

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

REZZAYO 200 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 200 mg rezafungina (u obliku rezafunginacetata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat)

Bijeli do blijedo žuti kolačić ili prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

REZZAYO je indiciran za liječenje invazivne kandidijaze u odraslih.

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o odgovarajućoj upotrebi antimikotika.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom REZZAYO treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju invazivnih gljivičnih infekcija.

Doziranje

Jednokratna udarna doza od 400 mg 1. dana, nakon koje slijedi doza od 200 mg 8. dana i jednom tjedno nadalje.

Trajanje liječenja treba se temeljiti na kliničkom i mikrobiološkom odgovoru bolesnika. Općenito, s antimikotičkom terapijom treba nastaviti još najmanje 14 dana nakon posljednjeg pozitivnog nalaza kulture. U kliničkim ispitivanjima bolesnici su liječeni rezafunginom do 28 dana. Podaci o sigurnosti primjene za liječenja rezafunginom dulja od 4 tjedna ograničeni su.

U slučaju da se propusti planirana doza (nije primijenjena predviđenog dana), treba je primijeniti što prije.

- Ako se propuštenu dozu primijeni u roku od 3 dana od predviđenog dana, sljedeću tjednu dozu može se primijeniti kako je planirano.
- Ako se propuštenu dozu primijeni kada je od predviđenog dana prošlo više od 3 dana, raspored doziranja treba izmijeniti tako da do sljedeće doze bude još najmanje 4 dana.
- Ako se s primjenom ponovno započne kad je od propuštenog doziranja prošlo najmanje 2 tjedna, doziranje treba ponovno započeti udarnom dozom od 400 mg.

Posebne populacije

Starije osobe

U bolesnika u dobi od 65 ili više godina prilagodba doze nije potrebna (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre prilagodba doze nije potrebna (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega prilagodba doze nije potrebna. Ovaj se lijek može primjenjivati bez obzira na vrijeme provedbe hemodijalize (vidjeti dio 5.2).

Ostale populacije

Nije potrebna prilagodba doze na temelju tjelesne težine bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka REZZAYO u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Samo za intravensku primjenu.

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja (vidjeti dio 6.6), otopinu treba primijeniti sporom intravenskom infuzijom u trajanju od približno 1 sata. Trajanje infuzije može se produljiti do 180 minuta ako je to potrebno zbog pojave simptoma reakcije povezane s infuzijom (vidjeti dio 4.4).

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Preosjetljivost na druge lijekove iz skupine ehinokandina.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Djelotvornost rezafungina procijenjena je samo u ograničenog broja bolesnika s neutropenijom (vidjeti dio 5.1).

Anafilaktičke reakcije

Slučajevi anafilaktičke reakcije prijavljeni su prilikom primjene rezafungina. U slučaju anafilaktičke reakcije, primjenu rezafungina treba trajno prekinuti i primijeniti odgovarajuće liječenje.

Reakcije povezane s infuzijom

Kod primjene rezafungina zabilježene su prolazne reakcije povezane s infuzijom, karakterizirane navalom crvenila, osjećajem topline, mučninom i stezanjem u prsištu.

U kliničkim ispitivanjima, reakcije na infuziju povukle su se u roku od nekoliko minuta, neke bez privremenog prekida ili potpunog prekida primjene infuzije. Tijekom infuzije, bolesnike je potrebno

nadzirati. Ako se infuzija zaustavi zbog pojave reakcije, može se razmisliti o nastavku infuzije manjom brzinom nakon što se simptomi povuku.

Učinci na jetru

U kliničkim ispitivanjima, u nekih bolesnika liječenih rezafunginom zabilježene su povišene vrijednosti jetrenih enzima. U nekih bolesnika s ozbiljnim osnovnim bolestima koji su uz rezafungin istodobno primali više lijekova došlo je do klinički značajne disfunkcije jetre; uzročno-posljedična povezanost s rezafunginom nije utvrđena. Bolesnike u kojih se tijekom terapije rezafunginom povećaju vrijednosti jetrenih enzima treba pratiti i ponovno procijeniti omjer koristi i rizika od nastavka liječenja rezafunginom.

Fototoksičnost

Rezafungin može uzrokovati povećani rizik od fototoksičnosti. Bolesnicima je potrebno savjetovati da tijekom liječenja i još 7 dana nakon zadnje primjene rezafungina izbjegavaju izlaganje suncu i drugim izvorima UV zračenja bez korištenja odgovarajuće zaštite.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Potencijal rezafungina za interakciju s lijekovima klinički je ispitan s nekoliko probnih supstrata citokroma enzima P450 i/ili prijenosnih proteina. Potreba za prilagodbom doze ne smatra se vjerojatnom kod primjene rezafungina s lijekovima koji su supstrati enzima CYP2C8, CYP3A4, CYP1A2 i CYP2B6 i prijenosnih proteina P-gp-a, BCRP-a, OATP-a, OCT1, OCT2, MATE1 i MATE2.

Potencijal rezafungina za interakciju s lijekovima klinički je ispitan i s nekoliko istodobno primjenjivanih lijekova. Potreba za prilagodbom doze ne smatra se vjerojatnom kad se rezafungin primjenjuje s takrolimusom, ciklosporinom, ibrutinibom, mofetilmikofenolatom i venetoklaksom.

