

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

REZZAYO 200 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 200 mg de rezafungine (sous forme d'acétate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour solution à diluer)

Poudre ou agglomérat, blanc à jaune pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

REZZAYO est indiqué pour le traitement de la candidose invasive chez l'adulte.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antifongiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par REZZAYO doit être initié par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des infections fongiques invasives.

Posologie

Une dose de charge unique de 400 mg doit être administrée le premier jour, suivie d'une dose de 200 mg le huitième jour et une fois par semaine par la suite.

La durée du traitement sera fonction de la réponse clinique et microbiologique du patient. En général, le traitement antifongique doit être poursuivi pendant au moins 14 jours après la dernière culture positive. Au cours des essais cliniques, les patients ont été traités par la rezafungine pendant une période allant jusqu'à 28 jours. Les données sur l'innocuité du traitement par la rezafungine d'une durée supérieure à 4 semaines sont limitées.

En cas d'oubli d'une dose programmée (non administrée le jour prévu), celle-ci doit être administrée le plus tôt possible.

- Si la dose oubliée est administrée dans les 3 jours suivant le jour prévu, la dose hebdomadaire suivante peut être administrée comme prévu.
- Si la dose oubliée est administrée plus de 3 jours après le jour prévu, le schéma posologique doit être modifié pour s'assurer qu'il y ait au moins 4 jours avant la dose suivante.
- Si l'administration est reprise après au moins 2 semaines d'oubli de l'administration, l'administration doit être reprise à la dose de charge de 400 mg.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients dont la fonction rénale est altérée. Ce médicament peut être administré sans tenir compte du moment de l'hémodialyse (voir rubrique 5.2).

Autres populations

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction du poids du patient (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de REZZAYO chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Par voie intraveineuse uniquement.

Après reconstitution et dilution (voir rubrique 6.6), la solution doit être administrée par perfusion intraveineuse lente pendant environ 1 heure. La durée de perfusion peut être augmentée jusqu'à 180 minutes afin de gérer la survenue de tout symptôme d'une réaction liée à la perfusion (voir rubrique 4.4).

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypersensibilité à d'autres médicaments de la classe des échinocandines.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'efficacité de la rezafungine n'a été évaluée que chez un nombre limité de patients neutropéniques (voir rubrique 5.1).

Réactions anaphylactiques

Des cas de réactions anaphylactiques ont été rapportés avec l'utilisation de rezafungine. Si une réaction anaphylactique survient, la rezafungine doit être arrêtée et un traitement approprié doit être administré.

Réactions liées à la perfusion

Des réactions transitoires liées à la perfusion sont survenues avec la rezafungine, notamment des bouffées congestives, une sensation de chaleur, des nausées et une oppression thoracique.

Dans les essais cliniques, les réactions liées à la perfusion se sont résolues en quelques minutes, certaines sans interruption ou arrêt de la perfusion. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance pendant la perfusion. Si la perfusion est interrompue en raison d'une réaction, la reprise de la perfusion à un débit plus lent peut être envisagée après la disparition des symptômes.

Effets hépatiques

Dans les essais cliniques, des augmentations des taux d'enzymes hépatiques ont été observées chez certains patients traités par rezafungine. Un dysfonctionnement hépatique cliniquement significatif est apparu chez certains patients présentant de graves affections médicales sous-jacentes qui avaient reçu plusieurs médicaments concomitants avec la rezafungine. Aucun lien de causalité avec la rezafungine n'a été établi. Les patients qui présentent des augmentations des taux d'enzymes hépatiques pendant le traitement par rezafungine doivent faire l'objet d'une surveillance et le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par rezafungine doit être réévalué.

Réaction phototoxique

La rezafungine peut augmenter le risque de réaction phototoxique. Il convient de conseiller aux patients d'éviter de s'exposer au soleil et à d'autres sources de rayonnement ultraviolet sans protection adéquate pendant le traitement et pendant les 7 jours qui suivent la dernière administration de la rezafungine.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le risque d'interaction médicamenteuse de la rezafungine avec un certain nombre de substrats tests des enzymes du cytochrome P450 et/ou de protéines de transport a été évalué cliniquement. La nécessité d'ajuster la dose est jugée peu probable pour les médicaments qui sont des substrats des enzymes CYP2C8, CYP3A4, CYP1A2 et CYP2B6 et des protéines de transport P-gp, BCRP, OATP, OCT1, OCT2, MATE1 et MATE2, lorsqu'ils sont administrés avec la rezafungine.

Le risque d'interaction médicamenteuse de la rezafungine avec un certain nombre de médicaments co-administrés a également été évalué cliniquement. La nécessité d'ajuster les doses de tacrolimus, de ciclosporine, d'ibrutinib, de mycophénolate mofétil et de vénétoclax est jugée peu probable en cas d'administration avec la rezafungine.

