

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

REZZAYO 200 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg rezafungint tartalmaz injekciós üvegenként (acetát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (por koncentrátumhoz)

Fehér vagy halványsárga por vagy pogácsává összetapadt por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A REZZAYO az invazív candidiasis kezelésére javallott felnőtteknél.

Az antifungális szerek megfelelő alkalmazására vonatkozó hivatalos irányelveket figyelembe kell venni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A REZZAYO-kezelést az invazív gombás fertőzések ellátásában jártas szakorvosnak kell elkezdenie.

Adagolás

Az 1. napon egyszeri 400 mg-os telítő dózist kell adni, majd a 8. napon és azt követően heti egyszer 200 mg-mal folytatni.

A kezelés időtartamát a beteg klinikai és mikrobiológiai válasza alapján kell meghatározni. Általánosságban, a gombaellenes kezelést az utolsó pozitív tenyésztési eredményt követően legalább 14 napig kell folytatni. Klinikai vizsgálatokban legfeljebb 28 napig kezelték a betegeket rezafunginnal. A rezafungin-kezelésre vonatkozó biztonságossági adatok 4 hétnél hosszabb kezelés esetében korlátozottak.

Ha kimarad egy beütemezett dózis (a kijelölt napon nem adják be), a kimaradt dózist a lehető leghamarabb be kell adni.

- Ha a kimaradt dózist a kijelölt naptól számítva 3 napon belül beadják, akkor a következő heti dózis az ütemterv szerint beadható.
- Ha a kimaradt dózist a kijelölt naptól számítva több mint 3 nap után adják be, akkor az adagolási ütemtervet úgy kell módosítani, hogy a következő dózis beadásáig legalább 4 nap elteljen.

- Ha az alkalmazást az adagolás legalább 2 hetes kihagyása után újratekzik, az adagolást ismét a 400 mg-os telítő dózissal kell kezdeni.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nincs szükség dózismódosításra 65 éves és idősebb betegeknél (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nincs szükség dózismódosításra májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Nincs szükség dózismódosításra vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Ez a gyógyszer a haemodialysis időzítésétől függetlenül beadható (lásd 5.2 pont).

Egyéb betegcsoportok

A betegek testtömege alapján nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A REZZAYO biztonságosságát és hatásosságát 18 év alatti gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Kizárólag intravénás alkalmazásra.

Feloldás és hígítás után (lásd 6.6 pont) az oldatot lassú intravénás infúzióban kell beadni körülbelül 1 óra alatt. Az infúzió beadási idejét akár 180 percre is meg lehet növelni, hogy kezelni lehessen az esetlegesen kialakuló infúzióval összefüggő reakciók tüneteit (lásd 4.4 pont).

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Az echinokandin gyógyszerosztályba tartozó egyéb gyógyszerekkel szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A rezafungin hatásosságát csak korlátozott számú neutropeniás betegnél értékelték (lásd 5.1 pont).

Anafilaxiás reakciók

A rezafungin alkalmazása során anafilaxiás reakciókról számoltak be. Amennyiben anafilaxiás reakciók tapasztalhatók, a rezafungin adagolását fel kell függeszteni, és megfelelő kezelést kell alkalmazni.

Infúzióval kapcsolatos reakciók

Átmeneti, infúzióval kapcsolatos reakciók fordultak elő a rezafunginnal összefüggésben, amelyeket kipirulás, melegségérzet, hányinger és mellkasi szorító érzés jellemzett.

A klinikai vizsgálatokban az infúzió kiváltotta reakciók percek alatt elmúltak, időnként az infúzió megszakítása vagy leállítása nélkül. A betegeket monitorozni kell az infúzió beadása alatt. Amennyiben az infúziót valamilyen reakció miatt le kell állítani, az infúzió lassabb ütemű újraindítását kell fontolóra venni, miután a tünetek megszűntek.

A májra gyakorolt hatások

Klinikai vizsgálatokban a májenzimek szintjének emelkedését figyelték meg a rezafunginnal kezelt egyes betegeknél. Néhány, súlyos alapteregségben szenvedő betegnél, akiknél többféle gyógyszer alkalmaztak a rezafunginnal egyidejűleg, klinikailag jelentős májdiszfunkció fordult elő; nem állapítottak meg ok-okozati összefüggést a rezafunginnal. Azon betegeket, akik májenzimszintjei a rezafungin-kezelés során emelkednek, monitorozni kell és újra kell értékelni a rezafungin-kezelés folytatásának előny-kockázat arányát.

Phototoxicitás

A rezafungin fokozhatja a phototoxicitás kockázatát. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy a kezelés alatt és a rezafungin utolsó beadása után 7 napig kerüljék a napsugárzást és más UV-sugárzást anélkül, hogy megfelelő védelemmel rendelkeznenek.

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Klinikai körülmények között megvizsgálták a rezafungin gyógyszer-kölcsönhatási potenciálját a citokróm P450 enzimek és/vagy transzporterfehérjék számos példaszubsztrátjával szemben. Nem valószínű, hogy mérlegelni kellene a dózismódosítást azon gyógyszerek esetében, amelyek a CYP2C8, CYP3A4, CYP1A2 és CYP2B6 enzimek, valamint a P-gp, BCRP, OATP, OCT1, OCT2, MATE1 és MATE2 transzportfehérjék szubsztrátjai, ha azokat a rezafunginnal egyidejűleg alkalmazzák.

Klinikailag is értékelték a rezafungin gyógyszerkölcsönhatási potenciálját számos együtt adott gyógyszerrel. Nem valószínű, hogy mérlegelni kellene a dózismódosítást a takrolimus, a ciklosporin, az ibrutinib, a mikofenolát-mofetil és a venetoklax esetében, ha azokat a rezafunginnal együtt alkalmazzák.

