

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

REZZAYO 200 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 200 mg rezafungino (acetato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui)

Baltas arba blyškiai geltonas briketas ar milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

REZZAYO skirtas invazine kandidoze sergantiems suaugusiesiems gydyti.

Reikėtų apsvarstyti oficialias gaires dėl tinkamo priešgrybelinių vaistinių preparatų vartojimo.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą REZZAYO gali pradėti tik gydytojas, turintis grybelinių infekcijų gydymo patirties.

Dozavimas

Vienkartinė 400 mg įsotinamoji dozė 1-ą dieną, po to 200 mg 8-ą dieną ir vėliau kartą per savaitę.

Gydymo trukmė turėtų būti nustatoma atsižvelgiant į paciento klinikinį ir mikrobiologinį atsaką. Apskritai vaistinių preparatų nuo grybelių terapija turėtų būti tęsiama bent 14 dienų po paskutinio teigiamo pasėlio. Atliekant klinikinius tyrimus pacientai buvo gydomi rezafunginu iki 28 dienų. Informacijos apie saugumą gydant rezafunginu ilgiau nei 4 savaites yra nedaug.

Jei suplanuota dozė buvo praleista (nebuvo suvartota numatyta dieną), praleistą dozę reikia kuo greičiau suvartoti.

- Jei praleista dozė suvartojama per 3 dienas nuo numatytos dienos, kitą savaitinę dozę galima vartoti pagal numatytą grafiką.
- Jei praleista dozė suvartojama praėjus daugiau kaip 3 dienoms po numatytos dienos, reikia peržiūrėti dozavimo grafiką, kad būtų įsitikinta, jog iki kitos dozės liks ne mažiau kaip 4 dienos.
- Jei vartojimas yra atnaujinamas, praėjus ne mažiau kaip 2 savaitėms po praleistos dozės, dozavimą reikia pradėti iš naujo nuo 400 mg įsotinosios dozės.

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės

65 metų ir vyresniems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia. Šis vaistinis preparatas gali būti skiriamas neatsižvelgiant į hemodializės atlikimo laiką (žr. 5.2 skyrių).

Kitos populiacijos

Dozės nereikia koreguoti atsižvelgiant į pacientų svorį (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

REZZAYO saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Leisti tik į veną.

Ištirpinus ir praskiedus (žr. 6.6 skyrių) tirpalą reikia lėtai leisti į veną per maždaug 1 valandą, infuzijos laiką galima pailginti iki 180 minučių, kad būtų suvaldyti bet kokie su infuzija susijusios reakcijos simptomai (žr. 4.4 skyrių).

Vaistinio preparato ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Padidėjęs jautrumas kitiems echinokandino klasės vaistiniams preparatams.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Rezafungino veiksmingumas buvo įvertintas ištyrus tik ribotą skaičių neutropenija sergančių pacientų (žr. 5.1 skyrių).

Anafilaksinės reakcijos

Vartojant rezafungino buvo pranešta apie anafilaksinės reakcijos atvejus. Pasireiškus anafilaksinei reakcijai, rezafungino vartojimą reikia nutraukti ir skirti tinkamą gydymą.

Su infuzija susijusios reakcijos

Vartojant rezafungino, buvo pasireiškusios trumpalaikės su infuzija susijusios reakcijos, kurioms buvo būdingas karščio pylimas, šilumos pojūtis, pykinimas ir spaudimas krūtinėje.

Atliekant klinikinius tyrimus su infuzija susijusios reakcijos išnykdavo per kelias minutes, kai kurios iš jų išnykdavo nepertraukus ar nenutraukus infuzijos. Atliekant infuziją pacientai turi būti stebimi.

Jeigu dėl reakcijos infuzija nutraukiama, galima apsvarstyti galimybę vėl pradėti infuziją mažesniu greičiu po to, kai simptomai išnyks.

Poveikis kepenims

Klinikinių tyrimų metu kai kuriems rezafunginu gydytiems pacientams buvo nustatytas kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas. Kai kuriems sunkiomis gretutinėmis ligomis sergantiems pacientams, kurie kartu su rezafunginu vartojo keletą kitų vaistinių preparatų, kliniškai reikšmingai sutriko kepenų funkcija; priežastinis ryšys su rezafunginu neįrodytas. Pacientus, kuriuos gydant rezafunginu padidėja kepenų fermentų aktyvumas, reikia stebėti ir iš naujo įvertinti tolesnio gydymo rezafunginu naudos ir rizikos santykį.