La rezafungine est métaboliquement stable *in vitro* et ne s'avère pas être un substrat pour les protéines de transport BCRP, P-gp, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCTN1 et OCTN2. Par conséquent, la nécessité d'ajuster les doses de rezafungine est jugée peu probable en cas d'administration avec d'autres médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la rezafungine chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction ou le développement (voir rubrique 5.3). Les études effectuées chez l'animal ont montré que la rezafungine traverse la barrière placentaire. Le risque potentiel pour l'Homme n'est pas connu.

L'utilisation de la rezafungine n'est pas recommandée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent aucune méthode de contraception, à moins que le bénéfice escompté ne l'emporte sur le risque pour le fœtus.

Allaitement

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la rezafungine chez la femme allaitante. On ne sait pas si la rezafungine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. L'excrétion de la rezafungine dans le lait a été observée chez les rates (voir rubrique 5.3).

Un risque pour le nourrisson allaité ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par la rezafungine en prenant en compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune donnée sur l'effet de la rezafungine sur la fertilité humaine n'est disponible. Aucun effet sur la fertilité chez les rates ni sur les performances de reproduction chez les rats n'a été observé, malgré des effets réversibles sur les testicules chez les rats mâles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

REZZAYO n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Sur la base des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec la rezafungine ont été l'hypokaliémie, la fièvre, l'anémie et la diarrhée (effets indésirables très fréquents).

Des réactions transitoires liées à la perfusion sont survenues avec la rezafungine, notamment des bouffées congestives, une sensation de chaleur, des nausées et une oppression thoracique (voir rubrique 4.4).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau suivant regroupe les effets indésirables observés chez 173 patients ayant reçu 400/200 mg de rezafungine, présentés par classe de systèmes d'organes et selon les termes préférentiels MedDRA, avec une fréquence correspondant à très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$) et provenant des notifications spontanées à une fréquence indéterminée (qui ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Tableau des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie			
Affections du système immunitaire				Réaction anaphylactique*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie	Hypomagnésémie, hypophosphatémie	Hyperphosphatémie, hyponatrémie	
Affections vasculaires		Hypotension		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Sibilances		
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Vomissements, nausées, douleur abdominale, constipation		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Érythème, rash	Réaction phototoxique	Urticaire
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			Tremblement	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre			
Investigations		Phosphatase alcaline sanguine augmentée, enzymes hépatiques augmentées, alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, bilirubine sanguine augmentée	Éosinophiles augmentés	
Lésions, intoxications et complications d'interventions		Réactions liées à la perfusion		

* voir rubrique 4.4

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via **le système national de déclaration** – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, il est recommandé d'instaurer un traitement symptomatique, avec le maintien de l'homéostasie et des fonctions vitales.

Dans un essai clinique de phase I, des doses uniques de 600 mg et 1 400 mg ont été administrées sans qu'aucune toxicité limitant la dose n'ait été rapportée. Des doses de 400 mg de rezafungine une fois par semaine pendant 4 semaines au maximum ont été administrées dans le cadre d'un essai clinique de phase II sans qu'aucune toxicité limitant la dose n'ait été rapportée.

La rezafungine se lie fortement aux protéines et ne devrait pas être éliminée par dialyse (voir rubrique 5.2).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antimycosiques à usage systémique, autres antimycosiques à usage systémique, Code ATC : J02AX08

Mécanisme d'action

La rezafungine est un inhibiteur sélectif de la 1,3- β -D-glucane synthase fongique. Il en résulte une inhibition de la formation du 1,3- β -D-glucane constituant essentiel de la paroi cellulaire fongique qui n'est pas présent dans les cellules des mammifères. L'inhibition de la synthèse du 1,3- β -D-glucane synthase entraîne une activité fongicide rapide et dépendante de la concentration sur les espèces de *Candida* (spp.).

Activité *in vitro*

Les valeurs de CMI₉₀ de la rezafungine (obtenues selon la méthode EUCAST modifiée) sont généralement $\leq 0,016$ mg/L pour l'ensemble des espèces de *Candida* spp. non *parapsilosis* (CMI₉₀ de *Candida parapsilosis* = 2 mg/L).

Testée par rapport à une collection d'isolats cliniques de *Candida* spp. enrichis en souches résistantes aux échinocandines et/ou aux azolés, l'activité de la rezafungine était similaire à celle de l'anidulafungine.

Résistance

La sensibilité réduite aux échinocandines, y compris la rezafungine, est due à des mutations dans les gènes *FKS* codant pour la sous-unité catalytique de la glucane synthase (*FKS1* pour la plupart des *Candida* spp. ; *FKS1* et *FKS2* pour *C. glabrata*).

Critères d'interprétation des tests de susceptibilité

Les critères d'interprétation de la CMI (concentration minimale inhibitrice) de l'antibiogramme ont été établis par l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) pour la rezafungine et sont répertoriés ici : https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Une méthode modifiée de l'EUCAST de détermination de la CMI par microdilution en milieu liquide a été utilisée pour tester la sensibilité de *Candida* spp. à la rezafungine et pour obtenir les concentrations critiques respectives.