Rezafungin je *in vitro* metabolički stabilan i utvrđeno je da nije supstrat prijenosnih proteina BCRP-a, P-gp-a, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCTN1 i OCTN2. Stoga se potreba za prilagodbom doze rezafungina ne smatra vjerojatnom kod istodobne primjene rezafungina s drugim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni rezafungina u trudnica.

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala reproduktivnu ili razvojnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). U ispitivanjima na životinjama pokazalo se da rezafungin prolazi kroz placentarnu barijeru. Mogući rizik za ljude nije poznat.

Primjena rezafungina ne preporučuje se tijekom trudnoće ni u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju, osim ako je korist veća od potencijalnog rizika za fetus.

Dojenje

Nema podataka o primjeni rezafungina u dojilja. Nije poznato izlučuju li se rezafungin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Izlučivanje rezafungina u mlijeko opaženo je kod štakora (vidjeti dio 5.3).

Ne može se isključiti rizik za dojeno dijete.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje / suzdržati se od liječenja rezafunginom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka o učinku rezafungina na plodnost u ljudi. Rezafungin nije utjecao na plodnost u ženki štakora ili na sposobnost reprodukcije u mužjaka štakora unatoč reverzibilnim učincima na testise u mužjaka štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

REZZAYO ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Na temelju iskustva iz kliničkih ispitivanja, najčešće prijavljene nuspojave kod primjene rezafungina bile su hipokalijemija, pireksija, anemija i dijareja (vrlo česte nuspojave).

Kod primjene rezafungina zabilježene su prolazne reakcije povezane s infuzijom, karakterizirane navalom crvenila, osjećajem topline, mučninom i stezanjem u prsištu (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

Tablica u nastavku uključuje nuspojave zabilježene u 173 ispitanika koja su primala rezafungin 400 mg/200 mg navedene prema klasifikaciji organskih sustava i MedDRA-inim preporučenim pojmovima, uz učestalost koja odgovara kategorijama učestalosti vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), i iz spontanijih prijava uz učestalost nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1. Tablica nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ i $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija			
Poremećaji imunosnog sustava				anafilaktička reakcija*
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalijemija	hipomagnezijemija, hipofosfatemija	hiperfosfatemija, hiponatrijemija	
Krvožilni poremećaji		hipotenzija		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		piskanje		
Poremećaji probavnog sustava	dijareja	povraćanje, mučnina, bol u abdomenu, konstipacija		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		eritem, osip	fototoksičnost	urtikarija

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ≥ 1/10	Često ≥ 1/100 i < 1/10	Manje često ≥ 1/1000 i < 1/100	Nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			tremor	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija			
Pretrage		povišena vrijednost alkalne fosfataze u krvi, povišene vrijednosti jetrenih enzima, povišena vrijednost alanin aminotransferaze, povišena vrijednost aspartat aminotransferaze, povišena vrijednost bilirubina u krvi	povećan broj eozinofila	
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije		reakcije povezane s infuzijom		

*vidjeti dio 4.4

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja savjetuje se potporna skrb i simptomatsko liječenje uz održavanje homeostaze i vitalnih funkcija.

U kliničkom ispitivanju faze 1, uz primjenu jednokratnih doza od 600 mg i 1400 mg nije zabilježena toksičnost koja ograničava dozu. U kliničkom ispitivanju faze 2, primjenjivane su doze rezafungina od 400 mg jednom tjedno do 4 tjedna, bez zabilježene toksičnosti koja ograničava dozu.

Rezafungin se u visokom stupnju veže na proteine plazme i ne očekuje se da se može ukloniti dijalizom (vidjeti dio 5.2).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antimikotici za sistemsku primjenu, ostali antimikotici za sistemsku primjenu, ATK oznaka: J02AX08

Mehanizam djelovanja

Rezafungin selektivno inhibira gljivičnu 1,3-β-D-glukan sintazu. To rezultira inhibicijom stvaranja 1,3-β-D-glukana, neophodne komponente stanične stijenke gljivice koja nije prisutna u stanicama

sisavaca. Inhibicija sinteze 1,3- β -D-glukana rezultira brzo i o koncentraciji ovisnoj fungicidnom aktivnosti protiv vrsta iz roda *Candida*.

In vitro aktivnost

Vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije rezafungina, MIK₉₀ (dobivene modificiranom metodologijom EUCAST-a (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) uglavnom iznose $\leq 0,016$ mg/l u svim vrstama koje nisu *Candida parapsilosis* (*Candida parapsilosis* MIK₉₀ = 2 mg/l).

Kad je rezafungin ispitivan protiv skupine kliničkih izolata *Candida* spp. obogaćene sojevima rezistentnim na ehinokandin i/ili azol, njegova je aktivnost bila slična aktivnosti anidulafungina.

Rezistencija

Smanjena osjetljivost na ehinokandine, uključujući rezafungin, proizlazi iz mutacija u genima *FKS* koji kodiraju katalitičku podjedinicu glukana sintaze (*FKS1* kod većine *Candida* spp.; *FKS1* i *FKS2* kod *C. glabrata*).