Fototoksinė reakcija

Rezafunginas gali padidinti fototoksinės reakcijos riziką. Gydymo metu ir 7 dienas po paskutinio rezafungino vartojimo pacientams patartina vengti saulės poveikio ir kitų ultravioletinės spinduliuotės šaltinių be tinkamos apsaugos.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kliniškai įvertintas rezafungino sąveikos su daugeliu citochromo P450 fermentų ir (arba) baltymų nešiklių tiriamųjų substratų potencialas. Manoma, kad poreikis koreguoti vaistinių preparatų, kurie yra fermentų CYP2C8, CYP3A4, CYP1A2 ir CYP2B6 bei baltymų nešiklių P-gp, BCRP, OATP, OCT1, OCT2, MATE1 ir MATE2 substratai, dozę, kai jie vartojami kartu su rezafunginu, yra mažai tikėtinas.

Taip pat kliniškai įvertintas rezafungino sąveikos su daugeliu kartu vartojamų vaistinių preparatų potencialas. Manoma, kad poreikis koreguoti takrolimuzo, ciklosporino, ibrutinibo, mikofenolato mofetilio ir venetoklakso dozę, kai jie vartojami kartu su rezafunginu, yra mažai tikėtinas.

In vitro rezafunginas yra metaboliškai stabilus ir nustatyta, kad jis nėra BCRP, P-gp, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCTN1 ir OCTN2 transportinių baltymų substratas. Todėl, kai rezafunginas vartojamas kartu su kitais vaistiniais preparatais, mažai tikėtina, kad reikėtų koreguoti rezafungino dozę.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie rezafungino vartojimą nėštumo metu nėra.

Su gyvūnais atlikti tyrimai neparodė toksinio poveikio reprodukcijai arba vystymuisi (žr. 5.3 skyrių). Atlikus tyrimus su gyvūnais nustatyta, kad rezafunginas prasiskverbia pro placentos barjerą. Galimas pavojus žmonėms nežinomas.

Rezafungino nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių, nebent nauda nusvertų galimą pavojų vaisiui.

Žindymas

Duomenų apie rezafungino vartojimą žindančioms moterims nėra. Nežinoma, ar rezafunginas ar jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Buvo pastebėta, kad rezafunginas išsiskiria į žiurkių pieną (žr. 5.3 skyrių).

Pavojaus žindomam kūdikiui negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo rezafunginu.

Vaisingumas

Duomenų apie rezafungino poveikį žmonių vaisingumui nėra. Rezafunginas neturėjo poveikio žiurkių patelių vaisingumui ar žiurkių patinų reprodukcinėi funkcijai, nepaisant grįžtamo poveikio žiurkių patinų sėklidėms (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

REZZAYO gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta atliekant klinikinius tyrimus, kurių metu pacientams buvo skiriama rezafungino, buvo hipokalemija, pireksija, anemija ir viduriavimas (labai dažnos nepageidaujamos reakcijos).

Vartojant rezafungino, buvo pasireiškusios trumpalaikės su infuzija susijusios reakcijos, kurioms buvo būdingas karščio pylimas, šilumos pojūtis, pykinimas ir spaudimas krūtinėje (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau esančioje lentelėje išvardytos 173 tiriamiesiems, gavusiems 400/200 mg rezafungino dozę, pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos pagal organų sistemos klasę (OSK) ir MedDRA pirmenybinius terminus, naudojant šiuos dažnio apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir savanoriškus pranešimas, kurių dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos nurodytos sunkumo mažėjimo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Labai dažnas $\geq 1/10$	Dažnas nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$	Nedažnas nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Anemija			
Imuninės sistemos sutrikimai				Anafilaksinė reakcija*
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipokalemija	Hipomagnezėmija, hipofosfatėmija	Hiperfosfatėmija, hiponatremija	
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija		
Kvėpavimo, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Švokštimas		
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas	Vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Eritema, išbėrimas	Fototoksinė reakcija	Urtikarija

Organų sistemų klasė	Labai dažnas ≥ 1/10	Dažnas nuo ≥ 1/100 iki < 1/10	Nedažnas nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100	Dažnis nežinomas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			Drebulys	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Pireksija			
Tyrimai		Šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje padidėjimas, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas, aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas, bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas	Eozinofilų skaičiaus padidėjimas	
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		Su infuzija susijusios reakcijos		

*žr. 4.4 skyrių

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus patariama užtikrinti palaikomąją sveikatos priežiūrą ir simptomų gydymą palaikant homeostazę ir pagrindinius organizmo būklės rodiklius.