Efficacité clinique

Candidémie et candidose invasive chez les patients adultes

L'efficacité de la rezafungine dans le traitement des patients atteints de candidémie et/ou de candidose invasive a été évaluée dans une seule étude de phase III.

L'étude de phase III était multicentrique, prospective, randomisée et en double aveugle. Les patients souffrant d'arthrite septique sur prothèse articulaire, d'ostéomyélite, d'endocardite ou de myocardite, de méningite, d'endophtalmie, de chorioretinite ou de toute infection du système nerveux central, de candidose disséminée chronique et de candidose des voies urinaires secondaire à une obstruction ou à une instrumentation chirurgicale ont été exclus de l'étude. Les sujets ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir la rezafungine en dose de charge de 400 mg le premier jour, suivie de 200 mg le huitième jour et une fois par semaine par la suite, pour une durée totale de 2 à 4 semaines, ou la caspofungine en dose de charge intraveineuse unique de 70 mg le premier jour, suivie de 50 mg de caspofungine par voie intraveineuse une fois par jour, pour une durée totale de traitement de 14 à 28 jours.

Dans les groupes de traitement par rezafungine et caspofungine, 77,0 % et 74,2 % des patients, respectivement, ont reçu un diagnostic final de candidémie uniquement. La plupart d'entre eux avaient un score APACHE II modifié < 20, soit respectivement 84,4 % et 81,5 % des sujets traités par rezafungine et par caspofungine. Dans les groupes traités par rezafungine et par caspofungine, 88,5 % et 91,1 % des patients, respectivement, avaient une numération absolue des neutrophiles (NAN) $\geq 500/\text{mm}^3$ à l'inclusion dans l'étude.

Le critère d'efficacité principal était la réponse globale (confirmée par le Comité d'examen des données) au 14^e jour. La réponse globale a été déterminée à partir de la réponse clinique, de la réponse mycologique et de la réponse radiologique (pour les sujets admissibles ayant une candidose invasive). La non-infériorité devait être conclue si la limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % pour la différence des taux de guérison au 14^e jour (rezafungine-caspofungine) était $> -20\%$. Les critères d'efficacité secondaires comprenaient la mortalité toutes causes confondues au 30^e jour et la réponse globale au 5^e jour. Les résultats de ces critères d'évaluation sont présentés dans le tableau 2 pour la population d'analyse en intention de traiter modifiée (mITT), définie comme tous les sujets présentant une infection à *Candida* documentée sur la base de l'évaluation par le laboratoire central d'une hémoculture ou d'une culture provenant d'un site normalement stérile obtenue ≤ 4 jours (96 heures) avant la randomisation et qui ont reçu ≥ 1 dose de médicament expérimental.

Tableau 2. Résumé des résultats de l'étude de phase III ReSTORE (population d'analyse en ITT modifiée)

	Rezafungine (R) (N = 115) n (%)	Caspofungine (C) (N = 117) n (%)	Différence (R-C) (IC à 95 %)
Réponse (guérison) globale [1]			
Jour 5	60 (52,2)	57 (48,7)	3,5 (-9,4 ; 16,2)
Jour 14	65 (56,5)	67 (57,3)	-1,0 (-13,5 ; 11,6)

	Rezafungine (R) (N = 115) n (%)	Caspofungine (C) (N = 117) n (%)	Différence (R-C) (IC à 95 %)
Mortalité toutes causes confondues (décès) au 30^e jour [2,3]	29 (25,2)	29 (24,8)	0,4 (-10,8 ; 11,6)
[1] Les intervalles de confiance (IC) bilatéraux à 95 % pour les différences observées dans les taux de guérison (rezafungine moins caspofungine) sont calculés selon la méthode non ajustée de Miettinen et Nurminen, à l'exception de ceux de la guérison globale au jour 14, qui sont calculés en tenant compte des deux strates de randomisation (diagnostic [candidémie seulement ; candidose invasive] et du score APACHE II/de la NAN [score APACHE II $\geq$ 20 OU NAN < 500 cellules/mm³ ; score APACHE II < 20 ET NAN $\geq$ 500 cellules/mm³] à la sélection) selon la méthode de Miettinen et Nurminen. Les pondérations de Cochrane-Mantel-Haenszel sont utilisées pour les pondérations des strates. [2] L'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % pour la différence observée dans les taux de décès, groupe de traitement par rezafungine moins caspofungine, est calculé selon la méthode non ajustée de Miettinen et Nurminen. [3] Sujets décédés au 30^e jour ou avant, ou dont le statut de survie était inconnu.			

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec REZZAYO dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la candidose invasive (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Caractéristiques pharmacocinétiques générales

La pharmacocinétique de la rezafungine a été caractérisée chez des sujets sains, des populations particulières et des patients. La rezafungine a une longue demi-vie, ce qui permet de l'administrer une fois par semaine. L'état d'équilibre est atteint avec la première dose de charge (deux fois la dose d'entretien hebdomadaire).