In vitro a rezafungin metabolikusan stabil és nem bizonyult a BCRP, P-gp, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCTN1 és az OCTN2 transzportfehérjék szubsztrátjának. A rezafungin esetén ezért nem valószínű, hogy mérlegelni kellene a dózismódosítást, amikor a rezafungint egyéb gyógyszerekkel együtt alkalmazzák.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A rezafungin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek nem igazoltak reprodukív vagy fejlődési toxicitást (lásd 5.3 pont). Állatkísérletek kimutatták, hogy a rezafungin átjut a placentán. A lehetséges humán kockázat nem ismert.

A rezafungin alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást, kivéve, ha az előnyök meghaladják a magzatra gyakorolt lehetséges kockázatokat.

Szoptatás

A rezafungin szoptató nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Nem ismert, hogy a rezafungin vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Patkányoknál megfigyelték a rezafungin kiválasztódását az anyatejbe (lásd 5.3 pont).

Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A rezafungin alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést/tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A rezafungin humán termékenységre gyakorolt hatásáról nem áll rendelkezésre információ. A rezafungin nem volt hatással a nőstény patkányok termékenységére és a hím patkányok reprodukzív képességére annak ellenére, hogy a hím patkányoknál a herékre gyakorolt reverzibilis hatásokat figyeltek meg (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A REZZAYO nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Klinikai vizsgálatokból származó tapasztalatok alapján a rezafunginnal összefüggésbe hozható leggyakrabban jelentett mellékhatások a hypokalaemia, a pyrexia, anaemia és a hasmenés voltak.

Infúzióval kapcsolatos átmeneti reakciók is előfordultak a rezafunginnal összefüggésben, amelyeket kipirulás, melegségérzet, hányinger és mellkasi szorító érzés jellemzett (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A következő táblázat 173, 400/200 mg rezafunginnal kezelt betegnél előforduló mellékhatásokat tartalmazza szervrendszer és MedDRA terminológia szerint felsorolva, a következő gyakorisági kategóriákban: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), továbbá a spontán bejelentésekből származó nem ismert gyakoriságú mellékhatásokat (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat. A mellékhatások táblázatos felsorolása

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori ≥1/10	Gyakori ≥1/100 – <1/10	Nem gyakori ≥1/1000 – <1/100	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia			
Immunrendszeri betegségek és tünetek				Anafilaxiás reakció*
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hypokalaemia	Hypomagnesaemia, hypophosphataemia	Hyperphosphataemia, hyponatraemia	
Érbetegségek és tünetek		Hypotensio		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Sípolás		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	Hányás, hányinger, abdominalis fájdalom, obstipatio		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Erythema, kiütés	Phototoxicitás	Urticaria
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			Tremor	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Pyrexia			
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Emelkedett alkalikus foszfatázszint a vérben, emelkedett májenzimszintek, emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz szint, emelkedett bilirubinszint a vérben	Csökkent eosinophilszám	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Infúzióval összefüggő reakciók		

* lásd 4.4 pont

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolás esetén szupportív kezelés és tüneti kezelés javasolt, fenntartva a homeostasiszt és az élettani funkciókat.

Egy I. fázisú klinikai vizsgálatban 600 mg és 1400 mg egyszeri dózist alkalmaztak, és nem jelentettek dóziskorlátozó toxicitást. Egy II. fázisú klinikai vizsgálatban heti egyszer 400 mg rezafungint alkalmaztak legfeljebb 4 héten keresztül, és nem jelentettek dóziskorlátozó toxicitást.

A rezafungin nagymértékű fehérjekötődést mutat, és várhatóan nem dializálható (lásd 5.2 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szisztémás gombaellenes szerek, egyéb szisztémás gombaellenes szerek, ATC kód: J02AX08

Hatásmechanizmus

A rezafungin szelektíven gátolja a gomba 1,3- β -D-glükán-szintáz enzimét. Ennek hatására gátlás alá kerül az 1,3- β -D-glükán képződése, ami a gombasejt fal esszenciális alkotóeleme, és nincs jelen az emlőssejtekben. Az 1,3- β -D-glükán szintézisének gátlása gyors és koncentrációfüggő fungicid hatást vált ki a *Candida*-fajokban.

In vitro aktivitás

A rezafungin (módosított EUCAST-módszer alkalmazásával kapott) MIC₉₀-értékei általában $\leq 0,016$ mg/l voltak a *parapsilosis*-tól eltérő *Candida*-fajok esetén (*Candida parapsilosis* MIC₉₀ = 2 mg/l).

Különböző klinikai *Candida* spp. izolátumokkal szemben vizsgálva, amelyeket echinokandin-rezisztens és/vagy azol-rezisztens törzsekkel dúsítottak, a rezafungin aktivitása hasonló volt az anidulafungin aktivitásához.

Rezisztencia

Az echinokandinokkal, beleértve a rezafunginnal szembeni csökkent érzékenység a glükán-szintáz katalitikus alegységét kódoló *FKS* génekben (*FKS1* a legtöbb *Candida*-faj esetén; *FKS1* és *FKS2* a *C. glabrata* esetén) bekövetkezett mutációkból származik.

Az érzékenység vizsgálatának értelmezési kritériumai

A rezafungin esetén az érzékenységi vizsgálatokra vonatkozó MIC (minimum inhibitoros koncentráció) értelmezési kritériumait a European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) állapította meg és a következő linken érhető el:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Egy módosított, EUCAST által kidolgozott tápoldat-mikrodilúciós, MIC-értéket meghatározó módszer segítségével vizsgálták a *Candida*-fajok rezafunginnal szembeni érzékenységét, valamint meghatározták a vonatkozó értelmezési határértékeket.