Atliekant 1 fazės klinikinį tyrimą, buvo skiriamos vienkartinės 600 mg ir 1 400 mg dozės ir nebuvo pranešta apie dozes ribojantį toksiškumą. Atliekant 2 fazės klinikinį tyrimą, vieną kartą per savaitę iki 4 savaitių buvo skiriamos 400 mg rezafungino dozės ir nebuvo pranešta apie dozes ribojantį toksiškumą.

Rezafunginas yra stipriai susijungęs su plazmos baltymu, todėl nėra tikėtina, kad pašalinis dializės metu (žr. 5.2 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sistemiškai veikiantys priešgrybeliniai preparatai, kiti sistemiškai veikiantys priešgrybeliniai preparatai, ATC kodas – J02AX08

Veikimo mechanizmas

Rezafunginas selektyviai slopina grybelio 1,3- β -D-gliukano sintazę. Dėl to slopinamas 1,3- β -D-gliukano, esminio grybelio ląstelės sienelės komponento, kurio nėra žinduolių ląstelėse, susidarymas. Dėl 1,3- β -D-gliukano sintezės slopinimo sparčiai padidėja nuo koncentracijos priklausomas fungicidinis aktyvumas *Candida* rūšių (spp.) atžvilgiu.

Aktyvumas *in vitro*

Rezafungino MIC₉₀ vertės (gautos taikant modifikuotą EUCAST metodiką) paprastai yra $\leq 0,016$ mg/l visoms ne *parapsilosis Candida* spp. (*Candida parapsilosis* MIC₉₀ = 2 mg/l).

Ištirus *Candida* spp. klinikinių izoliatų, prisodrintų echinokandinams atsparių ir (arba) azolams atsparių padermių, rinkinių, rezafungino aktyvumas buvo panašus į anidulafungino aktyvumą.

Atsparumas

Sumažėjęs jautrumas echinokandinams, įskaitant rezafunginą, atsiranda dėl gliukano sintazės katalitinį subvienetą koduojančių *FKS* genų mutacijų (daugumos *Candida* spp. – *FKS1*; *C. glabrata* – *FKS1* ir *FKS2*).

Jautrumo tyrimų interpretaciniai kriterijai

Europos jautrumo antimikrobinėms medžiagoms tyrimų komitetas (EUCAST) nustatė MIC (minimalios slopinamosios koncentracijos) interpretuojamojo jautrumo rezafunginui tyrimų kriterijus, kurie pateikiami čia:

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

Candida spp. jautrumui rezafunginui tirti ir atitinkamoms interpretuojamosioms ribinėms reikšmėms nustatyti buvo panaudota modifikuota EUCAST sultinio MIC mikroskiedimo metodika.

Klinikinis veiksmingumas

Kandidemija ir invazinė kandidozė suaugusiems pacientams

Rezafungino veiksmingumas gydant pacientus, sergančius kandidemija ir (arba) invazine kandidoze (C/IC), buvo įvertintas vieno 3 fazės tyrimo metu.

3 fazės tyrimas buvo daugiacentris, prospektyvinis, atsitiktinių imčių ir dvigubai koduotas. Tyrime nedalyvavo pacientai, sergantys septiniu artritu sąnario proteze, osteomielitu, endokarditu ar miokarditu, meningitu, endoftalmitu, chorioretinitu ar bet kokia centrinės nervų sistemos infekcija, lėtine išplitusia kandidoze ir šlapimo takų kandidoze, sukelta obstrukcijos ar chirurginių instrumentų. Tiriamieji buvo atrinkti atsitiktine tvarka santykiu 1:1, kad gautų 400 mg įsotinamąją rezafungino dozę 1-ą dieną, po to 200 mg 8-ą dieną ir vėliau kartą per savaitę, iš viso 2–4 savaites, arba 70 mg vienkartinę įsotinamąją kaspofungino dozę į veną 1-ą dieną, po to 50 mg kaspofungino dozę į veną kasdien, iš viso 14–28 dienas.

Gydymo rezafunginu ir kaspofunginu grupėse atitinkamai 77,0 % ir 74,2 % pacientų galutinė diagnozė buvo tik kandidemija. Daugumos, atitinkamai 84,4 % ir 81,5 % tiriamųjų rezafungino ir kaspofungino grupėse, modifikuotas APACHE II balas buvo < 20 . Gydymo rezafunginu ir kaspofunginu grupėse atitinkamai 88,5 % ir 91,1 % pacientų ANC pradinio vizito metu buvo $\geq 500/\text{mm}^3$.