Distribution

La rezafungine est rapidement distribuée avec un volume de distribution approximativement égal à l'eau corporelle (~40 L). La liaison de la rezafungine aux protéines est élevée chez l'Homme (> 97 %).

Biotransformation

In vitro, la rezafungine était stable pour toutes les espèces après incubation avec des microsomes hépatiques et intestinaux et avec des hépatocytes.

Dans un essai clinique à dose unique, de la rezafungine radiomarquée (au ¹⁴C) (environ 400 mg/200 µCi de radioactivité) a été administrée à des volontaires sains. Le principal élément circulant était la rezafungine mère ; l'ASC plasmatique de la rezafungine représentait ~77 % de l'ASC totale du radiocarbone, les métabolites individuels représentant moins de 10 % chacun.

Élimination

Après l'administration de doses uniques de rezafungine (perfusion intraveineuse pendant 1 heure ; 50, 100, 200 et 400 mg), la clairance corporelle totale moyenne de la rezafungine était faible (environ 0,2 L/h) pour toutes les doses, avec une demi-vie terminale moyenne de 127 à 146 heures. La fraction de la dose excrétée dans l'urine sous forme de rezafungine inchangée était < 1 % à tous les niveaux de dose, ce qui indique une contribution mineure de la clairance rénale à l'excrétion de la rezafungine.

Dans un essai clinique à dose unique, de la rezafungine radiomarquée (au ^{14}C) (environ 400 mg/200 μCi de radioactivité) a été administrée à des volontaires sains. La radioactivité moyenne estimée retrouvée au total était de 88,3 % au 60^e jour, d'après les données interpolées (provenant des visites de retour au centre clinique au 29^e jour et au 60^e jour). Environ 74 % de la dose radioactive récupérée se trouvait dans les fèces (principalement sous forme de rezafungine inchangée) et 26 % dans l'urine (principalement sous forme de métabolites), ce qui indique que l'élimination de la rezafungine se fait principalement par excrétion fécale, sous forme de rezafungine inchangée.

Linéarité

Après la perfusion intraveineuse d'une dose unique, la pharmacocinétique de la rezafungine est linéaire pour une fourchette de doses allant de 50 à 1 400 mg. Le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale (T_{max}) a été observé à la fin de la perfusion, comme cela était attendu, pour toutes les doses, et l'ASC a augmenté de manière proportionnelle à la dose.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de la rezafungine a été examinée chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B, $n = 8$) et sévère (Child-Pugh C, $n = 8$). L'exposition moyenne à la rezafungine a été réduite d'environ 30 % chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée et sévère par rapport aux sujets appariés ayant une fonction hépatique normale. La pharmacocinétique de la rezafungine était semblable chez les sujets ayant une insuffisance hépatique modérée et sévère, et l'exposition à la rezafungine ne changeait pas avec un degré d'insuffisance hépatique plus important. L'insuffisance hépatique n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la rezafungine.

Insuffisance rénale

Une analyse pharmacocinétique de population, incluant les données des études de phase I, de phase II et de phase III, a montré que la clairance de la créatinine n'était pas une covariable significative de la pharmacocinétique de la rezafungine.

Personnes âgées

Une analyse pharmacocinétique de population, incluant les données des études de phase I, de phase II et de phase III, a montré que l'âge n'était pas une covariable significative de la pharmacocinétique de la rezafungine.

Poids

Une analyse pharmacocinétique de population incluant les données des études de phase I, de phase II et de phase III a montré que la surface corporelle était une covariable significative de la PK de la rezafungine. La simulation de l'exposition chez les patients cliniquement obèses (indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30) a montré que l'exposition était réduite chez ces sujets, mais cette réduction n'est pas considérée comme cliniquement significative.

Sexe/Origine ethnique

Une analyse pharmacocinétique de population incluant les données des études de phase I, de phase II et de phase III a montré que le sexe et l'origine ethnique n'étaient pas des covariables significatives de la PK de la rezafungine.

5.3 Données de sécurité préclinique

La rezafungine a induit une réaction aiguë de libération d'histamine chez le rat, mais pas chez le singe.

La rezafungine s'est révélée non génotoxique dans les études *in vitro* sur bactéries et cellules de mammifères, ainsi que dans une étude sur micronoyaux chez le rat.

Lors des études de toxicologie de la reproduction, la rezafungine n'a pas eu d'effet sur l'accouplement ou la fertilité des rats mâles et femelles après une administration intraveineuse (bolus de courte durée) tous les 3 jours à des doses allant jusqu'à 45 mg/kg (6 fois l'exposition clinique, sur la base de l'ASC déterminée dans une autre étude effectuée chez le rat). Au cours de l'étude de fertilité chez le mâle, une diminution de la mobilité du sperme a été observée à ≥ 30 mg/kg et à 45 mg/kg, la plupart des mâles ont présenté une hypospermie légère/modérée et aucun spermatozoïde mobile n'a été détecté. Une augmentation de l'incidence de sperme présentant une morphologie anormale ainsi qu'une dégénérescence des canalicules séminifères légère à modérée ont été observées à des doses de rezafungine ≥ 30 mg/kg.