Klinikai hatásosság

Candidaemia és invazív candidiasis felnőtt betegeknél

A rezafunginnak a candidaemiás és/vagy invazív candidiasis (C/IC) betegek kezelésében mutatott hatásosságát egyetlen III. fázisú vizsgálatban értékelték.

A III. fázisú vizsgálat egy multicentrikus, prospektív, randomizált és kettős vak vizsgálat volt. A vizsgálatból kizárták a következő betegségekben szenvedő betegeket: septicus arthritis egy ízületprotézisben, osteomyelitis, endocarditis vagy myocarditis, meningitis, endophthalmitis, chorioretinitis vagy más központi idegrendszeri fertőzés, krónikus disszeminált candidiasis és elzáródás vagy műtéti eszközök miatt másodlagosan kialakult húgyúti candidiasis. Az alanyokat 1:1 arányban randomizálták a rezafungin-kezelésre (400 mg telítő dózis az 1. napon, azt követően a 8. napon, majd hetente egyszer 200 mg, összesen 2–4 hétig) vagy a kaszpfungin-kezelésre (egyetlen 70 mg intravénás telítő dózis az 1. napon, majd naponta egyszer 50 mg kaszpfungin intravénásan, az összesen 14–28 napos kezeléshez).

A rezafungin-kezelési csoportban a betegek 77,0%-ánál, a kaszpfungin-kezelési csoportban 74,2%-ánál állapítottak meg végül candidaemia diagnózist. A többségük módosított APACHE II-pontszáma <20 volt, ideértve a rezafunginnal kezelt alanyok 84,4%-át és a kaszpfunginnal kezelt alanyok 81,5%-át. A rezafungin-kezelési csoportban a betegek 88,5%-ának, a kaszpfungin-kezelési csoportban 91,1%-ának volt $\geq 500/\text{mm}^3$ abszolút neutrofilszáma (ANC) a kiinduláskor.

Az elsődleges hatásossági kimenetel a globális válasz volt a 14. napon (amit az adat-felülvizsgáló bizottság igazolt). A globális választ a klinikai válaszból, a mikológiai válaszból és a radiológiai válaszból (IC miatt bevont betegeknél) határozták meg. Meg kellett állapítani a noninferioritást, ha a 14. napi gyógyulási arány különbségére (rezafungin mínusz kaszpfungin) meghatározott 95%-os konfidenciaintervallum (CI) alsó határa $>-20\%$ volt. A másodlagos hatásossági kimenetek között szerepelt a bármely okból bekövetkező halálozás a 30. napon (30. napi ACM) és a globális válasz az 5. napon. Ezen végpontok eredményeit a 2. táblázat mutatja be az mITT elemzési populációra vonatkozóan, amelynek meghatározása: minden, dokumentált *Candida*-fertőzésben szenvedő alany a központi laboratórium vértenyéztéssel vagy szokásosan steril helyen vett minta tenyésztésével végzett értékelése alapján, amely mintát ≤ 4 nappal (96 órával) a randomizálás előtt vettek, és aki ≥ 1 dózis vizsgálati készítményt kapott.

2. táblázat A III. fázisú ReSTORE vizsgálat eredményeinek összefoglalása (mITT elemzési populáció)

	Rezafungin (R) (N = 115) n (%)	Kaszpfungin (K) (N = 117) n (%)	Különbség (R–K) (95%-os CI)
Globális válasz (gyógyulás) [1]			
5. nap	60 (52,2)	57 (48,7)	3,5 (-9,4; 16,2)
14. nap	65 (56,5)	67 (57,3)	-1,0 (-13,5; 11,6)

	Rezafungin (R) (N = 115) n (%)	Kaspofungin (K) (N = 117) n (%)	Különbség (R-K) (95%-os CI)
30. napi bármely okból bekövetkező halálozás (halálozás) [2, 3]	29 (25,2)	29 (24,8)	0,4 (-10,8; 11,6)
[1] A gyógyulási arányok megfigyelt különbségeire (rezafungin mínusz kaspofungin) vonatkozó kétoldalas 95%-os konfidenciaintervallumok (CI-k) kiszámításához Miettinen és Nurminen korrekciót nem alkalmazó módszerét használták, kivéve a globális gyógyulást a 14. napon, melynek kiszámításához korrigáltak a két randomizálási rétegre (diagnózis [csak candidaemia; invazív candidiasis], valamint APACHE II-pontszám/ANC [APACHE II-pontszám ≥ 20 VAGY ANC < 500 sejt/mm³; APACHE II-pontszám < 20 ÉS ANC ≥ 500 sejt/mm³] a szűréskor). A rétegek súlyozásához a Cochran–Mantel–Haenszel-féle súlyozást alkalmazták. [2] A halálozási arányban a rezafungin mínusz kaspofungin kezelési csoportok között megfigyelt különbségre vonatkozó kétoldalas 95%-os konfidenciaintervallum (CI) kiszámításához Miettinen és Nurminen korrekciót nem alkalmazó módszerét használták. [3] A 30. nap előtt elhalálozott alanyok, illetve ismeretlen túlélési státuszú alanyok.			

