

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

REZZAYO 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Durchstechflasche enthält 200 mg Rezafungin (als Acetat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Weißer bis blassgelber Kuchen bzw. weißes bis blassgelbes Pulver.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

REZZAYO wird angewendet zur Behandlung der invasiven Candidainfektion bei Erwachsenen.

Es sind die offiziellen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung von Antimykotika zu beachten.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung mit REZZAYO sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung invasiver Pilzinfektionen eingeleitet werden.

#### Dosierung

Am 1. Tag wird eine Initialdosis von 400 mg als Einzelgabe angewendet, gefolgt von 200 mg an Tag 8 und anschließend einmal wöchentlich.

Die Dauer der Behandlung sollte sich nach dem klinischen und mikrobiologischen Ansprechen des Patienten richten. Im Allgemeinen sollte eine antimykotische Therapie über mindestens 14 Tage nach dem letzten positiven Kulturergebnis fortgesetzt werden. Während klinischer Studien wurden die Patienten bis zu 28 Tage lang mit Rezafungin behandelt. Die Sicherheitsinformationen zu einer Behandlung mit Rezafungin über mehr als 4 Wochen sind begrenzt.

Wenn eine geplante Dosis nicht am geplanten Tag angewendet wird, sollte die versäumte Dosis so bald wie möglich angewendet werden.

- Wenn die ausgelassene Dosis innerhalb von 3 Tagen nach dem geplanten Tag angewendet wird, kann die nächste wöchentliche Dosis plangemäß gegeben werden.
- Wenn die ausgelassene Dosis mehr als 3 Tage nach dem geplanten Tag angewendet wird, ist der Dosierungsplan zu ändern, um zu gewährleisten, dass bis zur nächsten Dosis mindestens 4 Tage vergehen.

- Wenn die Anwendung mehr als 2 Wochen nach der ausgelassenen Dosis wiederaufgenommen wird, ist die Behandlung mit der Initialdosis von 400 mg wiederaufzunehmen.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ab einem Alter von 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Beeinträchtigung der Leberfunktion*

Bei Patienten mit Beeinträchtigung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Beeinträchtigung der Nierenfunktion*

Bei Patienten mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Dieses Arzneimittel kann unabhängig vom Zeitpunkt einer Hämodialyse gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Sonstige Patientengruppen*

Es ist keine Dosisanpassung abhängig vom Gewicht der Patienten erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von REZZAYO bei Kindern im Alter unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Anwendung.

Nach Rekonstitution und Verdünnung (siehe Abschnitt 6.6) sollte die Lösung mittels langsamer intravenöser Infusion über einen Zeitraum von ca. 1 Stunde angewendet werden. Die Infusionsdauer kann auf bis zu 180 Minuten verlängert werden, um etwaige auftretende Symptome einer infusionsbedingten Reaktion zu mildern (siehe Abschnitt 4.4).

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen andere Arzneimittel der Klasse der Echinocandine.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die Wirksamkeit von Rezafungin wurde nur an einer begrenzten Anzahl von Patienten mit Neutropenie untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

## Wirkungen auf die Leber

In klinischen Studien wurden bei einigen mit Rezafungin behandelten Patienten erhöhte Leberenzymwerte beobachtet. Bei manchen Patienten mit schwerwiegenden Grunderkrankungen, die gleichzeitig mit Rezafungin mehrere Begleitmedikationen erhielten, ist eine klinisch signifikante Leberfunktionsstörung aufgetreten. Ein Kausalzusammenhang mit Rezafungin wurde dabei nicht festgestellt. Patienten, bei denen während der Rezafungin-Therapie erhöhte Leberenzymwerte auftreten, sind zu überwachen, und das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Fortführung der Rezafungin-Therapie ist erneut zu überprüfen.

## Infusionsbedingte Reaktionen

Bei der Anwendung von Rezafungin sind vorübergehende infusionsbedingte Reaktionen wie Rötung, Gefühl der Wärme, Übelkeit und Brustenge aufgetreten.

In klinischen Studien klangen Infusionsreaktionen innerhalb von Minuten ab, teilweise ohne Unterbrechung oder Abbruch der Infusion. Die Patienten sind während der Infusion zu überwachen. Wenn die Infusion aufgrund einer Reaktion unterbrochen wird, kann in Erwägung gezogen werden, die Infusion mit einer langsameren Infusionsrate wiederaufzunehmen, nachdem die Symptome abgeklungen sind.

## Phototoxizität

Rezafungin kann zu einem erhöhten Phototoxizitätsrisiko führen. Die Patienten sind anzuweisen, während der Behandlung und während eines Zeitraums von 7 Tagen nach der letzten Anwendung von Rezafungin eine Exposition gegenüber Sonnenlicht und anderen Quellen von UV-Strahlung ohne angemessenen Schutz zu vermeiden.

## Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Das Potenzial von Rezafungin für Arzneimittelwechselwirkungen wurde mit einer Reihe von Testsubstraten von Cytochrom-P450-Enzymen und/oder Transporterproteinen klinisch untersucht. Es gilt als unwahrscheinlich, dass die Dosis von Arzneimitteln, die Substrate für die Enzyme CYP2C8, CYP3A4, CYP1A2 und CYP2B6 sowie für die Transporterproteine P-gp, BCRP, OATP, OCT1, OCT2, MATE1 und MATE2 sind, bei gleichzeitiger Anwendung mit Rezafungin angepasst werden muss.

Das Potenzial von Rezafungin für Arzneimittelwechselwirkungen wurde mit einer Reihe gleichzeitig angewandeter Arzneimittel ebenfalls klinisch untersucht. Es gilt als unwahrscheinlich, dass die Dosis von Tacrolimus, Ciclosporin, Ibrutinib, Mycophenolatmofetil und Venetoclax, bei gleichzeitiger Anwendung mit Rezafungin, angepasst werden muss.