Dans une étude de toxicologie de 3 mois chez le rat, la rezafungine a été administrée par voie intraveineuse (bolus de courte durée) une fois tous les 3 jours. Les mâles ayant reçu des doses de 45 mg/kg ont montré une dégénérescence/atrophie minimale des tubes séminifères dans les testicules et des débris cellulaires dans les épидидymes à la fin des 3 mois. L'incidence de ce résultat a diminué au terme de la période de réversibilité de 4 semaines.

En revanche, aucun effet sur les testicules, l'épididyme ou la spermatogenèse n'a été observé à 45 mg/kg (environ 4,7 fois la dose clinique d'après les comparaisons d'ASC) chez les rats ayant reçu une administration intraveineuse (bolus de courte durée) une fois par semaine pendant 6 mois ou après une période de récupération de 6 mois.

La concentration, le taux de production, la morphologie et la mobilité des spermatozoïdes n'ont pas été affectés chez les singes adultes ayant reçu de la rezafungine une fois par semaine à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg (environ 6 fois la dose clinique d'après les comparaisons d'ASC) pendant 11 ou 22 semaines ou après une période de récupération de 52 semaines.

Aucune toxicité sur la reproduction ou le développement n'a été observée avec la rezafungine après administration intraveineuse à des rates et des lapines gravides à une concentration $\geq 3,0$ fois la concentration plasmatique (ASC) prévue à l'état d'équilibre chez l'Homme.

Dans une étude sur le développement pré- et post-natal chez des rats ayant reçu jusqu'à 45 mg/kg de rezafungine par voie intraveineuse, il n'y a pas eu d'effets indésirables sur la croissance et la maturation de la progéniture, ni sur les mesures de la fonction neurocomportementale ou reproductive. La rezafungine était mesurable à de faibles concentrations dans le plasma des fœtus des animaux traités (les concentrations dans le plasma fœtal étant de 2,0 à 3,6 % celles mesurées dans le plasma maternel) et était excrétée dans le lait maternel (les concentrations dans le lait étant de 22 à 26 % celles mesurées dans le plasma maternel).

Des tremblements intentionnels réversibles (définis comme des tremblements plus prononcés lorsque des mouvements sont initiés) ont été observés dans une étude de 3 mois menée chez le singe avec une administration tous les 3 jours, et une incidence plus élevée a été obtenue à ≥ 30 mg/kg. La dose sans effet observé (NOEL) pour les tremblements intentionnels a été considérée à 10 mg/kg dans cette étude (environ 2,5 fois la dose clinique d'après les comparaisons d'ASC). Les tremblements intentionnels n'ont pas été observés dans l'étude de 6 mois chez le singe, dans laquelle les animaux ont reçu par voie intraveineuse une fois par semaine jusqu'à 30 mg/kg (environ 5,8 fois la dose clinique d'après les comparaisons d'ASC) ou dans les études effectuées chez le rat.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Histidine
Polysorbate 80
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

4 ans.

Stabilité de la solution reconstituée dans le flacon et de la solution diluée pour perfusion

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation, après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables, a été démontrée pendant 24 heures à 25 °C et à une température de 2 à 8 °C.

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation de la solution diluée pour perfusion (immédiatement après reconstitution) a été démontrée pendant 48 heures à 25 °C et à une température de 2 à 8 °C.

D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée et la solution diluée pour perfusion doivent être utilisées immédiatement. Si les solutions ne sont pas utilisées immédiatement, les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C à compter de la première ouverture, sauf si la reconstitution et la dilution ont eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre muni d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et d'une bague en aluminium avec opercule amovible en plastique.

Présentation : 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

REZZAYO doit être administré en monothérapie par perfusion intraveineuse dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), une solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %) ou du glucose à 5 %.

INSTRUCTIONS D'UTILISATION CHEZ LES PATIENTS ADULTES

REZZAYO doit être reconstitué et dilué avant l'administration.

D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée et la solution diluée pour perfusion doivent être utilisées immédiatement. Si les solutions ne sont pas utilisées immédiatement, les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient

normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C à compter de la première ouverture, sauf si la reconstitution et la dilution ont eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

En appliquant des techniques aseptiques, reconstituer chaque flacon avec 9,5 mL d'eau pour préparations injectables. La concentration du flacon reconstitué sera de 20 mg/mL. Ne pas utiliser de solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour reconstituer le flacon, mais uniquement de l'eau pour préparations injectables.