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a REZZAYO vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően invazív candidiasis kezelése indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Általános farmakokinetikai jellemzők

A rezafungin farmakokinetikáját egészséges alanyoknál, különleges betegcsoportoknál és betegségben szenvedőknél határozták meg. A rezafungin felezési ideje hosszú, így lehetőség van a heti egyszeri alkalmazásra. A dinamikus egyensúlyi állapot az első telítő dózissal (ami a heti fenntartó dózis kétszerese) elérhető.

Eloszlás

A rezafungin gyorsan eloszlik, az eloszlási térfogat nagyjából megegyezik a test víztartalmával (körülbelül 40 liter). Embernél a rezafungin nagy mértékben kötődik a fehérjéhez (>97%).

Biotranszformáció

Különböző fajoknál *in vitro* vizsgálva a rezafungin stabilnak bizonyult máj és bél mikroszómákkal és hepatocitákkal való inkubációt követően.

Egy egy dózisos klinikai vizsgálatban izotóppal jelölt (¹⁴C) rezafungint (körülbelül 400 mg; 200 μ Ci radioaktivitás) adtak egészséges önkénteseknek. A fő keringő anyag a kiindulási rezafungin volt; a rezafungin plazma AUC-értéke a teljes szénizotóp-AUC körülbelül 77%-áért felelt, az egyes metabolitok pedig egyenként kevesebb mint 10%-ért.

Elimináció

Egyetlen adag (1 órás intravénás infúzióban 50, 100, 200 és 400 mg) rezafungin alkalmazása után a rezafungin átlagos teljes test clearance-e alacsony volt (körülbelül 0,2 l/h) minden dózisszinten, és az átlagos terminális felezési idő 127-146 óra volt. A vizelettel változatlan formában kiválasztott rezafungin dózisfrakció <1% volt minden dózisszintnél, ez arra utal, hogy a rezafungin kiválasztásához a vese clearance hozzájárulása csekély.

Egy egy dózisos klinikai vizsgálatban izotóppal jelölt (^{14}C) rezafungint (körülbelül 400 mg; 200 μCi radioaktivitás) adtak egészséges önkénteseknek. A becslés szerint a radioaktivitás átlagos teljes visszanyerése a 60. napon 88,3% volt az interpolált adatok alapján (a 29. napi és 60. napi vizsgálóhelyi visszatérés alapján). A visszanyert radioaktív dózis körülbelül 74%-a a székletben (elsődlegesen változatlan rezafunginként) és 26%-a a vizeletben (főként metabolitokként) jelent meg, ami arra utal, hogy a rezafungin elsődlegesen a széklettel választódik ki változatlan rezafunginként.

Linearitás

Egyetlen adag intravénás infúzióját követően a rezafungin farmakokinetikája lineáris az 50–1400 mg-os dózistartományban. A maximális plazmakoncentrációig eltelt időt (t_{max}) a vártak szerint minden dózisonál az infúzió végén figyelték meg, és az AUC dózisarányosan növekedett.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

A rezafungin farmakokinetikáját közepes fokú (Child-Pugh B, $n = 8$) és súlyos fokú (Child-Pugh C, $n = 8$) májkárosodásban szenvedő alanyoknál vizsgálták meg. Az átlagos rezafungin-expozíció körülbelül 30%-kal csökkent a közepes és a súlyos fokú májkárosodásban szenvedő alanyoknál a megfigyelt normál májfunkciójú alanyokhoz képest. A rezafungin farmakokinetikája hasonló volt közepes és súlyos fokú májkárosodásban szenvedő alanyoknál, és a rezafungin-expozíció nem változott a májkárosodás mértékének növekedésével. A májkárosodásnak nincs klinikailag jelentős hatása a rezafungin farmakokinetikájára.

Vesekárosodás

Egy populációs PK elemzés, amelybe I., II. és III. fázisú vizsgálatok adatait vonták be, azt mutatta, hogy a kreatinin-clearance nem volt szignifikáns kovariáns a rezafungin farmakokinetikájában.

Idősek

Egy populációs PK elemzés, amelybe I., II. és III. fázisú vizsgálatok adatait vonták be, azt mutatta, hogy az életkor nem volt szignifikáns kovariáns a rezafungin farmakokinetikájában.

Testtömeg

Egy populációs PK elemzés, amelybe I., II. és III. fázisú vizsgálatok adatait vonták be, azt mutatta, hogy a testfelület szignifikáns kovariáns volt a rezafungin farmakokinetikájában. A klinikailag elhízott (testtömegindex [BMI] ≥ 30) betegeknel végzett expozíciósszimuláció csökkent expozíciót mutatott ezen alanyoknál, azonban a csökkenés mértéke nem tekinthető klinikailag jelentősnek.

Nem/etnikai hovatartozás

Egy populációs PK elemzés, amelybe I., II. és III. fázisú vizsgálatok adatait vonták be, azt mutatta, hogy a nem és az etnikai hovatartozás nem volt szignifikáns kovariáns a rezafungin farmakokinetikájában.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányoknál a rezafungin akut hisztaminfelszabadulási választ váltott ki, majmoknál azonban nem.

A rezafungin nem volt genotoxikus baktérium- és emlőssejtekben *in vitro* és patkány mikronukleusz vizsgálatokban sem.

Reproduktív toxicitási vizsgálatokban a rezafungin nem volt hatással a hím és nőstény patkányok párzására vagy termékenységre a 3 naponta egyszer, legfeljebb 45 mg/ttkg dóziséig (a klinikai expozíciót 6-szorosan meghaladó dózis, egy különálló, patkányokkal végzett vizsgálatban meghatározott AUC-érték alapján) történő intravénás (rövid bólus) alkalmazás esetén. A hímek termékenységi vizsgálata során a ≥ 30 mg/ttkg-os dózisonál a spermiumok csökkent motilitását figyelték meg, a 45 mg/ttkg-os dózisonál pedig a legtöbb hím enyhe/közepesen súlyos mértékű hypospermiát

mutatott és nem volt kimutathatóan mozgó spermiumuk. A >30 mg/ttkg rezafungin-dózisok esetén emelkedett volt az abnormális morfológiájú spermiumok, valamint a herecsatornácskák enyhe és közepesen súlyos mértékű degenerációjának előfordulása.