Kriteriji za tumačenje pri ispitivanju osjetljivosti

Kriterije za tumačenje minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK) pri ispitivanju osjetljivosti utvrdio je *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) za rezafungin, a navedeni su ovdje: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Za ispitivanje osjetljivosti *Candida* spp. na rezafungin te da se dobiju granične vrijednosti koje se mogu interpretirati, upotrijebljena je modificirana metodologija EUCAST-a za određivanje MIK-a metodom mikrorazrjeđivanja bujona.

Klinička djelotvornost

Kandidemija i invazivna kandidijaza u odraslih bolesnika

Djelotvornost rezafungina u liječenju bolesnika s kandidemijom i/ili invazivnom kandidijazom (K/IK) procijenjena je u jednom ispitivanju faze 3.

To ispitivanje faze 3 bilo je multicentrično, prospektivno, randomizirano i dvostruko slijepo. Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici sa septičkim artritisom u umjetnom zglobo, osteomijelitisom, endokarditisom ili miokarditisom, meningitisom, endoftalmitisom, koriorinitisom ili bilo kakvom infekcijom središnjeg živčanog sustava, kroničnom diseminiranom kandidijazom i kandidijazom mokraćnog sustava kao posljedicom opstrukcije ili upotrebe kirurških instrumenata. Ispitanici su bili randomizirani u omjeru 1 : 1 u skupinu koja je 1. dana primila 400 mg rezafungina kao udarnu dozu, nakon čega je slijedila doza od 200 mg primijenjena 8. dana i nadalje jednom tjedno od 2 do ukupno 4 tjedna, ili u skupinu koja je 1. dana primila jednu intravensku udarnu dozu od 70 mg kaspofungina, nakon čega je slijedila doza kaspofungina od 50 mg primjenjivana intravenski jednom dnevno tijekom ukupnog trajanja liječenja od 14 do 28 dana.

U terapijskim skupinama koje su primale rezafungin odnosno kaspofungin, konačnu dijagnozu samo kandidemije imalo je 77,0 % odnosno 74,2 % bolesnika. Većina njih imala je modificirani rezultat APACHE II < 20, što je činilo 84,4 % odnosno 81,5 % ispitanika koji su primali rezafungin odnosno kaspofungin. U terapijskim skupinama koje su primale rezafungin odnosno kaspofungin, 88,5 % odnosno 91,1 % bolesnika imalo je na početku ABN $\geq 500/\text{mm}^3$.

Primarni ishod djelotvornosti bio je opći odgovor (koji je potvrdilo Povjerenstvo za pregled podataka [engl. *Data Review Committee*, DRC]) 14. dana. Opći odgovor određen je na temelju kliničkog odgovora, mikološkog odgovora i radiološkog odgovora (za ispitanike koji ispunjavaju kriterije za invazivnu kandidijazu). Neinferiornost se trebala potvrditi ako je 14. dana donja granica 95 %-tnog

intervala pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI) za razliku u stopama izlječenja (rezafungin - kaspofungin) iznosila > -20 %. Sekundarni ishodi djelotvornosti uključivali su smrtni ishod zbog svih uzroka 30. dana [30-dnevna smrtnost zbog svih uzroka] i opći odgovor 5. dana. U tablici 2 prikazani su rezultati analize tih mjera ishoda za modificirani skup bolesnika predviđenih za liječenje (engl. *modified intent-to-treat*, mITT), definiran kao svi ispitanici s dokumentiranom infekcijom gljivicom *Candida* na temelju procjene središnjeg laboratorija, provedene na kulturi krvi ili kulturi uzetoj s mjesta koje je obično sterilno ≤ 4 dana (96 sati) prije randomizacije i koji su primili ≥ 1 doze lijeka koji se ispituje.

Tablica 2. Sažeti prikaz rezultata iz ispitivanja faze 3 ReSTORE (mITT skup za analizu)

	Rezafungin (R) (N = 115) n (%)	Kaspofungin (K) (N = 117) n (%)	Razlika (R-K) (95 % CI)
Opći odgovor (liječenje) [1]			
5. dan	60 (52,2)	57 (48,7)	3,5 (-9,4; 16,2)
14. dan	65 (56,5)	67 (57,3)	-1,0 (-13,5; 11,6)
Smrtnost zbog svih uzroka 30. dana (umrli) [2, 3]	29 (25,2)	29 (24,8)	0,4 (-10,8; 11,6)
[1] Dvostrani 95 %-tni intervali pouzdanosti (CI) za opažene razlike u stopama izlječenja (rezafungin minus kaspofungin) izračunani su pomoću nepodešene metodologije Miettinenena i Nurminenena, osim za opće izlječenje 14. dana za koje su izračunani podešavanjem za dva randomizacijska stratum (dijagnoza [samo kandidemija; invazivna kandidijaza] i rezultat APACHE II / ABN [rezultat APACHE II ≥ 20 ILI ABN < 500 stanica/mm³; rezultat APACHE II < 20 I ABN ≥ 500 stanica/mm³] na probiru) upotrebom metodologije Miettinenena i Nurminenena. Cochran-Mantel-Haenszelovi ponderi upotrijebljeni su za pondere stratum. [2] Dvostrani 95 %-tni interval pouzdanosti (CI) za opažene razlike u stopama smrtnosti, liječena skupina rezafungin minus kaspofungin, izračunan je pomoću nepodešene metodologije Miettinenena i Nurminenena. [3] Ispitanici koji su umrli 30. dana ili prije ili njihov status preživljenja nije poznat.			