Ne pas agiter ou secouer vigoureusement afin d'éviter la formation de mousse. La poudre blanche à jaune pâle se dissout complètement. Mélanger doucement par un mouvement circulaire pendant 5 minutes jusqu'à obtention d'une solution reconstituée limpide, incolore à jaune pâle. La solution reconstituée doit être inspectée visuellement pour vérifier l'absence de particules ou de coloration anormale. Si des irrégularités sont constatées, ne pas utiliser le flacon.

Le flacon est à usage unique. Par conséquent, toute solution à diluer reconstituée non utilisée doit être éliminée immédiatement.

Pour la dose de charge de 400 mg, l'étape de reconstitution doit être répétée pour le flacon supplémentaire de REZZAYO (voir le tableau posologique).

Le volume total perfusé doit être de 250 mL, le volume de la poche (ou du flacon) de perfusion intraveineuse doit donc être ajusté en conséquence, comme indiqué dans le tableau posologique. Transférer de manière aseptique 10 mL de chacun des flacons reconstitués dans une poche (ou un flacon) pour perfusion intraveineuse contenant soit une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), soit une solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %), soit du glucose à 5 %. Le volume total reconstitué à ajouter dans la poche intraveineuse ou le flacon est indiqué dans le tableau posologique. Mélanger la solution en retournant doucement la poche intraveineuse (ou le flacon). Éviter toute agitation excessive.

Après dilution, si des particules ou une coloration anormale sont détectées, la solution doit être éliminée.

TABLEAU POSOLOGIQUE - PRÉPARATION DE LA SOLUTION POUR PERFUSION CHEZ L'ADULTE

Dose (mg)	Nombre de flacons	Volume à prélever de la poche intraveineuse/ du flacon de 250 mL (mL)	Volume d'eau pour préparations injectables à ajouter dans chaque flacon (mL)	Volume reconstitué total à ajouter dans la poche intraveineuse/ le flacon (mL)	Volume total de perfusion (mL)	Concentration finale de la solution pour perfusion (mg/mL)
400	2	20	9,5	20*	250	1,6
200	1	10	9,5	10	250	0,8

* 10 mL de chacun des deux flacons, soit un total de 20 mL.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Mundipharma GmbH,
De-Saint-Exupéry-Strasse 10,
Frankfurt am Main,
60549
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1775/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 22 décembre 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Fareva Mirabel
Route de Marsat Riom
Clermont-Ferrand
63963
France

OU

Mundipharma DC B.V.
Leusderend 16
Leusden
Utrecht
3832 RC
Pays-Bas

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

REZZAYO 200 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
rezafungine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 200 mg de rezafungine (sous forme d'acétate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également, du mannitol, de l'histidine, du polysorbate 80, de l'acide chlorhydrique, de l'hydroxyde de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Mundipharma GmbH,
De-Saint-Exupery-Strasse 10,
Frankfurt am Main,
60549
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1775/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

REZZAYO 200 mg poudre pour solution à diluer
rezafungine
Voie IV.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

REZZAYO 200 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion rezafungine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que REZZAYO et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir REZZAYO ?
3. Comment REZZAYO est administré ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver REZZAYO ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations .

1. Qu'est-ce que REZZAYO et dans quels cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que REZZAYO ?

REZZAYO contient la substance active rezafungine, qui est un antifongique. La rezafungine appartient à une classe de médicaments appelés échinocandines.

Dans quels cas REZZAYO est-il utilisé ?

Ce médicament est administré aux adultes pour traiter les candidoses invasives, des infections fongiques graves de vos tissus ou vos organes qui sont dues à un type de levures appelées *Candida*.

Comment agit REZZAYO ?

Ce médicament bloque l'action d'une enzyme (un type de protéine) dont les cellules fongiques ont besoin pour produire une molécule qui renforce leur paroi cellulaire. Cela rend les cellules fongiques fragiles et stoppe la croissance du champignon. Cela empêche l'infection de se développer et permet aux défenses naturelles de l'organisme d'éliminer l'infection.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir REZZAYO ?

REZZAYO ne doit jamais être administré

- si vous êtes allergique à la rezafungine, à d'autres échinocandines (telles que la caspofungine, l'anidulafungine) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de recevoir REZZAYO.

Rezzayo peut provoquer une réaction allergique soudaine et sévère (réaction anaphylactique) pouvant se manifester par des difficultés respiratoires, un gonflement, des étourdissements, une accélération du

rythme cardiaque, des sueurs et une perte de connaissance. Votre médecin vous surveillera étroitement pendant l'administration de Rezzayo.

Si vous présentez une réaction allergique grave, votre médecin arrêtera définitivement votre traitement.

Réactions liées à la perfusion

REZZAYO peut provoquer des réactions liées à la perfusion, qui pourraient inclure un rougissement de la peau (bouffée congestive), une sensation de chaleur, des nausées (malaise) et une oppression thoracique. Votre médecin peut décider de vous surveiller pendant la perfusion pour détecter les signes d'une réaction liée à la perfusion (goutte à goutte). En cas de réaction liée à la perfusion, votre médecin peut décider de ralentir votre perfusion.