*In vitro* ist Rezafungin metabolisch stabil, und es wurde festgestellt, dass es kein Substrat für die Transporterproteine BCRP, P-gp, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCTN1 und OCTN2 ist. Daher gilt es als unwahrscheinlich, dass die Dosis von Rezafungin bei gleichzeitiger Anwendung von Rezafungin mit anderen Arzneimitteln angepasst werden muss.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Rezafungin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass Rezapfung plazentagängig ist. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Die Anwendung von Rezapfung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen überwiegt gegenüber dem potenziellen Risiko für den Fötus.

#### Stillzeit

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Rezapfungin bei stillenden Frauen vor. Es ist nicht bekannt, ob Rezapfungin oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Bei Ratten wurde ein Übergang von Rezapfungin in die Muttermilch beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder die Behandlung mit Rezapfungin zu unterbrechen ist/auf die Behandlung mit Rezapfungin verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

#### Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Rezapfungin auf die menschliche Fertilität vor. Rezapfungin hatte keine Auswirkungen auf die Fertilität bei weiblichen Ratten und, trotz reversibler Auswirkungen auf die Hoden bei männlichen Ratten, auch keine Auswirkungen auf die Fortpflanzungsleistung bei männlichen Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

REZZAYO hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Basierend auf Erfahrungen aus klinischen Studien waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Rezapfungin Hypokaliämie, Fieber und Diarrhoe (sehr häufige Nebenwirkungen).

Bei der Anwendung von Rezapfungin sind vorübergehende infusionsbedingte Reaktionen wie Rötung, Gefühl der Wärme, Übelkeit und Brustenge aufgetreten (siehe Abschnitt 4.4).

#### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

In der nachfolgenden Tabelle sind die bei 151 Patienten unter Behandlung mit Rezapfungin 400/200 mg aufgetretenen Nebenwirkungen nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und bevorzugten MedDRA-Begriffen genannt. Sie werden gemäß den Häufigkeitskategorien sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$  bis  $< 1/1\ 000$ ) und sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ) sowie aus Spontanmeldungen mit der Häufigkeit „nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)“ aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgelistet.

**Tabelle 1. Tabelle der Nebenwirkungen**

Systemorganklasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1 000, < 1/100	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie	Hypomagnesiämie, Hypophosphatämie	Hyperphosphatämie, Hyponatriämie	
Gefäßerkrankungen		Hypotonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Giemen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerz, Obstipation		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Erythem, Ausschlag	Phototoxizität	Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen			Tremor	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber			
Untersuchungen		erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhte Leberenzyme, erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhtes Bilirubin im Blut	erhöhte Eosinophilenzahl	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Infusionsbedingte Reaktionen		

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Im Falle einer Überdosierung werden unterstützende Therapiemaßnahmen und eine symptomatische Behandlung mit Aufrechterhaltung der Homöostase und der Vitalfunktionen empfohlen.

In einer klinischen Phase-I-Studie wurden Einzeldosen von 600 mg und 1 400 mg angewendet, ohne dass über eine dosislimitierende Toxizität berichtet wurde. In einer klinischen Phase-II-Studie wurden Rezafungin-Dosen von einmal wöchentlich 400 mg über einen Zeitraum von bis zu 4 Wochen angewendet, ohne dass über eine dosislimitierende Toxizität berichtet wurde.

Rezafungin ist in hohem Maße an Proteine gebunden und es wird davon ausgegangen, dass es nicht dialysierbar ist (siehe Abschnitt 5.2).

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung; andere Antimykotika zur systemischen Anwendung, ATC-Code: J02AX08

#### Wirkmechanismus

Rezafungin hemmt selektiv die 1,3- $\beta$ -D-Glucansynthese des Pilzes. Daraus resultiert eine Hemmung der Bildung von 1,3- $\beta$ -D-Glucan, einem essenziellen Bestandteil der Zellwand von Pilzen, der in Säugetierzellen nicht vorhanden ist. Die Hemmung der Synthese von 1,3- $\beta$ -D-Glucan führt zu einer schnellen und konzentrationsabhängigen fungiziden Aktivität in *Candida*-Arten (spp.).

#### In-vitro-Aktivität

Die MHK<sub>90</sub>-Werte von Rezafungin (die anhand einer modifizierten EUCAST-Methode ermittelt wurden) betragen im Allgemeinen für alle Arten, bei denen es sich nicht um *Candida parapsilosis* handelt,  $\leq 0,016$  mg/l (*Candida parapsilosis*-MHK<sub>90</sub> = 2 mg/l).

Bei einer Untersuchung anhand einer Sammlung klinischer Isolate von *Candida* spp., bei denen eine Anreicherung mit Echinocandin-resistenten und/oder Azol-resistenten Stämmen vorgenommen worden war, war die Aktivität von Rezafungin mit der von Anidulafungin vergleichbar.

#### Resistenz

Eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Echinocandinen, einschließlich Rezafungin, ist auf Mutationen der für die katalytischen Untereinheiten der Glucansynthese kodierenden *FKS*-Gene (*FKS1* für die meisten *Candida* spp.; *FKS1* und *FKS2* für *C. glabrata*) zurückzuführen.

#### Interpretationskriterien bei Empfindlichkeitstests

Für Rezafungin wurden vom Europäischen Ausschuss für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit (EUCAST) Interpretationskriterien für die Minimale Hemmkonzentration (MHK) bei Empfindlichkeitstests etabliert. Diese sind hier aufgeführt:

[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)

Zur Untersuchung der Empfindlichkeit von *Candida* spp. gegenüber Rezafungin sowie zur Ermittlung der jeweiligen interpretativen Breakpoints wurde eine modifizierte EUCAST Bouillon-Mikroverdünnungsmethode angewendet.