Pirminis veiksmingumo rodiklis buvo bendrasis atsakas (patvirtintas Duomenų peržiūros komiteto [DPK]) 14-ą dieną. Bendrasis atsakas buvo nustatytas pagal klinikinį atsaką, mikologinį atsaką ir radiologinį atsaką (IC sergantiems tiriamiesiems, kurie atitinka reikalavimus). Išvadą, kad preparatas yra ne prastesnis, buvo galima daryti, jeigu apatinė 95 % pasikliautinojo intervalo (PI) riba 14-os dienos išgijimo rodiklių skirtumui (rezafunginas ir kaspofunginas) buvo > -20 %. Antriniai

veiksmingumo rodikliai apėmė mirštamumą dėl bet kokios priežasties 30-ą dieną [30 dienų ACM] ir bendrą atsaką 5-ą dieną. Šių vertinamųjų baigčių rezultatai pateikiami 2 lentelėje su mITT analizės aibe, apibrėžta kaip visi tiriamieji, kuriems buvo užfiksuota *Candida* infekcija remiantis centrinės laboratorijos kraujo pasėlio arba pasėlio iš įprastai sterilios vietos, gauto ≤ 4 dienos (96 val.) iki atsitiktinės atrankos, įvertinimu, ir kurie gavo ≥ 1 tiriamojo vaistinio preparato dozę.

2 lentelė. 3 fazės ReSTORE tyrimo rezultatų santrauka (mITT analizės aibė)

	Rezafunginas (R) (N = 115) n (%)	Kaspofunginas (C) (N = 117) n (%)	Skirtumas (R-C) (95 % PI)
Bendras atsakas (išgijimas) [1]			
5-a diena	60 (52,2)	57 (48,7)	3,5 (-9,4, 16,2)
14-a diena	65 (56,5)	67 (57,3)	-1,0 (-13,5, 11,6)
30 dienų ACM (mirė) [2, 3]	29 (25,2)	29 (24,8)	0,4 (-10,8, 11,6)
[1] Nustatytų išgijimo dažnių skirtumų dvipusiai 95 % pasikliautiniai intervalai (PI) (rezafunginas minus kaspofunginas) apskaičiuojami pagal nekoreguotą Miettinen ir Nurminen metodiką, išskyrus bendrąjį išgijimą 14-ą dieną, apskaičiuojamą atsižvelgiant į dvi atsitiktinės atrankos stratifikuotas imtis (diagnozė [tik kandidemija; invazinė kandidozė] ir APACHE II balus/ANC [APACHE] II balus ≥ 20 ARBA ANC < 500 ląstelių/mm³; APACHE II balus < 20 IR ANC ≥ 500 ląstelių/mm³] atrankos metu) pagal Miettinen ir Nurminen metodiką. Stratifikuotos imties vertėms naudojamos Cochran-Mantel-Haenszel vertės. [2] Nustatyto mirčių dažnio skirtumo gydymo rezafunginu grupėje ir gydymo kaspofunginu grupėje dvipusiai 95 % pasikliautinis intervalas (PI) apskaičiuotas pagal nekoreguotą Miettinen ir Nurminen metodiką. [3] Tiriamieji, kurie mirė 30 dieną ar anksčiau arba apie kurių išgyvenamumą nežinoma.			

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti REZZAYO tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant invazinę kandidozę (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Bendrosios farmakokinetinės charakteristikos

Apibūdinta rezafungino farmakokinetika sveikiems tiriamiesiems, ypatingoms populiacijoms ir pacientams. Rezafungino pusinės eliminacijos trukmė ilga, todėl dozuojama kartą per savaitę. Pusiausviroji būseną pasiekama su pirmąja įsotinamąja doze (dvigubai didesne už savaitinę palaikomąją dozę).

Pasiskirstymas

Rezafunginas sparčiai pasiskirsto, pasiskirstymo tūriui apytikriai atitinkant visą organizmo skysčio tūrį (~ 40 l). Rezafunginas stipriai prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų (> 97 %).

Biotransformacija

Įvairių rūšių tyrimai *in vitro* rodo, kad po inkubavimo su kepenų ir žarnyno mikrosomomis bei hepatocitais, rezafunginas buvo stabilus.