Effets sur le foie

Votre médecin peut décider de surveiller plus étroitement votre fonction hépatique si vous développez des problèmes hépatiques au cours de votre traitement.

Sensibilité à la lumière

REZZAYO peut augmenter le risque de phototoxicité (affection dans laquelle la peau ou les yeux deviennent très sensibles à la lumière du soleil ou d'autres formes de lumière). Pendant votre traitement et pendant les 7 jours après que vous ayez reçu la dernière dose de ce médicament, vous devez éviter de vous exposer au soleil ou d'utiliser des lampes de bronzage artificiel, sans protection (telle qu'une crème solaire).

Autres médicaments et REZZAYO

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse, allaitement et fertilité

Vous ne devez pas utiliser ce médicament, sauf indication contraire de votre médecin. Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez ou si vous pensez être enceinte, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Si vous êtes une femme en âge de procréer, votre médecin peut vous conseiller d'utiliser une contraception pendant votre traitement par REZZAYO. L'effet de REZZAYO chez la femme enceinte ou qui allaite n'est pas connu.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que ce médicament ait un effet sur votre conduite ou l'utilisation de machines.

REZZAYO contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment REZZAYO est administré ?

Ce médicament sera préparé et administré par un médecin ou un professionnel de santé.

Dose recommandée

Votre traitement commencera par une « dose de charge » (la dose initiale du médicament qui est plus élevée que la dose d'entretien) de 400 mg le premier jour. Cette dose sera suivie d'une dose d'entretien de 200 mg le huitième jour de votre traitement et une fois par semaine par la suite.

REZZAYO doit vous être administré une fois par semaine, par perfusion (goutte à goutte) dans votre veine. La perfusion durera au moins 1 heure. Votre médecin déterminera la durée de la perfusion et pourra l'augmenter jusqu'à 3 heures afin d'éviter les réactions liées à la perfusion.

Votre médecin déterminera la durée pendant laquelle vous devrez recevoir le traitement en fonction de votre réponse au médicament et de votre état de santé.

En général, votre traitement devra se poursuivre pendant au moins 14 jours après le dernier jour où *Candida* aura été détecté dans votre sang.

Si vos symptômes de candidose invasive réapparaissent, informez-en immédiatement votre médecin ou un autre professionnel de santé.

Si vous avez reçu plus de REZZAYO que vous n'auriez dû

Vous ne devez pas recevoir ce médicament plus d'une fois par semaine. Si vous pensez que vous avez reçu trop de REZZAYO, parlez-en immédiatement à votre médecin ou à un autre professionnel de la santé.

Si vous oubliez une dose de REZZAYO

Dans la mesure où ce médicament vous sera administré sous étroite surveillance médicale, il est peu probable qu'une dose soit oubliée. Cependant, si vous manquez un rendez-vous pour recevoir ce médicament, contactez dès que possible votre médecin ou un autre professionnel de santé pour prendre un nouveau rendez-vous.

Si vous arrêtez d'utiliser REZZAYO

Votre médecin surveillera votre réponse et votre état de santé pour déterminer quand arrêter votre traitement par ce médicament. Vous ne devriez présenter aucun effet secondaire à la suite à cet arrêt.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves - informez immédiatement votre médecin ou un autre professionnel de santé si vous présentez l'un des effets indésirables suivants :

- rougissement de la peau, sensation de chaleur, nausée, oppression thoracique – ces signes peuvent indiquer que vous avez une réaction liée à la perfusion (fréquent – pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10).

Autres effets indésirables

Très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

- faible taux de potassium dans le sang (hypokaliémie)
- diarrhée
- fièvre
- diminution des globules rouges (anémie)

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- faible taux de magnésium dans le sang (hypomagnésémie) ;
- faible taux de phosphate dans le sang (hypophosphatémie)
- pression artérielle basse (hypotension)
- sibilants
- vomissement
- malaise (nausée)
- douleur à l'estomac (abdominale)
- constipation
- rougeur de la peau (érythème)
- éruption cutanée

- augmentation des taux de phosphatase alcaline sanguine, une enzyme (protéine) produite dans le foie, les os, les reins et l'intestin
- augmentation des taux d'enzymes hépatiques (y compris, l'alanine aminotransférase et l'aspartate aminotransférase)
- augmentation des taux de bilirubine sanguine, un produit de dégradation des globules rouges

Peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- taux élevé de phosphates sanguins (hyperphosphatémie)
- faible taux de sodium dans le sang (hyponatrémie)
- peau ou yeux devenant très sensibles à la lumière du soleil ou d'autres formes de lumière (phototoxicité)
- tremblement
- taux élevé d'éosinophiles sanguins (un type de globules blancs)

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- réaction allergique soudaine et sévère (réaction anaphylactique)
- éruption urticarienne (urticaire)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver REZZAYO .