#### Klinische Wirksamkeit

##### *Candidämie und invasive Candidainfektion bei erwachsenen Patienten*

Die Wirksamkeit von Rezafungin bei der Behandlung von Patienten mit Candidämie und/oder invasiver Candidainfektion (C/IC) wurde in einer einzelnen Phase-III-Studie untersucht.

Die Phase-III-Studie war eine multizentrische, prospektive, randomisierte und doppelblinde Studie. Patienten mit septischer Arthritis in einer Gelenkprothese, Osteomyelitis, Endokarditis oder Myokarditis, Meningitis, Endophthalmitis, Chorioretinitis oder Infektion des Zentralnervensystems, chronischer disseminierter Candidose und Harnwegs-Candidose, die auf eine Obstruktion oder chirurgische Instrumente zurückzuführen war, waren von der Studie ausgeschlossen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert, um Rezafungin als Initialdosis von 400 mg an Tag 1 gefolgt von 200 mg an Tag 8 und anschließend einmal wöchentlich zu erhalten, für eine Gesamtdauer von 2 bis 4 Wochen, oder Caspofungin als einzelne intravenöse 70-mg-Initialdosis an Tag 1 gefolgt von Caspofungin 50 mg i.v. einmal täglich, für eine Gesamt-Behandlungsdauer von 14 bis 28 Tagen.

In der Rezafungin- und Caspofungin-Behandlungsgruppe wiesen nur 70,0 % bzw. 68,7 % der Patienten im Rahmen der abschließenden Diagnose eine Candidämie auf. Bei den meisten lag ein modifizierter APACHE-II-Score von < 20 vor; dies entsprach 84,0 % bzw. 81,8 % der Rezafungin- bzw. Caspofungin-Patienten. In der Rezafungin- und Caspofungin-Behandlungsgruppe hatten 88,0 % bzw. 93,9 % der Patienten eine absolute Neutrophilenzahl (ANC)  $\geq 500/\text{mm}^3$  bei Studienbeginn.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das Gesamtansprechen (bestätigt durch das Datenüberprüfungskomitee [Data Review Committee, DRC]) an Tag 14. Das Gesamtansprechen wurde anhand des klinischen Ansprechens, des mykologischen Ansprechens und des radiologischen Ansprechens (für Patienten mit IC, die sich für die Studie qualifizierten) bestimmt. Die Schlussfolgerung einer Nichtunterlegenheit wurde gezogen, wenn die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls (KI) für die Differenz der Heilungsraten an Tag 14 (Rezafungin-Caspofungin)  $> -20\%$  betrug. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte umfassten Gesamtmortalität an Tag 30 [ACM (All Cause Mortality) an Tag 30] und Gesamtansprechen an Tag 5. Die Ergebnisse dieser Endpunkte sind in Tabelle 2 für das mITT-Analyseset gezeigt. Dieses war definiert als alle Patienten mit einer dokumentierten *Candidainfektion* basierend auf einer durch das Zentrallabor durchgeführten Auswertung einer Blutkultur oder einer Kultur aus einer normalerweise sterilen Stelle, die  $\leq 4$  Tage (96 Stunden) vor der Randomisierung gewonnen wurde. Die Patienten in diesem Analyseset mussten  $\geq 1$  Dosis des Prüfpräparats erhalten haben.

**Tabelle 2. Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Phase-III-Studie ReSTORE (mITT-Analyseset)**

	<b>Rezafungin (R) (N = 93) n (%)</b>	<b>Caspofungin (C) (N = 94) n (%)</b>	<b>Differenz (R-C) (95%-KI) [1]</b>
<b>Gesamtansprechen (Heilung) [1]</b>			
Tag 5	52 (55,9)	49 (52,1)	3,8 (-10,5; 17,9)
Tag 14	55 (59,1)	57 (60,6)	-1,1 (-14,9; 12,7)
<b>ACM an Tag 30 (verstorben) [2, 3]</b>	22 (23,7)	20 (21,3)	2,4 (-9,7, 14,4)
<p>[1] Zweiseitige 95%-Konfidenzintervalle (KI) für die beobachteten Differenzen bei den Heilungsraten (Rezafungin minus Caspofungin) werden unter Bereinigung um die zwei Randomisierungsstrata (Diagnose [nur Candidämie; invasive Candidainfektion] und APACHE II-Score/ANC [APACHE II-Score <math>\geq 20</math> ODER ANC <math>&lt; 500</math> Zellen/<math>\text{mm}^3</math>; APACHE-II-Score <math>&lt; 20</math> UND ANC <math>\geq 500</math> Zellen/<math>\text{mm}^3</math>] beim Screening) unter Verwendung der Methodik nach Miettinen und Nurminen berechnet. Für die Stratungewichtungen werden Cochran-Mantel-Haenszel-Gewichtungen verwendet.</p> <p>[2] Zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall (KI) für die beobachtete Differenz bei den Todesraten, Rezafungin- minus Caspofungin-Behandlungsgruppe, wird unter Verwendung der unbereinigten Methodik nach Miettinen und Nurminen berechnet.</p> <p>[3] Patienten, die an oder vor Tag 30 starben, oder mit unbekanntem Überlebensstatus.</p>			

## Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für REZZAYO eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der invasiven Candidainfektion gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Allgemeine pharmakokinetische Merkmale

Die Pharmakokinetik von Rezafungin wurde bei gesunden Probanden, besonderen Patientengruppen und Patienten beschrieben. Rezafungin hat eine lange Halbwertszeit, die eine einmal wöchentliche Dosierung ermöglicht. Der *Steady-State* wird mit der Initialdosis (das Zweifache der wöchentlichen Erhaltungsdosis) erreicht.