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka REZZAYO u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje invazivne kandidijaze (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Opće farmakokinetičke značajke

Farmakokinetika rezafungina opisana je u zdravih ispitanika, posebnim populacijama i u bolesnika. Rezafungin ima dugi poluvijek, što omogućava doziranje jednom tjedno. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se kod primjene prve udarne doze (dvostruko veća od tjedne doze održavanja).

Distribucija

Rezafungin se brzo raspodjeljuje, a volumen distribucije približno je jednak volumenu tjelesne tekućine (~ 40 l). Rezafungin se u ljudi u velikoj mjeri veže na proteine plazme (> 97 %).

Biotransformacija

In vitro, rezafungin je bio stabilan u svim vrstama nakon inkubacije s mikrosomima jetre i crijeva i hepatocitima.

U kliničkom ispitivanju s jednokratnom dozom, radioaktivno obilježen (^{14}C) rezafungin (približno 400 mg/200 μCi radioaktivnosti) primijenjen je zdravim ispitanicima. Glavni cirkulirajući dio bio je ishodišni rezafungin; AUC (engl. *area under the curve* [površina ispod krivulje]) rezafungina u plazmi činio je ~77 % AUC-a ukupnog radioaktivnog ugljika, s time da je svaki pojedinačni metabolit bio zastupljen s manje od 10 %.

Eliminacija

Nakon primjene jednokratnih doza rezafungina (doza od 50, 100, 200 i 400 mg primijenjena intravenskom infuzijom tijekom 1 sata), srednja vrijednost ukupnog tjelesnog klirensa rezafungina bila je niska (približno 0,2 l/h) za sve razine doze, a srednja vrijednost terminalnog poluvijeka iznosila je od 127 do 146 sati. Frakcija doze izlučene u urinu kao nepromijenjeni rezafungin bila je < 1 % za sve razine doza, što pokazuje da je klirens putem bubrega manje zastupljen u izlučivanju rezafungina.

U kliničkom ispitivanju s jednokratnom dozom, radioaktivno obilježen (^{14}C) rezafungin (približno 400 mg/200 μCi radioaktivnosti) primijenjen je zdravim ispitanicima. Prema procjeni na temelju interpolacije podataka (iz ponovnih dolazaka u bolnicu 29. i 60. dana), srednja vrijednost ukupno oporavljene radioaktivnosti iznosila je 60. dana 88,3 %. Približno 74 % oporavljene radioaktivne doze nađeno je u stolici (prvenstveno kao nepromijenjeni rezafungin), a 26 % u urinu (uglavnom kao metaboliti), što pokazuje da se eliminacija rezafungina odvija primarno putem izlučivanja u stolici kao nepromijenjeni rezafungin.

Linearnost

Nakon primjene jednokratne doze intravenskom infuzijom, farmakokinetika rezafungina linearna je u rasponu doza od 50 do 1400 mg. Vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi ($T_{\max}$) opaženo je za sve doze na kraju infuzije kako je i očekivano, a AUC se povećao proporcionalno dozi.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika rezafungina ispitivana je u ispitanika s umjerenim (Child-Pugh B, $n = 8$) i teškim (Child-Pugh C, $n = 8$) oštećenjem funkcije jetre. U ispitanika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre, srednja vrijednost izloženosti rezafunginu smanjila se približno 30 % u usporedbi s podudarnim ispitanicima s normalnom funkcijom jetre. Farmakokinetika rezafungina bila je slična u ispitanika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre, a izloženost rezafunginu nije se promijenila s većim stupnjem oštećenja funkcije jetre. Oštećenje funkcije jetre nije imalo klinički značajan učinak na farmakokinetiku rezafungina.

Oštećenje funkcije bubrega

Analiza populacijske farmakokinetike, uključujući podatke iz ispitivanja faze 1, faze 2 i faze 3, pokazala je da klirens kreatinina nije bila značajna kovarijata za farmakokinetiku rezafungina.

Starije osobe

Analiza populacijske farmakokinetike, uključujući podatke iz ispitivanja faze 1, faze 2 i faze 3, pokazala je da dob nije bila značajna kovarijata za farmakokinetiku rezafungina.

Tjelesna težina

Analiza populacijske farmakokinetike, uključujući podatke iz ispitivanja faze 1, faze 2 i faze 3, pokazala je da je površina tijela bila značajna kovarijata za farmakokinetiku rezafungina. Simulacija izloženosti u klinički pretelih bolesnika (indeks tjelesne mase (ITM) ≥ 30) pokazala je da se u tih ispitanika izloženost smanjila, ali se to smanjenje ne smatra klinički značajnim.

Spol/etnicitet

Analiza populacijske farmakokinetike, uključujući podatke iz ispitivanja faze 1, faze 2 i faze 3, pokazala je da spol i etnička pripadnost nisu bile značajne kovarijate za farmakokinetiku rezafungina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Rezafungin je inducirao akutni odgovor oslobađanja histamina u štakora, ali ne u majmuna.