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Seul un professionnel de santé qualifié ayant lu l'intégralité du mode d'emploi peut préparer ce médicament en vue de son utilisation. Une fois que REZZAYO a été préparé, il doit normalement être utilisé immédiatement. Cependant, la solution pour perfusion reconstituée et diluée peut être conservée jusqu'à 24 heures au réfrigérateur.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient REZZAYO

- La substance active est la rezafungine. Chaque flacon contient 200 mg de rezafungine (sous forme d'acétate).
- Les autres composants sont : mannitol, histidine, polysorbate 80, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium (voir rubrique 2 « REZZAYO contient du sodium »).

Comment se présente REZZAYO et contenu de l’emballage extérieur

REZZAYO est une poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour solution à diluer) dans un flacon en verre muni d’un bouchon en caoutchouc et d’une bague en aluminium avec opercule amovible en plastique. C’est une poudre ou un agglomérat, de couleur blanche à jaune pâle. Chaque emballage contient 1 flacon.

Titulaire de l’autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Fareva Mirabel
Route de Marsat Riom
Clermont-Ferrand
63963
France

OU

Mundipharma DC B.V.
Leusderend 16
Leusden
Utrecht
3832 RC
Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d’informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l’Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l’UE/EEE sur le site internet de l’Agence européenne des médicaments.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

REZZAYO doit être administré en monothérapie par perfusion intraveineuse dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), une solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %) ou du glucose à 5 %.

INSTRUCTIONS D’UTILISATION CHEZ LES PATIENTS ADULTES

REZZAYO doit être reconstitué puis dilué avant l’administration.

D’un point de vue microbiologique, la solution reconstituée et la solution diluée pour perfusion doivent être utilisées immédiatement. Si les solutions ne sont pas utilisées immédiatement, les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l’utilisateur et ne devraient

normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C à compter de la première ouverture, sauf si la reconstitution et la dilution ont eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

En appliquant des techniques aseptiques, reconstituer chaque flacon avec 9,5 mL d'eau pour préparations injectables. La concentration du flacon reconstitué sera de 20 mg/mL. Ne pas utiliser de solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour reconstituer le flacon, mais uniquement de l'eau pour préparations injectables.

Ne pas agiter ou secouer vigoureusement afin d'éviter la formation de mousse. La poudre blanche à jaune pâle se dissout complètement. Mélanger doucement par un mouvement circulaire pendant 5 minutes jusqu'à obtention d'une solution reconstituée limpide, incolore à jaune pâle. La solution reconstituée doit être inspectée visuellement pour vérifier l'absence de particules ou de coloration anormale. Si des irrégularités sont constatées, ne pas utiliser le flacon.

Le flacon est à usage unique. Par conséquent, toute solution à diluer reconstituée non utilisée doit être éliminée immédiatement.

Pour la dose de charge de 400 mg, l'étape de reconstitution doit être répétée pour le flacon supplémentaire de REZZAYO (voir le tableau posologique).

Le volume total perfusé doit être de 250 mL, le volume de la poche (ou du flacon) de perfusion intraveineuse doit donc être ajusté en conséquence, comme indiqué dans le tableau posologique. Transférer de manière aseptique 10 mL de chacun des flacons reconstitués dans une poche (ou un flacon) de perfusion intraveineuse contenant soit une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), soit une solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %), soit du glucose à 5 %. Le volume total reconstitué à ajouter dans la poche intraveineuse ou le flacon est indiqué dans le tableau posologique. Mélanger la solution en retournant doucement la poche intraveineuse (ou le flacon). Éviter toute agitation excessive.

Après dilution, si des particules ou une coloration anormale sont détectées, la solution doit être éliminée.

TABLEAU POSOLOGIQUE - PRÉPARATION DE LA SOLUTION POUR PERFUSION CHEZ L'ADULTE

Dose (mg)	Nombre de flacons	Volume à prélever de la poche intraveineuse/ du flacon de 250 mL (mL)	Volume d'eau pour préparations injectables à ajouter dans chaque flacon (mL)	Volume reconstitué total à ajouter dans la poche intraveineuse/ le flacon (mL)	Volume total de perfusion (mL)	Concentration finale de la solution pour perfusion (mg/mL)
400	2	20	9,5	20*	250	1,6
200	1	10	9,5	10	250	0,8

* 10 mL de chacun des deux flacons, soit un total de 20 mL.

ANNEXE IV

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant la rezafungine, les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes :

Au vu des données disponibles sur les réactions anaphylactiques issues de signalements spontanés, y compris une relation temporelle étroite et un dé-challenge positif, et au vu d'un plausible mécanisme d'action, le PRAC considère qu'une relation de cause à effet entre la rezafungine et une réaction anaphylactique constitue au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a par conséquent conclu que les informations sur le produit des médicaments contenant la rezafungine devaient être modifiées en conséquence.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales du PRAC et les motifs de sa recommandation.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la rezafungine, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de la rezafungine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.