### Verteilung

Rezafungin wird schnell verteilt, mit einem Verteilungsvolumen, das etwa dem Gesamtkörperwasser (~ 40 l) entspricht. Die Proteinbindung von Rezafungin ist beim Menschen hoch (> 97 %).

### Biotransformation

*In vitro* war Rezafungin nach Inkubation mit Leber- und Darmmikrosomen sowie mit Hepatozyten über alle Tierarten hinweg stabil.

In einer klinischen Einzeldosis-Studie wurde radioaktiv markiertes (<sup>14</sup>C)-Rezafungin (ca. 400 mg/200 µCi Radioaktivität) gesunden Freiwilligen gegeben. Der zirkulierende Hauptanteil war der Rezafungin-Ausgangsstoff. Auf die Plasma-AUC von Rezafungin entfielen ~ 77 % der AUC des Gesamt-Radiokohlenstoffs, wobei auf die einzelnen Metaboliten jeweils weniger als 10 % entfielen.

### Elimination

Nach Gabe von Rezafungin-Einzeldosen (intravenöse Infusion über 1 Stunde; 50, 100, 200 und 400 mg) war die mittlere Gesamt-Körperclearance von Rezafungin mit ca. 0,2 l/Stunde über alle Dosisstufen hinweg niedrig, mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von 127 bis 146 Stunden. Die über den Urin als unverändertes Rezafungin ausgeschiedene Fraktion der Dosis betrug bei allen Dosisstufen < 1 %, was darauf hinweist, dass der Beitrag der renalen Clearance bei der Ausscheidung von Rezafungin gering ist.

In einer klinischen Einzeldosis-Studie wurde radioaktiv markiertes (<sup>14</sup>C)-Rezafungin (ca. 400 mg/200 µCi Radioaktivität) gesunden Freiwilligen gegeben. Die geschätzte mittlere Gesamt-Wiederfindung der Radioaktivität betrug an Tag 60 88,3 %; dies basierte auf interpolierten Daten (ermittelt an erneuten Terminen in der klinischen Einrichtung an Tag 29 und Tag 60). Ca. 74 % der radioaktiven Dosis wurden in den Fäzes (primär als unverändertes Rezafungin) und 26 % im Urin (hauptsächlich als Metaboliten) wiedergefunden. Dies weist darauf hin, dass die Elimination von Rezafungin primär über die Fäzes in Form unveränderten Rezafungins erfolgt.

### Linearität

Nach intravenöser Infusion einer Einzeldosis ist die Pharmakokinetik von Rezafungin über einen Dosisbereich von 50 bis 1 400 mg hinweg linear. Die beobachtete Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ( $T_{max}$ ) war bei allen Dosen die Zeit bis zum Ende der Infusion (wie erwartet), und die AUC stieg dosisproportional an.

### Besondere Patientengruppen

#### *Beeinträchtigung der Leberfunktion*

Die Pharmakokinetik von Rezafungin wurde bei Patienten mit mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B, n = 8) und schwerer (Child-Pugh-Klasse C, n = 8) Beeinträchtigung der Leberfunktion untersucht. Die mittlere Exposition gegenüber Rezafungin war bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion im Vergleich zu entsprechenden Patienten mit normaler Leberfunktion um ca. 30 % reduziert. Die Pharmakokinetik von Rezafungin war bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion ähnlich, und die Exposition gegenüber Rezafungin änderte sich mit zunehmendem Grad der Beeinträchtigung der Leberfunktion nicht. Eine Beeinträchtigung der Leberfunktion hatte keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Rezafungin.

#### *Beeinträchtigung der Nierenfunktion*

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse, die Daten aus Phase-I-, Phase-II- und Phase-III-Studien umfasste, zeigte, dass die Kreatinin-Clearance keine signifikante Kovariate der Pharmakokinetik von Rezafungin ist.

#### *Ältere Patienten*

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse, die Daten aus Phase-I-, Phase-II- und Phase-III-Studien umfasste, zeigte, dass das Alter keine signifikante Kovariate der Pharmakokinetik von Rezafungin ist.

#### *Gewicht*

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse, die Daten aus Phase-I-, Phase-II- und Phase-III-Studien umfasste, zeigte, dass die Körperoberfläche eine signifikante Kovariate der Pharmakokinetik von Rezafungin ist. Eine Simulation der Exposition bei klinisch adipösen Patienten (Body-Mass-Index (BMI)  $\geq 30$ ) zeigte, dass die Exposition bei diesen Patienten reduziert ist; diese Reduktion wird jedoch nicht als klinisch bedeutsam angesehen.

#### *Geschlecht/ethnische Herkunft*

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse, die Daten aus Phase-I-, Phase-II- und Phase-III-Studien umfasste, zeigte, dass Geschlecht und ethnische Herkunft keine signifikanten Kovariaten der Pharmakokinetik von Rezafungin sind.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Rezafungin induzierte bei Ratten eine akute Histamin-Freisetzungsreaktion, diese Reaktion wurde bei Affen nicht induziert.

Rezafungin wurde in den an Bakterien- und Säugetierzellen durchgeführten *In-vitro*-Studien und in einem Mikronukleus-Test an Ratten negativ auf Genotoxizität getestet.