Egy patkányokkal végzett 3 hónapos toxicitási vizsgálatban a rezafungint intravénásan (rövid bőlusokban) adagolták 3 naponta egyszer. A 45 mg/ttkg dózist kapó hímeknél a herében minimális tubuláris degenerációt/atropiát, a mellékherében pedig sejttörmelékkel figyeltek meg a 3. hónap végén. Ennek a megfigyelt eredménynek az előfordulása egy 4 hetes reverzibilitási időszak végére csökkent.

Ezzel szemben, nem mutattak ki a heréket, mellékheréket vagy a spermatogenezist érintő hatásokat a 45 mg/ttkg-os (a klinikai dózis körülbelül 4,7-szerese az AUC összehasonlítások alapján) dózist intravénásan (rövid bőlusokban) 6 hónapon keresztül hetente egyszer kapó patkányoknak, illetve a 6 hónapos regenerációs időszakot követően.

A spermakoncentrációra, a termelődési rátára, a morfológiára és a motilitásra nem volt hatása a felnőtt majmoknak hetente egyszer, legfeljebb 30 mg/ttkg-os dózisban (a klinikai dózis körülbelül 6-szorosa az AUC összehasonlítások alapján), 11 vagy 22 héten keresztül adagolt rezafunginnak, illetve az 52 hetes regenerációs időszakot követően.

Nem figyeltek meg reprodukciós vagy fejlődési toxicitást rezafungin intravénás alkalmazását követően vemhes patkányoknál és nyulaknál a várható humán AUC dinamikus egyensúlyi plazmakoncentráció $\geq 3,0$ -szeresénél.

Patkányokkal végzett pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatban legfeljebb 45 mg/ttkg rezafungint alkalmaztak intravénásan, és nem figyeltek meg káros hatásokat az utódok növekedésében, érésében, valamint idegi–viselkedési és reprodukív funkciójával kapcsolatos mérőszámaiban. A rezafungin mérhető, alacsony koncentrációban volt jelen azon állatok magzataiban, amelyeknek beadták a rezafungint (a magzat plazmájában az anya plazmájában mérhető koncentráció 2,0-3,6%-a volt jelen), és kiválasztódott az anyatejbe is (az anyatejben az anya plazmájában mérhető koncentráció 22-26%-a volt jelen).

Reverzibilis intenciós tremort (tremor, amely kifejezettebben jelentkezik a mozdulatok megindításakor) figyeltek meg egy majmokkal végzett 3 hónapos vizsgálatban, háromnaponta adott egyszeri dózis esetén, és a tremorok előfordulási aránya magasabb volt a >30 mg/ttkg-os dózisoknál. Az intenciós tremor esetén a megfigyelt hatás nélküli szintet (no observed effect level, NOEL) ebben a vizsgálatban a 10 mg/ttkg-os dózisnak (a klinikai dózis körülbelül 2,5-szerese az AUC összehasonlítások alapján) tekintették. Intenciós tremorokat nem figyeltek meg a majmokkal végzett 6 hónapos vizsgálatban, amelyben az állatoknak intravénásan adták be hetente egyszer a rezafungint, legfeljebb 30 mg/ttkg dózisban (a klinikai dózis körülbelül 5,8-szeresét az AUC összehasonlítások alapján), illetve patkányokkal végzett vizsgálatokban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

mannit
hisztidin
poliszorbát 80
sósav (a pH beállításához)
nátrium-hidroxid (a pH beállításához)

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Felbontatlan injekciós üveg

4 év

A feloldott oldat stabilitása az injekciós üvegben és a felhígított infúziós oldat stabilitása

Az injekcióhoz való vízzel történő feloldás után az oldat kémiai és fizikai stabilitását legfeljebb 24 óráig igazolták 25 °C-on és 2 és 8 °C között.

A (feloldás után azonnal) felhígított oldat kémiai és fizikai stabilitását legfeljebb 48 óráig igazolták 25 °C-on és 2 és 8 °C között.

Mikrobiológiai szempontból a feloldás után kapott oldatot és a felhígított infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásra kész állapotban történő, felhasználás előtti tárolás körülményeiért a felhasználó a felelős, de ez 2 és 8 °C között normál esetben nem lehet hosszabb, mint 24 óra az első felbontást követően, kivéve, ha a feloldás és hígítás ellenőrzöten és validáltan aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Üvegből készült injekciós üveg klórbutil gumidugóval és alumínium védőzárral, valamint műanyag lepattintható kupakkal.

Kiszerelés: 1 injekciós üveg.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A REZZAYO-t önmagában kell beadni intravénás infúzióban 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-kloridos injekciós oldatban, 4,5 mg/ml-es (0,45%-os) nátrium-kloridos injekciós oldatban vagy 5%-os glükózoldatban.

AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK FELNŐTT BETEGEKNÉL

Alkalmazás előtt a REZZAYO-t fel kell oldani és hígítani kell.

Mikrobiológiai szempontból a feloldás után kapott oldatot és a felhígított infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásra kész állapotban történő, felhasználás előtti tárolás körülményeiért a felhasználó a felelős, de ez 2 és 8 °C között normál esetben nem lehet hosszabb, mint 24 óra az első felbontást követően, kivéve, ha a feloldás és hígítás ellenőrzöten és validáltan aszeptikus körülmények között történt.