Atliekant vienos dozės klinikinį tyrimą, sveikiems savanoriams buvo suleista radioizotopu (¹⁴C) žymėto rezafungino (maždaug 400 mg/200 μCi radioaktyvumo). Pagrindinė cirkuliuojančioji dalis

buvo pirminis rezafunginas; rezafungino AUC plazmoje sudarė ~ 77 % visos radioaktyviosios anglies AUC, o atskirų metabolitų – mažiau nei po 10 %.

Eliminacija

Po vienkartinę rezafungino dozių (infuzijos į veną per 1 val.; 50, 100, 200 ir 400 mg) vidutinis bendrasis organizmo rezafungino klirensas buvo mažas (apytikriai 0,2 l/h) visų koncentracijų dozių atžvilgiu, o vidutinė galutinės fazės pusinės eliminacijos trukmė buvo 127–146 val. Su šlapimu išsiskiriančios dozės frakcija nepakitusio rezafungino pavidalu buvo < 1 % visų koncentracijų dozių atžvilgiu, o tai rodo, kad inkstų klirensas dalis išskiriant rezafunginą buvo nedidelė.

Atliekant vienos dozės klinikinį tyrimą, sveikiems savanoriams buvo suleista radioizotopu (^{14}C) žymėto rezafungino (maždaug 400 mg/200 μCi radioaktyvumo). Remiantis interpoliuotais duomenimis (iš grįžtamųjų vizitų į klinikinį skyrių 29 ir 60-ą dieną) įvertinta, kad 60-ą dieną vidutinis bendrasis randamo radioaktyvumo rodiklis buvo 88,3 %. Apytikriai 74 % atgautos radioaktyviai žymėtos dozės pateko į išmatas (pirmiausia nepakitusio rezafungino pavidalu), o 26 % – į šlapimą (daugiausia metabolitų pavidalu). Tai rodo, kad rezafunginas pirmiausia pasišalina su išmatomis nepakitusiu pavidalu.

Tiesinis pobūdis

Po vienkartinės dozės infuzijos į veną rezafungino farmakokinetika yra tiesinė 50–1 400 mg dozių diapazone. Kaip ir tikėtasi, pastebėta, kad didžiausios koncentracijos plazmoje pasiekimo laikas (T_{max}) buvo visų dozių infuzijos pabaigoje, o AUC proporcingai didėjo didėjant dozei.

Ypatingos populiacijos

Kepenų funkcijos sutrikimas

Rezafungino FK (farmakokinetika) buvo tiriama tiriamiesiems, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo (Child-Pugh B, $n=8$) ir sunkus (Child-Pugh C, $n=8$) kepenų funkcijos sutrikimas. Vidutinis rezafungino poveikis vidutinio sunkumo ir sunkių kepenų funkcijos sutrikimą turintiems tiriamiesiems buvo maždaug 30 % mažesnis, palyginti su atitinkamais tiriamiesiems, kurių kepenų funkcija normali. Tiriamiesiems su vidutinio sunkumo ir sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu rezafungino FK buvo panaši, o rezafungino poveikis nekito didėjant kepenų funkcijos sutrikimo laipsniui. Kepenų funkcijos sutrikimas neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio rezafungino FK.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Atlikus populiacijos FK analizę, įskaitant 1, 2 ir 3 fazių tyrimų duomenis, paaiškėjo, kad kreatinino klirensas nebuvo reikšminga rezafungino FK kovariatė.

Senyvi žmonės

Atlikus populiacijos FK analizę, įskaitant 1, 2 ir 3 fazių tyrimų duomenis, paaiškėjo, kad amžius nebuvo reikšminga rezafungino FK kovariatė.

Svoris

Atlikus populiacijos FK analizę, įskaitant 1, 2 ir 3 fazių tyrimų duomenis, paaiškėjo, kad kūno paviršiaus plotas buvo reikšminga rezafungino FK kovariatė. Poveikio kliniškai nutukusiems pacientams (kūno masės indeksas (KMI) ≥ 30) modeliavimas parodė, kad poveikis šiems tiriamiesiems buvo mažesnis, tačiau sumažėjimas nelaikomas kliniškai reikšmingu.

Lytis / etniškumas

Atlikus populiacijos FK analizę, įskaitant 1, 2 ir 3 fazių tyrimų duomenis, paaiškėjo, kad lytis ir etniškumas nebuvo reikšmingos rezafungino FK kovariatės.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Rezafunginas sukėlė ūminį histamino atsipalaidavimo atsaką žiurkėms, bet ne beždžionėms.