Im Rahmen von Studien zur Reproduktionstoxizität hatte Rezafungin keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten oder die Fertilität bei männlichen und weiblichen Ratten nach intravenöser Verabreichung (schnelle Bolusinjektion) einmal alle 3 Tage bei Dosen von bis zu 45 mg/kg (das 6-Fache der klinischen Exposition basierend auf der in einer separaten Studie an Ratten ermittelten AUC). Im Rahmen der Fertilitätsstudie bei männlichen Tieren wurde bei  $\geq 30$  mg/kg eine verringerte Motilität der Spermien festgestellt, und bei 45 mg/kg zeigten die meisten männlichen Tiere eine leichte/mittelschwere Hypospermie und wiesen keine nachweisbaren motilen Spermien auf. Bei Rezafungin-Dosen von  $\geq 30$  mg/kg war die Inzidenz von Spermien mit abnormer Morphologie sowie die Inzidenz von leichter bis mittelgradiger Degeneration der Samenkanälchen erhöht.

In einer 3-monatigen toxikologischen Studie an Ratten wurde Rezafungin einmal alle 3 Tage intravenös (mittels schneller Bolusinjektion) verabreicht. Männliche Tiere, die eine Dosis von 45 mg/kg erhielten, zeigten nach 3 Monaten eine minimale Kanälchendegeneration/Atrophie in den Hoden und Zelltrümmer in den Nebenhoden. Die Inzidenz dieses Befundes ging bis zum Ende einer 4-wöchigen Reversibilitätsperiode zurück.

Im Gegensatz dazu gab es bei Ratten, die 6 Monate lang einmal wöchentlich eine intravenöse Dosis (mittels schneller Bolusinjektion) erhielten, bzw. nach einer 6-monatigen Erholungsperiode bei einer Dosis von 45 mg/kg (d. h. bei etwa dem 4,7-Fachen der klinischen Dosis basierend auf einem Vergleich der AUC) keine Auswirkungen auf Hoden, Nebenhoden oder Spermatogenese.

Konzentration, Produktionsrate, Morphologie und Motilität der Spermien waren bei erwachsenen Affen, die 11 oder 22 Wochen lang einmal wöchentlich Rezapungin in einer Dosis von bis zu 30 mg/kg (etwa das 6-Fache der klinischen Dosis basierend auf einem Vergleich der AUC) erhielten, bzw. nach einer 52-wöchigen Erholungsperiode nicht beeinträchtigt.

Es wurde nach intravenöser Verabreichung von Rezapungin an trächtige Ratten und Kaninchen bei  $\geq$  dem 3,0-fachen der prognostizierten AUC-Plasmakonzentration im Steady-State beim Menschen keine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität beobachtet.

In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten, denen bis zu 45 mg/kg Rezapungin intravenös verabreicht wurden, wurden keine unerwünschten Wirkungen auf das Wachstum, die Reifung oder die Indikatoren für verhaltensneurologische oder reproduktive Funktion beobachtet. Rezapungin war im Plasma der Föten behandelter Tiere in niedrigen Konzentrationen messbar (wobei die Konzentrationen im fötalen Plasma 2,0–3,6 % der im maternalen Plasma festgestellten Konzentrationen betragen), und es ging in die Muttermilch über (wobei die Konzentrationen in der Milch 22–26 % der im maternalen Plasma festgestellten Konzentrationen betragen).

Reversible Intentionstremores (definiert als ein Tremor, der ausgeprägter ist, wenn zielgerichtete Bewegungen ausgeführt werden) wurden in einer 3-monatigen Studie an Affen bei Verabreichung einmal alle 3 Tage beobachtet und traten bei  $\geq$  30 mg/kg häufiger auf. Die Dosis ohne beobachtbare Wirkung (*No Observed Effect Level*, NOEL) für Intentionstremores wird in dieser Studie auf 10 mg/kg (etwa das 2,5-Fache der klinischen Dosis basierend auf einem Vergleich der AUC) festgelegt. Intentionstremores wurden in der 6-monatigen Studie an Affen, in der die Tiere einmal wöchentlich eine intravenöse Dosis von bis zu 30 mg/kg (etwa das 5,8-Fache der klinischen Dosis basierend auf einem Vergleich der AUC) erhielten, oder in Studien an Ratten nicht beobachtet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mannitol  
Histidin  
Polysorbat 80  
Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)  
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre.

Stabilität der rekonstituierten Lösung in der Durchstechflasche und der verdünnten Infusionslösung

Die chemische und physikalische Stabilität nach Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke wurde für bis zu 24 Stunden bei 25 °C und 2 °C bis 8 °C gezeigt.

Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösung (unmittelbar nach der Rekonstitution) wurde für 48 Stunden bei 25 °C und 2 °C bis 8 °C gezeigt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollten die rekonstituierte Lösung und die verdünnte Infusionslösung sofort angewendet werden. Falls das Arzneimittel nicht sofort angewendet wird, liegen die Bedingungen der Aufbewahrung nach Anbruch und vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders. Die Aufbewahrung sollte nach dem ersten Öffnen normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen, es sei denn, Rekonstitution und Verdünnung sind unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Durchstechflasche aus Glas mit Chlorobutyl-Gummistopfen und Aluminiumsiegel mit Flip-off-Schutzkappe aus Kunststoff.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

REZZAYO sollte als Einzelwirkstoff mittels intravenöser Infusion in Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %), Natriumchlorid-Injektionslösung 4,5 mg/ml (0,45 %) oder 5%iger Glucose-Lösung angewendet werden.

### **ANWEISUNGEN ZUR ANWENDUNG BEI ERWACHSENEN PATIENTEN**

REZZAYO muss vor der Anwendung rekonstituiert und verdünnt werden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollten die rekonstituierte Lösung und die verdünnte Infusionslösung sofort angewendet werden. Falls das Arzneimittel nicht sofort angewendet wird, liegen die Bedingungen der Aufbewahrung nach Anbruch und vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders. Die Aufbewahrung sollte nach dem ersten Öffnen normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen, es sei denn, Rekonstitution und Verdünnung sind unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt.