Rezafungin je bio negativan u pogledu genotoksičnosti za stanice bakterija i sisavaca u *in vitro* ispitivanjima i u ispitivanjima mikronukleusa štakora.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti, rezafungin nije utjecao na parenje ili plodnost mužjaka ili ženki štakora nakon intravenske primjene (kratki bolus) jednom svaka 3 dana u dozama do 45 mg/kg (6 puta većim od kliničke izloženosti na temelju vrijednosti AUC-a utvrđene u odvojenom ispitivanju u štakora). U ispitivanju plodnosti u mužjaka, uz primjenu doze ≥ 30 mg/kg opažena je smanjena pokretljivost spermija, a nakon primjene doze od 45 mg/kg u većine se mužjaka pokazala blaga/umjerena hipospermija i nisu pronađeni pokretljivi spermiji. Primjenom rezafungina u dozama ≥ 30 mg/kg opažena je povećana incidencija spermija abnormalne morfologije, kao i blaga do umjerena degeneracija sjemenih kanalića.

U 3-mjesečnom toksikološkom ispitivanju u štakora, doza rezafungina primjenjivana je intravenski (kratki bolus) jednom svaka 3 dana. U mužjaka koji su primali dozu od 45 mg/kg, na kraju 3. mjeseca pokazala se minimalna degeneracija/atrofija kanalića u testisima i ostaci raspadnutih stanica u epididimisu. Incidencija toga nalaza smanjila se do kraja razdoblja reverzibilnosti od 4 tjedna.

Nasuprot tome, učinci na testise, epididimis ili spermatogenezu nisu zabilježeni u štakora kojima se doza od 45 mg/kg (približno 4,7 puta veća od kliničke doze na temelju usporedbe AUC-a) primjenjivala intravenski (kratki bolus) jednom tjedno tijekom 6 mjeseci ili nakon 6-mjesečnog razdoblja oporavka.

Na koncentraciju spermija, brzinu njihove proizvodnje, morfologiju i pokretljivost u odraslih majmuna nije utjecala primjena rezafungina jednom tjedno u dozi do 30 mg/kg (približno 6 puta većoj od kliničke doze na temelju usporedbe AUC-a) tijekom 11 tjedana ili 22 tjedna ili nakon 52-tjednog razdoblja oporavka.

Nakon intravenske primjene rezafungina skotnim ženkama štakora i kunića, reproduktivna ili razvojna toksičnost nije opažena pri koncentraciji u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže $\geq 3,0$ puta većoj od one predviđene za ljude na temelju AUC-a.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora kojima je intravenski primijenjeno do 45 mg/kg rezafungina, nije bilo štetnih učinaka na rast potomaka, sazrijevanje ili mjere neurobihevioralne ili reproduktivne funkcije. Rezafungin je bio mjerljiv u niskim koncentracijama u plazmi fetusa doziranih životinja (koncentracije u plazmi fetusa iznosile su 2,0 – 3,6 % od one nađene u plazmi majke) i izlučivao se u majčino mlijeku (koncentracije u mlijeku iznosile su 22 – 26 % one nađene u plazmi majke).

Reverzibilni intencijski tremor (definiran kao tremor koji je izraženiji na početku pokreta) opažen je u 3-mjesečnom ispitivanju u majmuna uz primjenu jednom svaka 3 dana i imao je veću incidenciju uz primjenu doze ≥ 30 mg/kg. Smatra se da je u tom ispitivanju razina bez opaženog štetnog učinka (engl. *no observed effect level*, NOEL) za intencijski tremor iznosila 10 mg/kg (približno 2,5 puta veća od kliničke doze na temelju usporedbe AUC-a). Intencijski tremor nije opažen u 6-mjesečnom ispitivanju u majmuna, u kojemu je lijek primjenjivan intravenski jednom tjedno u dozi do 30 mg/kg (približno 5,8 puta većoj od kliničke doze na temelju usporedbe AUC-a) ili u bilo kojem ispitivanju u štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol
histidin
polisorbat 80
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

4 godine

Stabilnost rekonstituirane otopine u bočici i razrijeđene otopine za infuziju

Kemijska i fizikalna stabilnost otopine u primjeni kada je rekonstituirana vodom za injekcije dokazana je u trajanju do 24 sata na temperaturi od 25 °C i od 2 °C do 8 °C.

Kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine za infuziju (odmah nakon rekonstitucije) dokazana je u trajanju do 48 sati na temperaturi od 25 °C i od 2 °C do 8 °C.

S mikrobiološkog stajališta, rekonstituiranu otopinu i razrijeđenu otopinu za infuziju treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon prvog otvaranja, osim kad se rekonstitucija i razrjeđivanje provode u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od stakla s čepom od klorobutilne gume i aluminijskim prstenom s plastičnom *flip-off* kapicom.

Veličina pakiranja: 1 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

REZZAYO se treba primijeniti kao samostalni lijek intravenskom infuzijom u 9 mg/ml (0,9 %) otopini natrijeva klorida, 4,5 mg/ml (0,45 %) otopini natrijeva klorida ili 5 %-tnoj otopini glukoze.

UPUTE ZA PRIMJENU U ODRASLIH BOLESNIKA

Prije primjene lijek REZZAYO treba rekonstituirati i razrijediti.

