituerede og fortyndede infusionsopløsning kan opbevares i køleskabet i op til 24 timer.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

REZZAYO indeholder:

- Aktivt stof: rezafungin Hvert hætteglas indeholder 200 mg rezafungin (som acetat).
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol, histidin, polysorbat 80, saltsyre, natriumhydroxid (se punkt 2 "REZZAYO indeholder natrium").

Udseende og pakningsstørrelser

REZZAYO er et pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning i et hætteglas med en gummiprop og en aluminiumsforsøgling med en aftagelig hætte. Det er en/et hvid/hvidt til lysegul kage eller pulver Hver pakning indeholder 1 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Mundipharma GmbH,
De-Saint-Exupery-Strasse 10,
Frankfurt Am Main,
60549
Tyskland
Tlf.: +49 69506029-000
E-mail: info@mundipharma.de

Fremstiller

Fareva Mirabel
Route de Marsat Riom
Clermont-Ferrand
63963
Frankrig

ELLER

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

REZZAYO skal administreres som et enkelt lægemiddel via intravenøs infusion i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, natriumchlorid, 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvæske, opløsning eller 5 % glucose.

VEJLEDNING TIL ANVENDELSE HOS VOKSNE PATIENTER

REZZAYO skal rekonstitueres og fortyndes inden administration.

Fra et mikrobiologisk standpunkt skal den rekonstituerede opløsning og den fortyndede opløsning til infusion straks anvendes. Hvis den ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser inden anvendelse brugerens ansvar. Det vil normalt være højst 24 timer ved 2 °C til 8 °C efter første åbning, medmindre rekonstitution og fortynding er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Der skal anvendes aseptisk teknik, når hvert hætteglas med 9,5 ml vand til injektionsvæsker rekonstitueres. Den rekonstituerede hætteglaskoncentration vil være 20 mg/ml. Anvend ikke steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning til at rekonstituere hætteglasset. Anvend kun vand til injektionsvæsker.

For at mindske skumdannelse må hætteglasset ikke rystes eller blandes kraftigt. Det hvide til lysegule pulver opløses helt. Bland ved at anvende en forsigtig slyngbevægelse i op til 5 minutter, indtil den rekonstituerede opløsning er en klar, farveløs til lysegul opløsning. Den rekonstituerede opløsning skal kontrolleres visuelt for partikler eller misfarvning. Hvis der er uklarheder, må hætteglasset ikke anvendes.

Hætteglasset er udelukkende til engangsbrug. Derfor skal ikke anvendt rekonstitueret koncentrat straks bortskaffes.

For 400 mg initialdosen skal rekonstitutions-trinene gentages for et ekstra hætteglas REZZAYO (se doseringstabellen).

Den samlede infunderede volumen skal være 250 ml, derfor skal den intravenøse infusionspose (eller -flaskes) volumen justeres derefter, som angivet i doseringstabellen. Overfør aseptisk 10 ml fra hvert af de rekonstituerede hætteglas til en intravenøs infusionspose (eller -flaske), der indeholder enten

natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvæske, opløsning eller 5 % glucose. Den samlede rekonstituerede volumen skal tilsættes den intravenøse pose eller flaske som angivet i doseringstabellen. Bland opløsningen ved forsigtigt at vende den intravenøse pose (eller flaske) skiftevis op og ned. Må ikke rystes.

Hvis der ses partikler eller misfarvning efter fortynding, skal opløsningen bortskaffes.

DOSERINGSTABEL – KLARGØRING AF INFUSIONSVÆSKE, OPLØSNING TIL VOKSNE

Dosis (mg)	Antal hætteglas	Volumen, der skal trækkes ud fra den 250 ml intravenøse pose/flaske (ml)	Volumen af vand til injektionsvæske, der skal tilsættes hvert hætteglas (ml)	Samlet rekonstitueret volumen, der skal tilsættes den intravenøse pose/flaske (ml)	Samlet infusionsvolumen (ml)	Endelig infusionsvæsk koncentration (mg/ml)
400	2	20	9,5	20*	250	1,6
200	1	10	9,5	10	250	0,8

* 10 ml fra hvert af to hætteglas, i alt 20 ml.