Jede Durchstechflasche sollte, unter aseptischen Bedingungen, mit 9,5 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden. Die Konzentration der rekonstituierten Durchstechflasche beträgt dann 20 mg/ml. Für die Rekonstitution des Inhalts der Durchstechflasche keine sterile Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %), sondern ausschließlich Wasser für Injektionszwecke verwenden.

Um Schaumbildung vorzubeugen, darf das Arzneimittel nicht geschüttelt oder heftig gemischt werden. Das weiße bis blassgelbe Pulver löst sich vollständig auf. Das Arzneimittel mit vorsichtig kreisender Bewegung 5 Minuten lang mischen, bis die rekonstituierte Lösung klar und farblos bis blassgelb ist. Die rekonstituierte Lösung muss einer Sichtprüfung auf Partikel oder Verfärbung unterzogen werden. Wenn Unregelmäßigkeiten festgestellt werden, die Durchstechflasche nicht verwenden.

Die Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Daher muss nicht aufgebrauchtes rekonstituiertes Konzentrat unverzüglich entsorgt werden.

Für die 400-mg-Initialdosis ist der Rekonstitutionsschritt für eine weitere REZZAYO-Durchstechflasche zu wiederholen (siehe Dosierungstabelle).

Das infundierte Gesamtvolumen sollte 250 ml betragen; daher ist das Volumen des Beutels (oder der Flasche) für die intravenöse Infusion entsprechend anzupassen, wie in der Dosierungstabelle gezeigt. Unter Anwendung einer aseptischen Technik 10 ml aus jeder der rekonstituierten Durchstechflaschen in einen Beutel (oder eine Flasche) für die intravenöse Infusion überführen, der/die Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %), Natriumchlorid-Injektionslösung 4,5 mg/ml (0,45 %) oder 5%ige Glucose-Lösung enthält. Das rekonstituierte Gesamtvolumen, das zu dem Beutel oder der Flasche für die intravenöse Infusion zu geben ist, ist in der Dosierungstabelle aufgeführt. Die Lösung mischen, indem der Beutel (oder die Flasche) für die intravenöse Infusion vorsichtig umgedreht wird. Nicht übermäßig schütteln.

Nach der Verdünnung ist die Lösung zu verwerfen, wenn Partikel oder Verfärbung festgestellt werden.

#### **DOSIERUNGSTABELLE – HERSTELLUNG DER INFUSIONSLÖSUNG BEI ERWACHSENEN**

<b>Dosis (mg)</b>	<b>Anzahl Durchstechflaschen</b>	<b>Aus dem 250-ml-Beutel/der 250-ml-Flasche für die intravenöse Infusion zu entnehmendes Volumen</b>	<b>Zu jeder Durchstechflasche zu gebendes Volumen Wasser für Injektionszwecke (ml)</b>	<b>Zu dem Beutel/der Flasche für die intravenöse Infusion zu gebendes rekonstituiertes Gesamtvolumen (ml)</b>	<b>Gesamt-Infusionsvolumen (ml)</b>	<b>Endkonzentration der Infusionslösung (mg/ml)</b>
400	2	20	9,5	20*	250	1,6
200	1	10	9,5	10	250	0,8

\* 10 ml aus jeder der zwei Durchstechflaschen, insgesamt 20 ml.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Mundipharma GmbH  
De-Saint-Exupéry-Straße 10  
60549 Frankfurt am Main  
Deutschland

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/23/1775/001

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

#### **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Fareva Mirabel  
Route de Marsat Riom  
Clermont-Ferrand  
63963  
Frankreich

ODER

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

UMKARTON

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

REZZAYO 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Rezafungin

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Durchstechflasche enthält 200 mg Rezafungin (als Acetat)

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält außerdem, Mannitol, Histidin, Polysorbat 80, Salzsäure, Natriumhydroxid.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Intravenöse Anwendung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Mundipharma GmbH  
De-Saint-Exupéry-Straße 10  
60549 Frankfurt am Main  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/23/1775/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

REZZAYO 200 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats  
Rezafungin  
i.v. Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### REZZAYO 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Rezafungin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist REZZAYO und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von REZZAYO beachten?
3. Wie ist REZZAYO anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist REZZAYO aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist REZZAYO und wofür wird es angewendet?

##### Was REZZAYO ist

REZZAYO enthält den Wirkstoff Rezafungin, ein Mittel zur Behandlung von Pilzinfektionen. Rezafungin gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Echinocandine bezeichnet werden.

##### Wofür REZZAYO angewendet wird

Dieses Arzneimittel wird Erwachsenen gegeben, um eine invasive Candidainfektion, eine schwerwiegende Pilzinfektion im Gewebe oder in den Organen, zu behandeln, die durch eine als *Candida* bezeichnete Hefe verursacht wird.

##### Wie REZZAYO wirkt

Dieses Arzneimittel blockiert die Wirkung eines Enzyms (einer Art von Protein), das Pilzzellen benötigen, um ein Molekül herzustellen, das ihre Zellwände stärkt. Dies macht die Pilzzellen instabil und hindert den Pilz am Wachsen. Dadurch wird eine Ausbreitung der Infektion verhindert, sodass die natürliche Abwehr des Körpers die Möglichkeit hat, die Infektion zu beseitigen.

#### 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von REZZAYO beachten?

##### Sie dürfen REZZAYO nicht erhalten,

- wenn Sie allergisch gegen Rezafungin, andere Echinocandine (z. B. Caspofungin, Anidulafungin) oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

##### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Ihnen REZZAYO gegeben wird.

### Wirkungen auf die Leber

Ihr Arzt entscheidet möglicherweise, Ihre Leberfunktion enghmaschiger zu überwachen, wenn bei Ihnen während Ihrer Behandlung Leberprobleme auftreten.