S mikrobiološkog stajališta, rekonstituiranu otopinu i razrijeđenu otopinu za infuziju treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon prvog otvaranja, osim kad se rekonstitucija i razrjeđivanje provode u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

Primjenom aseptične tehnike rekonstituirajte svaku bočicu s 9,5 ml vode za injekcije. Koncentracija rekonstituirane otopine u bočici bit će 20 mg/ml. Za rekonstituciju bočice upotrijebite samo vodu za injekcije, a ne sterilnu 9 mg/ml (0,9 %) otopinu natrijeva klorida za injekciju.

Nemojte snažno tresti ili mućkati bočicu kako bi se minimiziralo stvaranje pjene. Bijeli do blijedo žuti prašak potpuno će se otopiti. Mućkajte laganim kružnim pokretima do 5 minuta, sve dok rekonstituirana otopina ne postane bistra, bezbojna do blijedo žuta. Rekonstituiranu otopinu treba vizualno pregledati radi provjere sadrži li čestice i je li promijenila boju. Ako utvrdite promjene, nemojte upotrijebiti tu bočicu.

Bočica je samo za jednokratnu upotrebu. Stoga neupotrijebljeni rekonstituirani koncentrat treba odmah baciti.

Za primjenu udarne doze od 400 mg, korak rekonstitucije treba ponoviti za dodatnu bočicu lijeka REZZAYO (vidjeti tablicu doziranja).

Ukupni volumen koji se primijeni infuzijom mora iznositi 250 ml, stoga volumen vrećice (ili boce) za intravensku infuziju treba u skladu s tim prilagoditi, kao što je prikazano u tablici doziranja. Aseptički prenesite 10 ml iz svake rekonstituirane bočice u vrećicu (ili bocu) za intravensku infuziju koja sadrži ili 9 mg/ml (0,9 %) otopinu natrijeva klorida, 4,5 mg/ml (0,45 %) otopinu natrijeva klorida, ili 5 %-tnu otopinu glukoze. Ukupni volumen rekonstituiranog lijeka koji treba dodati u intravensku vrećicu ili bocu prikazan je u tablici doziranja. Otopinu promiješajte laganim okretanjem intravenske vrećice (ili boce). Izbjegavajte prekomjerno tresenje.

Ako se nakon razrjeđivanja opaze čestice ili promjena boje, otopinu treba baciti.

TABLICA DOZIRANJA - PRIPREMA OTOPINE ZA INFUZIJU U ODRASLIH

Doza (mg)	Broj bočica	Volumen koji treba izvući iz intravenske vrećice / boce (ml) od 250 ml	Volumen vode za injekcije koji treba dodati u svaku bočicu (ml)	Ukupni volumen rekonstituiranog lijeka koji treba dodati u intravensku vrećicu / bocu (ml)	Ukupni volumen za infuziju (ml)	Konačna koncentracija otopine za infuziju (mg/ml)
400	2	20	9,5	20*	250	1,6
200	1	10	9,5	10	250	0,8

* Po 10 ml iz svake bočice čini ukupno 20 ml.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1775/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. prosinca 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE
SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Fareva Mirabel
Route de Marsat Riom
Clermont-Ferrand
63963
Francuska

ILI

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

REZZAYO 200 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
rezafungin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 200 mg rezafungina (u obliku rezafunginacetata)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži također, manitol, histidin, polisorbat 80, kloridnu kiselinu, natrijev hidroksid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Intravenska primjena

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1775/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA BOČICE
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

REZZAYO 200 mg prašak za koncentrat
rezafungin
i.v. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

REZZAYO 200 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju rezafungin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je REZZAYO i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite REZZAYO
3. Kako primjenjivati REZZAYO
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati REZZAYO
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je REZZAYO i za što se koristi

Što je REZZAYO

REZZAYO sadrži djelatnu tvar rezafungin koja je antimikotik. Rezafungin pripada skupini lijekova koji se nazivaju ehinokandini.

Za što se REZZAYO koristi

Ovaj se lijek daje odraslim osobama za liječenje invazivne kandidijaze, ozbiljne gljivične infekcije u tkivima ili organima koju uzrokuje vrsta gljivice pod nazivom *Candida*.

Kako REZZAYO djeluje

Ovaj lijek blokira djelovanje enzima (vrsta bjelančevine) koji je stanicama gljivice potreban da bi mogle izgraditi molekulu koja ojačava njihove stanične stijenke. To čini stanice gljivica krhkim i zaustavlja rast gljivica. Time se zaustavlja širenje infekcije i daje prilika prirodnoj obrani tijela da ukloni infekciju.

2. Što morate znati prije nego primite REZZAYO

Ne smijete primiti REZZAYO

- ako ste alergični na rezafungin, druge ehinokandine (kao što su kaspofungin, anidulafungin) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite lijek REZZAYO.

Rezzayo može uzrokovati iznenadnu, tešku alergijsku reakciju (anafilaktičku reakciju) praćenu otežanim disanjem, oticanjem, ošamućenošću, ubrzanim otkucajima srca, znojenjem i gubitkom svijesti. Liječnik će Vas pomno pratiti za vrijeme primjene lijeka Rezzayo. Ako iskusite ozbiljnu alergijsku reakciju, Vaš će liječnik trajno prekinuti terapiju.