Aszeptikus technika alkalmazásával fel kell oldani az egyes injekciós üvegek tartalmát 9,5 ml injekcióhoz való vízben. Az injekciós üvegben lévő feloldott oldat koncentrációja 20 mg/ml lesz. Nem szabad steril 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-kloridos injekciós oldatot használni az injekciós üveg tartalmának feloldására, kizárólag injekcióhoz való víz használható.

A habképződés minimalizálása érdekében nem szabad erőteljesen rázni vagy keverni. A fehér vagy halványsárga pornak teljesen fel kell oldódnia. Óvatos körkörös mozdulattal kell akár 5 percig keverni, hogy a feloldott oldat tiszta, színtelen vagy halványsárga oldattá váljon. A feloldott oldatot szemrevételezéssel meg kell vizsgálni, láthatók-e benne részecskék vagy elszíneződés. Bármilyen rendellenesség észlelése esetén az injekciós üveget tilos felhasználni.

Az injekciós üveg egyszeri felhasználásra szolgál. Ezért a fel nem használt, feloldott koncentrátumot azonnal ki kell dobni.

A 400 mg telítő dózis esetén a feloldási lépést meg kell ismételni a további REZZAYO injekciós üveggel (lásd az adagolási táblázatot).

A beadott teljes térfogatnak 250 ml-nek kell lennie, ezért az intravénás infúziós zsák (vagy palack) térfogatát ennek megfelelően kell megválasztani; lásd az adagolási táblázatot. Az egyes injekciós üvegekből át kell vinni 10 ml feloldott oldatot egy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-kloridos injekciós oldatot, 4,5 mg/ml-es (0,45%-os) nátrium-kloridos injekciós oldatot vagy 5%-os glükózoldatot tartalmazó intravénás infúziós zsákba (vagy palackba). A feloldás utáni térfogatból az intravénás infúziós zsákba vagy palackba átvivendő térfogatot az adagolási táblázat mutatja. Az oldatot az intravénás infúziós zsák (vagy palack) óvatos átfordításával kell összekeverni. Kerülni kell az erőteljes rázást.

Ha részecskék vagy elszíneződés látható hígítás után, az oldatot ki kell dobni.

ADAGOLÁSI TÁBLÁZAT – AZ INFÚZIÓS OLDAT ELKÉSZÍTÉSE FELNŐTTEKNÉL

Dózis (mg)	Injekciós üvegek száma	A 250 ml-es intravénás infúziós zsákból/ palackból eltávolítandó térfogat (ml)	Az egyes injekciós üvegekhez adandó injekcióhoz való víz térfogata (ml)	Az intravénás infúziós zsákhoz/ palackhoz adandó teljes feloldott térfogat (ml)	Teljes infúziós térfogat (ml)	A végső infúziós oldat koncentrációja (mg/ml)
400	2	20	9,5	20*	250	1,6
200	1	10	9,5	10	250	0,8

* 10 ml a két injekciós üveg mindegyikéből, összesen 20 ml.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1775/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2023. december 22.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Fareva Mirabel
Route de Marsat Riom
Clermont-Ferrand
63963
Franciaország

VAGY

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

REZZAYO 200 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
rezafungin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg rezafungint tartalmaz injekciós üvegenként (acetát formájában)

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz még, mannit, hisztidin, poliszorbát 80, sósav, nátrium-hidroxid.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1775/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

REZZAYO 200 mg por koncentrátumhoz
rezafungin
Iv. alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

REZZAYO 200 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz rezafungin

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt megkapja ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a REZZAYO és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a REZZAYO alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a REZZAYO-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a REZZAYO-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a REZZAYO és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a REZZAYO?

A REZZAYO hatóanyaga a rezafungin, ami egy gombaellenes szer. A rezafungin az echinokandinok nevű gyógyszercsoportba tartozik.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a REZZAYO?

Ezt a gyógyszert felnőtteknél alkalmazzák az úgynevezett invazív kandidiázis, egy súlyos szöveti vagy szervi gombás fertőzés kezelésére, amelyet a sarjadzógombák egy típusa, a *Candida* okoz.

Hogyan hat a REZZAYO-t?

Ez a gyógyszer egy olyan enzim (egy fehérjetípus) hatását gátolja, amely szükséges ahhoz, hogy a gombasejtek előállítsanak egy, a sejtfalukat erősítő molekulát. Ez sérülékennyé teszi a gombasejteket és meggátolja a szaporodásukat. Ezzel megáll a fertőzés terjedése, és lehetőséget kap a szervezet saját védekezőrendszere arra, hogy megszüntesse a fertőzést.

2. Tudnivalók a REZZAYO alkalmazása előtt

Nem alkalmazható a REZZAYO,

- ha allergiás a rezafunginra, más echinokandinokra (például kaszpofungin, anidulafungin) vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A REZZAYO alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A Rezzayo hirtelen fellépő, súlyos allergiás reakciót (anafilaxiás reakciót) okozhat légzési nehézségekkel, duzzanattal, szédüléssel, gyors szívveréssel, izzadással és eszméletvesztéssel. Kezelőorvosa szoros megfigyelés alatt fogja tartani Önt a Rezzayo alkalmazása alatt. Súlyos allergiás reakció esetén kezelőorvosa véglegesen leállítja a kezelést.