### Infusionsbedingte Reaktionen

REZZAYO kann infusionsbedingte Reaktionen verursachen; diese können Rötung der Haut (Flush), Gefühl der Wärme, Übelkeit und Brustenge umfassen. Ihr Arzt entscheidet möglicherweise, Sie während der Infusion auf Anzeichen einer infusionsbedingten Reaktion zu überwachen. Ihr Arzt kann auch entscheiden, die Infusion zu verlangsamen, wenn eine infusionsbedingte Reaktion auftritt.

### Lichtempfindlichkeit

REZZAYO kann bei Ihnen das Risiko für eine Phototoxizität (einen Zustand, bei dem die Haut oder die Augen sehr empfindlich gegenüber Sonnenlicht oder anderen Arten von Licht werden) erhöhen. Während der Behandlung und über einen Zeitraum von 7 Tagen, nachdem Sie die letzte Dosis dieses Arzneimittels erhalten haben, sollten Sie sich nicht ohne Schutz (wie z. B. Sonnencreme) Sonnenlicht aussetzen und keine künstlichen Bräunungslampen verwenden.

### **Anwendung von REZZAYO zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

Sie sollten dieses Arzneimittel nur anwenden, wenn Sie von Ihrem Arzt ausdrücklich dazu angewiesen wurden. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Wenn Sie eine gebärfähige Frau sind, können Sie von Ihrem Arzt angewiesen werden, während Ihrer Behandlung mit REZZAYO Verhütung anzuwenden.

Die Wirkung von REZZAYO bei schwangeren oder stillenden Frauen ist nicht bekannt.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Dieses Arzneimittel hat wahrscheinlich keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **REZZAYO enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist REZZAYO anzuwenden?**

Dieses Arzneimittel wird von einem Arzt oder von medizinischem Fachpersonal zubereitet und bei Ihnen angewendet.

### **Empfohlene Dosis**

Ihre Behandlung beginnt mit einer „Initialdosis“ (einer anfänglichen Dosis eines Arzneimittels, die höher als die Erhaltungsdosis ist) von 400 mg am ersten Tag. Darauf folgt eine Erhaltungsdosis von 200 mg an Tag 8, anschließend erfolgt Ihre Behandlung einmal wöchentlich.

REZZAYO sollte Ihnen einmal wöchentlich per Infusion (Tropfinfusion) in eine Vene gegeben werden. Dies dauert mindestens 1 Stunde. Ihr Arzt wird ermitteln, wie lange die Infusion dauern soll, und kann die Dauer auf bis zu 3 Stunden verlängern, um infusionsbedingte Reaktionen zu vermeiden.

Ihr Arzt wird auf Grundlage Ihres Ansprechens auf das Arzneimittel und Ihres Zustands festlegen, wie lange Sie die Behandlung erhalten müssen.

Im Allgemeinen wird die Behandlung nach dem letzten Tag, an dem *Candida* im Blut festgestellt wurde, noch mindestens 14 Tage lang fortgesetzt.

Wenn die Symptome der invasiven Candidainfektion erneut auftreten, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

**Wenn Sie mehr REZZAYO erhalten haben, als Sie sollten**

Sie sollten dieses Arzneimittel nicht öfter als einmal wöchentlich erhalten. Wenn Sie besorgt sind, dass Ihnen möglicherweise zu viel REZZAYO gegeben wurde, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

**Wenn Sie eine Dosis von REZZAYO versäumen**

Da Ihnen dieses Arzneimittel unter engmaschiger medizinischer Überwachung gegeben wird, ist es unwahrscheinlich, dass eine Dosis versäumt wird. Wenn Sie jedoch einen Termin zur Anwendung dieses Arzneimittels versäumen, kontaktieren Sie schnellstmöglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, um einen neuen Termin zu vereinbaren.

**Wenn Sie die Anwendung von REZZAYO abbrechen**

Ihr Arzt wird Ihr Ansprechen und Ihren Zustand überwachen, um zu bestimmen, wann Ihre Behandlung mit diesem Arzneimittel zu beenden ist. Danach sollten bei Ihnen keine Nebenwirkungen auftreten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

**4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Schwerwiegende Nebenwirkungen – informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn bei Ihnen eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:**

- Rötung der Haut, Gefühl der Wärme, Übelkeit, Brustenge – diese können Anzeichen dafür sein, dass Sie möglicherweise eine infusionsbedingte Reaktion haben (häufig – kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen).

**Sonstige Nebenwirkungen**

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- niedrige Kaliumkonzentration im Blut (Hypokaliämie)
- Durchfall
- Fieber (Pyrexie)

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- verminderte Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie)
- niedrige Magnesiumkonzentration im Blut (Hypomagnesiämie)
- niedrige Phosphatkonzentration im Blut (Hypophosphatämie)
- niedriger Blutdruck (Hypotonie)
- keuchende oder pfeifende Atmung
- Erbrechen
- Übelkeit
- Magenschmerzen (Abdominalschmerzen)
- Verstopfung
- Rötung der Haut (Erythem)
- Hautausschlag

- erhöhter Blutwert der alkalischen Phosphatase, eines Enzyms, das in Leber, Knochen, Niere und Darm gebildet wird
- erhöhte Leberenzymwerte (einschließlich Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST))
- erhöhter Blutwert von Bilirubin, einem Abbauprodukt der roten Blutkörperchen

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- erhöhte Phosphatkonzentration im Blut (Hyperphosphatämie)
- niedrige Natriumkonzentration im Blut (Hyponatriämie)
- Haut oder Augen werden sehr empfindlich gegenüber Sonnenlicht oder anderen Arten von Licht (Phototoxizität)
- Zittern (Tremor)
- erhöhte Blutwerte von Eosinophilen (einer Gruppe der weißen Blutkörperchen)

**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Quaddeln (Urtikaria)

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist REZZAYO aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche nach „verwendbar bis“ bzw. „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25 °C lagern.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Dieses Arzneimittel darf nur von geschultem medizinischem Fachpersonal zubereitet werden, das die vollständigen Anweisungen gelesen hat. Sobald REZZAYO zubereitet wurde, sollte es im Normalfall unverzüglich angewendet werden. Die rekonstituierte und verdünnte Infusionslösung kann jedoch bis zu 24 Stunden lang in einem Kühlschrank aufbewahrt werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was REZZAYO enthält**

- Der Wirkstoff ist Rezafungin. Jede Durchstechflasche enthält 200 mg Rezafungin (als Acetat).
- Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol, Histidin, Polysorbat 80, Salzsäure, Natriumhydroxid (siehe Abschnitt 2 „REZZAYO enthält Natrium“).