Reakcije povezane s infuzijom

REZZAYO može prouzročiti reakcije povezane s infuzijom, što može uključivati crvenilo kože (navale crvenila), osjećaj topline, mučninu i stezanje u prsnoj koži. Liječnik može odlučiti da Vas nadzire tijekom infuzije zbog moguće pojave znakova reakcije povezane s infuzijom. Ako se pojavi reakcija povezana s infuzijom, liječnik će možda odlučiti usporiti primjenu infuzije (kapanje).

Učinci na jetru

Liječnik može odlučiti da Vam pomnije prati funkciju jetre ako Vam se tijekom liječenja pojave problemi s jetrom.

Osjetljivost na svjetlo

REZZAYO može povećati rizik od fototoksičnosti (stanja u kojemu koža ili oči postanu vrlo osjetljivi na sunčevu svjetlost ili druge vrste svjetlosti). Tijekom liječenja i još 7 dana nakon što ste primili zadnju dozu ovoga lijeka, trebate izbjegavati boravak na suncu ili izlaganje umjetnom svjetlu za tamnjenje kože bez zaštite (kao što je krema za sunčanje).

Drugi lijekovi i REZZAYO

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ovaj lijek smijete primiti samo ako Vam je to izričito potvrdio liječnik. Ako ste trudni ili dojite, ili mislite da biste mogli biti trudni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primite ovaj lijek. Ako ste žena reproduktivne dobi, liječnik će Vam možda savjetovati da za vrijeme terapije lijekom REZZAYO primjenjujete kontracepciju.

Učinak lijeka REZZAYO u trudnica i dojilja nije poznat.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će ovaj lijek utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

REZZAYO sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati REZZAYO

Ovaj će lijek pripremiti i Vama primijeniti liječnik ili zdravstveni radnik.

Preporučena doza

Liječenje započinje primjenom „udarne doze“ (to je početna doza lijeka koja je viša od doze održavanja) od 400 mg prvoga dana. Zatim slijedi doza održavanja od 200 mg 8. dana Vašeg liječenja, i jednom tjedno nakon toga.

REZZAYO morate primiti jednom tjedno, sporom infuzijom (infuzijom kap po kap [drip]) u venu. To traje najmanje 1 sat. O vremenu trajanja infuzije odlučit će liječnik, a može ga produljiti i do 3 sata kako bi se izbjegle reakcije povezane s infuzijom.

Liječnik će odlučiti koliko ćete se dugo morati liječiti na temelju Vaše reakcije na lijek i Vašeg stanja.

Općenito, liječenje se nastavlja još najmanje 14 dana nakon posljednjeg dana kada je *Candida* nađena u Vašoj krvi.

Ako Vam se simptomi invazivne kandidijaze vrate, odmah se obratite liječniku ili nekom drugom zdravstvenom radniku.

Ako ste primili više lijeka REZZAYO nego što ste trebali

Ovaj lijek ne smijete primati češće od jednom tjedno. Ako Vas brine da ste možda primili previše lijeka REZZAYO, odmah se obratite liječniku ili nekom drugom zdravstvenom radniku.

Ako ste propustili dozu lijeka REZZAYO

Budući da ćete ovaj lijek primati pod pomnim liječničkim nadzorom, nije vjerojatno da biste mogli propustiti dozu. Međutim, ako propustite zakazani termin za primanje doze, što prije se obratite liječniku ili nekom drugom zdravstvenom radniku i zakažite novi termin.

Ako prestanete primati lijek REZZAYO

Liječnik će pratiti kako reagirate na lijek i kakvo je Vaše stanje i prema tome odrediti kada će prestati Vaše liječenje ovim lijekom. Ne biste trebali imati nikakve nuspojave nakon toga.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave - odmah se obratite liječniku ili nekom drugom zdravstvenom radniku ako osjetite neku od sljedećih nuspojava:

- crvenilo kože, osjećaj topline, mučnina, stezanje u prsnoj koži – to mogu biti znakovi da imate reakciju povezanu s infuzijom (često – može se pojaviti u do 1 na 10 osoba).

Ostale nuspojave

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- niska razina kalija u krvi (hipokalijemija)
- proljev
- vrućica (pireksija)
- smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija)

Često (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)

- niska razina magnezija u krvi (hipomagnezijemija)
- niska razina fosfata u krvi (hipofosfatemija)
- nizak krvni tlak (hipotenzija)
- piskanje
- povraćanje
- mučnina
- bol u trbuhu (abdomenu)
- zatvor (konstipacija)
- crvenilo kože (eritem)
- osip
- povišene razine alkalne fosfataze u krvi, enzima (bjelancevine) koji se stvara u jetri, kostima, bubregu i crijevima
- povišene razine jetrenih enzima (uključujući alanin aminotransferazu i aspartat aminotransferazu)
- povišene razine bilirubina u krvi, produkta razgradnje crvenih krvnih stanica

Manje često (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)

- visoke razine fosfata u krvi (hiperfosfatemija)
- niska razina natrija u krvi (hiponatrijemija)

- koža i oči postaju vrlo osjetljivi na sunčevu svjetlost ili druge vrste svjetlosti (fototoksičnost)
- drhtanje (tremor)
- visoke razine eozinofila u krvi (vrste bijelih krvnih stanica)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- iznenadna, teška alergijska reakcija (anafilaktička reakcija)
- koprivnjača (urtikarija)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati REZZAYO

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek smije za primjenu pripremiti samo za to osposobljen zdravstveni radnik koji je pročitao sve upute o pripremi. Kad je pripremljen, REZZAYO treba obično primijeniti odmah. Međutim, rekonstituirana i razrijeđena otopina za infuziju može se čuvati do 24 sata u hladnjaku.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što REZZAYO sadrži

- Djelatna tvar je rezafungin. Jedna bočica sadrži 200 mg rezafungina (u obliku rezafunginacetata).
- Drugi sastojci su manitol, histidin, polisorbit 80, kloridna kiselina, natrijev hidroksid (pogledajte dio 2. „REZZAYO sadrži natrij”).