Infúzióval összefüggő reakciók

A REZZAYO infúzióval kapcsolatos reakciókat okozhat, amelyek között előfordulhat a bőrpír (kipirulás), a melegségérzet, a hányinger és a mellkasi szorító érzés. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy figyelni fogja Önt az infúzió beadása alatt az infúzióval kapcsolatos reakciók miatt. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy lassít az infúzió beadási sebességén (cseppszámon), ha infúzióval összefüggő reakció jelentkezik.

A májra gyakorolt hatások

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy fokozottan figyelni fogja az Ön májának működését, ha Önnél a kezelés során májproblémák jelentkeznek.

Fényérzékenység

A REZZAYO fokozhatja a fototoxicitást (olyan állapot, amely során a bőr, illetve a szemek nagyon érzékenyvé válnak a napfénnel vagy egyéb fényforrással szemben) kockázatát. A kezelés alatt és a gyógyszer utolsó adagjának beadása utáni 7 napban kerülnie kell a napon tartózkodást és a mesterséges barnító fényt, ha nem védekezik ellene (például fényvédő készítmény használatával).

Egyéb gyógyszerek és a REZZAYO

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, kivéve, ha kezelőorvosa kifejezetten javasolja. Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Ha Ön fogamzóképes korú nő, kezelőorvosa javasolhatja, hogy a REZZAYO-kezelés alatt alkalmazzon fogamzásgátlást.

A REZZAYO hatása terhes és szoptató nőknél nem ismert.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy ez a gyógyszer befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A REZZAYO nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a REZZAYO-t?

Ezt a gyógyszert orvos vagy egészségügyi szakember fogja elkészíteni és beadni Önnek.

A készítmény ajánlott adagja

Az Ön kezelése az első napon egy 400 mg-os „telítő dózissal” (a gyógyszer kezdő adagja, amely a fenntartó adagnál magasabb dózissal) kezdődik. Ezt a 8. napon, majd azt követően hetente egyszer 200 mg-os fenntartó adag követi.

A REZZAYO-t hetente egyszer kell kapnia vénába adott (csepp-) infúzió formájában. Ez legalább 1 órát vesz majd igénybe. Kezelőorvosa fogja meghatározni az infúzió beadási idejét, és megnövelheti akár 3 órára, hogy elkerülje az infúzióval összefüggő reakciókat.

Kezelőorvosa fogja meghatározni, hogy Önnek milyen hosszú ideig kell kapnia a kezelést a gyógyszerre adott válaszát és az egészségi állapotát figyelembe véve.

Általánosságban, a kezelés legalább 14 napig fog folytatódni azt követően, hogy utoljára *Candida* gombasejteket mutattak ki a vérben.

Ha az invazív kandidiázis tünetei visszatérnek, azonnal tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy egy egészségügyi szakembert.

Ha az előírtnál több REZZAYO-t adtak be

Nem kaphatja ezt a gyógyszert heti egy alkalomnál gyakrabban. Ha aggódik, hogy esetleg túl sok REZZAYO-t adtak be Önnek, azonnal szóljon kezelőorvosának vagy egy egészségügyi szakembernek.

Ha elfelejtették beadni a REZZAYO-t

Mivel ezt a gyógyszert fokozott orvosi felügyelet mellett fogja megkapni, valószínűtlen, hogy kimarad egy adag. Ennek ellenére, ha kihagy egy alkalmat, amely során megkapta volna a gyógyszert, a lehető leghamarabb lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy egy egészségügyi szakemberrel, hogy új időpontot egyeztessenek.

Ha idő előtt abbahagyja a REZZAYO alkalmazását

Kezelőorvosa figyelni fogja az Ön gyógyszerre adott válaszreakcióját és állapotát, hogy eldöntse, mikor kell leállítani az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelését. Ezt követően nem szabad mellékhatásokat tapasztalnia.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások – azonnal mondja el kezelőorvosának vagy egy egészségügyi szakembernek, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét tapasztalja:

- bőrpír, melegségérzet, hányinger, mellkasi szorító érzés – ezek az infúzióval összefüggő reakció jelei lehetnek (gyakori – 10-ből legfeljebb 1-et érinthet).

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori (10-ből több, mint 1-et érinthet)

- alacsony káliumszint a vérben (hipokalémia)
- hasmenés
- láz (pirexia)
- csökkent vörösvértestszám (vérszegénység, anémia)

Gyakori (10-ből legfeljebb 1-et érinthet)

- alacsony magnéziumszint a vérben (hipomagnezémia)
- alacsony foszfátszint a vérben (hipofoszfatémia)
- alacsony vérnyomás (hipotenzió)
- sípolás
- hányás
- betegség érzete (hányinger)
- gyomorfájdalom (hasi fájdalom)
- székrekedés
- bőrpír (eritéma)
- kiütés
- emelkedett alkalikus foszfatázszint (a májban, a csontokban, a vesében és a bélrendszerben termelődő enzim [fehérje]) a vérben

- emelkedett májenzimsszintek (köztük a glutamát-piruvát-transzamináz és a glutamát-oxálacetát-transzamináz más néven aszpartát-aminotranszferáz)
- emelkedett bilirubinszint (a vörösvértestek lebontási terméke) a vérben

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1-et érinthet)

- magas foszfátszint a vérben (hiperfoszfátémia)
- alacsony nátriumszint a vérben (hiponatrémia)
- a bőr vagy a szemek nagyon érzékenyé válnak a napfénnel vagy egyéb fényforrásokkal szemben (fototoxicitás)
- remegés (tremor)
- magas eozinofilszint a vérben (a fehérvérsejtek egyik típusa)

Nem ismert gyakoriságú (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- hirtelen fellépő súlyos allergiás reakció (anafilaxiás reakció)
- csalánkiütés (urtikária)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

5. Hogyan kell a REZZAYO-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Csak olyan képzett egészségügyi szakember készítheti elő használatra ezt a gyógyszert, aki elolvasta az összes utasítást. A REZZAYO elkészítése után normál esetben azt azonnal fel kell használni. Ennek ellenére a feloldott és felhígított infúziós oldat legfeljebb 24 órán át tárolható hűtőszekrényben.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a REZZAYO?