## Wie REZZAYO aussieht und Inhalt der Packung

REZZAYO ist ein Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Durchstechflasche aus Glas mit einem Gummistopfen und einem Aluminiumsiegel mit einer Flip-off-Schutzkappe aus Kunststoff. Es ist ein weißer bis blassgelber Kuchen bzw. ein weißes bis blassgelbes Pulver. Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche.

### Pharmazeutischer Unternehmer

Mundipharma GmbH  
De-Saint-Exupéry-Straße 10  
60549 Frankfurt am Main  
Deutschland  
Tel.: +49 69506029-000  
E-Mail: info@mundipharma.de

### Hersteller

Fareva Mirabel  
Route de Marsat Riom  
Clermont-Ferrand  
63963  
Frankreich

ODER

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet in**

### Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

-----  
Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

REZZAYO sollte als Einzelwirkstoff mittels intravenöser Infusion in Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %), Natriumchlorid-Injektionslösung 4,5 mg/ml (0,45 %) oder 5%iger Glucose-Lösung angewendet werden.

### ANWEISUNGEN ZUR ANWENDUNG BEI ERWACHSENEN PATIENTEN

REZZAYO muss vor der Anwendung rekonstituiert und verdünnt werden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollten die rekonstituierte Lösung und die verdünnte Infusionslösung sofort angewendet werden. Falls das Arzneimittel nicht sofort angewendet wird, liegen die Bedingungen der Aufbewahrung nach Anbruch und vor der Anwendung in der Verantwortung des

Anwenders. Die Aufbewahrung sollte nach dem ersten Öffnen normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C betragen, es sei denn, Rekonstitution und Verdünnung sind unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt.

Jede Durchstechflasche sollte, unter aseptischen Bedingungen, mit 9,5 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden. Die Konzentration der rekonstituierten Durchstechflasche beträgt dann 20 mg/ml. Für die Rekonstitution des Inhalts der Durchstechflasche keine sterile Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) verwenden, sondern ausschließlich Wasser für Injektionszwecke verwenden.

Um Schaumbildung vorzubeugen, darf das Arzneimittel nicht geschüttelt oder heftig gemischt werden. Das weiße bis blassgelbe Pulver löst sich vollständig auf. Das Arzneimittel mit vorsichtig kreisender Bewegung 5 Minuten lang mischen, bis die rekonstituierte Lösung klar und farblos bis blassgelb ist. Die rekonstituierte Lösung muss einer Sichtprüfung auf Partikel oder Verfärbung unterzogen werden. Wenn Unregelmäßigkeiten festgestellt werden, die Durchstechflasche nicht verwenden.

Die Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Daher muss nicht aufgebrauchtes rekonstituiertes Konzentrat unverzüglich entsorgt werden.

Für die 400-mg-Initialdosis ist der Rekonstitutionsschritt für eine weitere REZZAYO-Durchstechflasche zu wiederholen (siehe Dosierungstabelle).

Das infundierte Gesamtvolumen sollte 250 ml betragen; daher ist das Volumen des Beutels (oder der Flasche) für die intravenöse Infusion entsprechend anzupassen, wie in der Dosierungstabelle gezeigt. Unter Anwendung einer aseptischen Technik 10 ml aus jeder der rekonstituierten Durchstechflaschen in einen Beutel (oder eine Flasche) für die intravenöse Infusion überführen, der/die Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %), Natriumchlorid-Injektionslösung 4,5 mg/ml (0,45 %) oder 5%ige Glucose-Lösung enthält. Das rekonstituierte Gesamtvolumen, das zu dem Beutel oder der Flasche für die intravenöse Infusion zu geben ist, ist in der Dosierungstabelle aufgeführt. Die Lösung mischen, indem der Beutel (oder die Flasche) für die intravenöse Infusion vorsichtig umgedreht wird. Nicht übermäßig schütteln.

Nach der Verdünnung ist die Lösung zu verwerfen, wenn Partikel oder Verfärbung festgestellt werden.

#### **DOSIERUNGSTABELLE – HERSTELLUNG DER INFUSIONSLÖSUNG BEI ERWACHSENEN**

<b>Dosis (mg)</b>	<b>Anzahl Durchstechflaschen</b>	<b>Aus dem 250-ml-Beutel /der 250-ml-Flasche für die intravenöse Infusion zu entnehmendes Volumen</b>	<b>Zu jeder Durchstechflasche zu gebendes Volumen Wasser für Injektionszwecke (ml)</b>	<b>Zu dem Beutel/der Flasche für die intravenöse Infusion zu gebendes rekonstituiertes Gesamtvolumen (ml)</b>	<b>Gesamt-Infusionsvolumen (ml)</b>	<b>Endkonzentration der Infusionslösung (mg/ml)</b>
400	2	20	9,5	20*	250	1,6
200	1	10	9,5	10	250	0,8

\* 10 ml aus jeder der zwei Durchstechflaschen, insgesamt 20 ml.