Kako REZZAYO izgleda i sadržaj pakiranja

REZZAYO je prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat) u staklenoj bočici, s gumenim čepom i aluminijskim prstenom s plastičnom *flip-off* kapicom. To je bijeli do blijedo žuti kolačić ili prašak. Jedno pakiranje sadrži 1 bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Mundipharma GmbH
De-Saint-Exupery-Strasse 10
Frankfurt Am Main
60549
Njemačka
Tel: +49 69506029-000
Email: info@mundipharma.de

Proizvođač
Fareva Mirabel
Route de Marsat Riom
Clermont-Ferrand
63963
Francuska

ILI

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

REZZAYO se treba primijeniti kao samostalni lijek intravenskom infuzijom u 9 mg/ml (0,9 %) otopini natrijeva klorida, 4,5 mg/ml (0,45 %) otopini natrijeva klorida ili 5 %-tnoj otopini glukoze.

UPUTE ZA PRIMJENU U ODRASLIH BOLESNIKA

Prije primjene lijek REZZAYO treba rekonstituirati i razrijediti.

S mikrobiološkog stajališta, rekonstituiranu otopinu i razrijeđenu otopinu za infuziju treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C nakon prvog otvaranja, osim kad se rekonstitucija i razrjeđivanje provode u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

Primjenom aseptične tehnike rekonstituirajte svaku bočicu s 9,5 ml vode za injekcije. Koncentracija rekonstituirane otopine u bočici bit će 20 mg/ml. Za rekonstituciju bočice upotrijebite samo vodu za injekcije, a ne sterilnu 9 mg/ml (0,9 %) otopinu natrijeva klorida za injekciju.

Nemojte snažno tresti ili mućkati bočicu kako bi se minimiziralo stvaranje pjene. Bijeli do blijedo žuti prašak potpuno će se otopiti. Mućkajte laganim kružnim pokretima do 5 minuta, sve dok rekonstituirana otopina ne postane bistra, bezbojna do blijedo žuta. Rekonstituiranu otopinu treba vizualno pregledati radi provjere sadrži li čestice i je li promijenila boju. Ako utvrdite promjene, nemojte upotrijebiti tu bočicu.

Bočica je samo za jednokratnu upotrebu. Stoga neupotrijebljeni rekonstituirani koncentrat treba odmah baciti.

Za primjenu udarne doze od 400 mg, korak rekonstitucije treba ponoviti za dodatnu bočicu lijeka REZZAYO (vidjeti tablicu doziranja).

Ukupni volumen koji se primijeni infuzijom mora iznositi 250 ml, stoga volumen vrećice (ili boce) za intravensku infuziju treba u skladu s tim prilagoditi, kao što je prikazano u tablici doziranja. Aseptički prenesite 10 ml iz svake rekonstituirane bočice u vrećicu (ili bocu) za intravensku infuziju koja sadrži ili 9 mg/ml (0,9 %) otopinu natrijeva klorida, 4,5 mg/ml (0,45 %) otopinu natrijeva klorida ili 5 %-tnu otopinu glukoze. Ukupni volumen rekonstituiranog lijeka koji treba dodati u intravensku vrećicu ili bocu prikazan je u tablici doziranja. Otopinu promiješajte laganim okretanjem intravenske vrećice (ili boce). Izbjegavajte prekomjerno tresenje.

Ako se nakon razrjeđivanja opaze čestice ili promjena boje, otopinu treba baciti.

TABLICA DOZIRANJA - PRIPREMA OTOPINE ZA INFUZIJU U ODRASLIH

Doza (mg)	Broj bočica	Volumen koji treba izvući iz intravenske vrećice / boce (ml) od 250 ml	Volumen vode za injekcije koji treba dodati u svaku bočicu (ml)	Ukupni volumen rekonstituiranog lijeka koji treba dodati u intravensku vrećicu / bocu (ml)	Ukupni volumen za infuziju (ml)	Konačna koncentracija otopine za infuziju (mg/ml)
400	2	20	9,5	20*	250	1,6
200	1	10	9,5	10	250	0,8

* Po 10 ml iz svake bočice čini ukupno 20 ml.

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za rezafungin, znanstveni zaključci PRAC-a su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke o anafilaktičkim reakcijama iz spontanijh prijava, uključujući blisku vremensku povezanost i pozitivan *dechallenge* te s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je uzročno-posljedična povezanost između primjene rezafungina i anafilaktičkih reakcija barem razumna mogućnost. PRAC je stoga zaključio da je informacije o lijeku za lijekove koji sadrže rezafungin potrebno izmijeniti u skladu s time.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CHMP je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za rezafungin, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) rezafungin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.