- A készítmény hatóanyaga a rezafungin. 200 mg rezafungint tartalmaz injekciós üvegenként (acetát formájában).
- Egyéb összetevők: mannit, hisztidin, poliszorbát 80, sósav, nátrium-hidroxid (lásd a 2. pontot, „A REZZAYO nátriumot tartalmaz”).

Milyen a REZZAYO külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A REZZAYO por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (por koncentrátumhoz) üvegből készült, gumidugóval, alumínium zárógyűrűvel és lepatintható kupakkal ellátott injekciós üvegben. A készítmény fehér vagy halványsárga por vagy pogácsává összetapadt por. A kiszerelés 1 db injekciós üveget tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Fareva Mirabel
Route de Marsat Riom
Clermont-Ferrand
63963
Franciaország

VAGY

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

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A betegájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A REZZAYO-t önállóan kell beadni intravénás infúzióban 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-kloridos injekciós oldatban, 4,5 mg/ml-es (0,45%-os) nátrium-kloridos injekciós oldatban vagy 5%-os glükózoldatban.

AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK FELNŐTT BETEGEKNÉL

Alkalmazás előtt a REZZAYO-t fel kell oldani és hígítani kell.

Mikrobiológiai szempontból a feloldás után kapott oldatot és a felhígított infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásra kész állapotban történő, felhasználás előtti tárolás körülményeiért a felhasználó a felelős, de ez 2 és 8 °C között normál esetben nem lehet hosszabb, mint 24 óra az első felbontást követően, kivéve, ha a feloldás és hígítás ellenőrzöten és validáltan aszeptikus körülmények között történt.

Aszeptikus technika alkalmazásával fel kell oldani az egyes injekciós üvegek tartalmát 9,5 ml injekcióhoz való vízben. Az injekciós üvegben lévő feloldott oldat koncentrációja 20 mg/ml lesz.

Nem szabad steril 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-kloridos injekciós oldatot használni az injekciós üveg tartalmának feloldására, kizárólag injekcióhoz való víz használható.

A habképződés minimalizálása érdekében nem szabad erőteljesen rázni vagy keverni. A fehér vagy halványsárga pornak teljesen fel kell oldódnia. Óvatos körkörös mozdulattal kell akár 5 percig keverni, hogy a feloldott oldat átlátszó, színtelen vagy halványsárga oldattá váljon. A feloldott oldatot szemrevételezéssel meg kell vizsgálni, láthatók-e benne részecskék vagy elszíneződés. Szabálytalan kinézet esetén tilos felhasználni az injekciós üveget.

Az injekciós üveg egyszeri felhasználásra szolgál. Ezért a fel nem használt, feloldott koncentrátumot azonnal ki kell dobni.

A 400 mg telítő dózis esetén a feloldási lépést meg kell ismételni a további REZZAYO injekciós üveggel (lásd az adagolási táblázatot).

A beadott teljes térfogatnak 250 ml-nek kell lennie, ezért az intravénás infúziós zsák (vagy palack) térfogatát ennek megfelelően kell megválasztani; lásd az adagolási táblázatot. Az egyes injekciós üvegekből át kell vinni 10 ml feloldott oldatot egy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-kloridos injekciós oldatot, 4,5 mg/ml-es (0,45%-os) nátrium-kloridos injekciós oldatot vagy 5%-os glükózoldatot tartalmazó intravénás infúziós zsákba (vagy palackba). A feloldás utáni térfogatból az intravénás infúziós zsákba vagy palackba átvivendő térfogatot az adagolási táblázat mutatja. Az oldatot az intravénás infúziós zsák (vagy palack) óvatos átfordításával kell összekeverni. Kerülni kell az erőteljes rázást.

Ha részecskék vagy elszíneződés látható hígítás után, az oldatot ki kell dobni.

ADAGOLÁSI TÁBLÁZAT – AZ INFÚZIÓS OLDAT ELKÉSZÍTÉSE FELNŐTTEKNÉL

Dózis (mg)	Injekciós üvegek száma	A 250 ml-es intravénás infúziós zsákból/palackból eltávolítandó térfogat (ml)	Az egyes injekciós üvegekhez adandó injekcióhoz való víz térfogata (ml)	Az intravénás infúziós zsákhoz/palackhoz adandó teljes feloldott térfogat (ml)	Teljes infúziós térfogat (ml)	A végső infúziós oldat koncentrációja (mg/ml)
400	2	20	9,5	20*	250	1,6
200	1	10	9,5	10	250	0,8

* 10 ml a két injekciós üveg mindegyikéből, összesen 20 ml.

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a rezafunginra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A spontán bejelentésekből származó, az anafilaxiás reakcióra vonatkozó rendelkezésre álló adatok – amelyek között szoros időbeli összefüggés és pozitív provokációs teszt eredménye is szerepel –, valamint a valószínűsíthető hatásmechanizmus alapján a PRAC úgy véli, hogy a rezafungin és az anafilaxiás reakció közötti ok-okozati összefüggés legalábbis észszerűen elképzelhető. A PRAC ezért arra a következtetésre jutott, hogy a rezafungint tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A rezafunginra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a rezafungint tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CHMP a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.