Atlikus bakterijų ir žinduolių ląstelių *in vitro* tyrimus bei žiurkių mikrobranduolių tyrimą, rezafungino genotoksiškumo rezultatai buvo neigiami.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų metu, kai rezafungino buvo leidžiama į veną (trumpalaikėmis injekcijomis iš karto) kartą per 3 dienas iki 45 mg/kg dozėmis (6 kartus didesnėmis už klinikinę ekspoziciją pagal AUC, kuris nustatytas atskiru tyrimu su žiurkėmis), tai neturėjo įtakos žiurkių patinų ir patelių poravimuisi ar vaisingumui. Patinų vaisingumo tyrimo metu, skiriant po ≥ 30 mg/kg dozių, nustatytas sumažėjęs spermatozoidų judrumas, o skiriant 45 mg/kg dozių, daugumai patinų pasireiškė lengva arba vidutinio sunkumo hipospermija ir nenustatyta judrių spermatozoidų. Skiriant ≥ 30 mg/kg rezafungino dozių, dažniau nustatyta patologinės morfologijos spermatozoidų ir lengvos ar vidutinio sunkumo sėklidžių kanalėlių degeneracijos reiškinių.

3 mėnesių trukmės toksinio poveikio tyrimo su žiurkėmis metu rezafunginas kartą per 3 dienas buvo leidžiamas į veną (trumpalaikėmis injekcijomis iš karto). Patinams, gavusiems 45 mg/kg dozių, baigiantis 3 mėnesių laikotarpiui, pasireiškė minimali sėklidžių kanalėlių degeneracija ir (arba) atrofija bei rasta ląstelių fragmentų sėklidžių prielipuose. Per 4 savaites, kai tikėtina, jog poveikis galėjo būti grįžtamas, šio reiškinio dažnis sumažėjo.

Priešingai, žiurkių patinams kartą per savaitę 6 mėnesius leidžiant į veną (trumpalaikėmis injekcijomis iš karto) 45 mg/kg dozių (maždaug 4,7 karto didesnės už klinikines dozes, remiantis AUC palyginimu), vartojimo metu ar pasibaigus 6 mėnesių atsigavimo laikotarpiui, poveikio sėklidėms, jų prielipams ar spermatogenezei nenustatyta.

Suaugusiems beždžionių patinams, kuriems kartą per savaitę 11 arba 22 savaites buvo leidžiama iki 30 mg/kg rezafungino dozių (maždaug 6 kartus didesnės už klinikines dozes, remiantis AUC palyginimu), vartojimo metu arba pasibaigus 52 savaičių atsigavimo laikotarpiui, spermos koncentracija, gamybos greitis, morfologija ir judrumas nepakito.

Toksinio poveikio reprodukcijai ar vystymuisi nepastebėta, kai į veną nėščioms žiurkėms ir triušiams buvo suleista rezafungino, $\geq 3,0$ karto viršijant prognozuojamą poveikį žmogui, remiantis AUC pagal pusiausvirosios būsenos koncentraciją plazmoje.

Atlikus prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimą su žiurkėmis, kurioms į veną buvo suleista iki 45 mg/kg rezafungino, nenustatyta neigiamo poveikio palikuonių augimui, brendimui arba neuroelgsenos ar reprodukcinės funkcijos rodiklių. Dozę gavusių gyvūnų vaisiaus plazmoje išmatuojamos rezafungino koncentracijos buvo mažos (koncentracijos vaisiaus plazmoje sudarė 2,0–3,6 % iš tų, kurios aptiktos motinos plazmoje) ir išsiskyrė su motinos pienu (koncentracijos piene sudarė 22–26 % iš tų, kurios aptiktos motinos plazmoje).

Vieno 3 mėnesių trukmės tyrimo su beždžionėmis metu skiriant vaistinio preparato vieną kartą per 3 paras, buvo pastebėtas grįžtamasis kinetinis tremoras (apibrėžiamas kaip tremoras, kuris yra ryškesnis prasidedant judesiams), ir jo dažnis buvo didesnis vartojant ≥ 30 mg/kg. Riba, kai dar nepasireiškė kinetinio tremoro reiškinių (NOEL), šio tyrimo metu buvo 10 mg/kg (dozė, maždaug 2,5 karto didesnė už klinikinę, remiantis AUC palyginimu). 6 mėnesių trukmės tyrimo su beždžionėmis, kurio metu gyvūnams kartą per savaitę į veną buvo leidžiama iki 30 mg/kg dozė (maždaug 5,8 karto didesnė už klinikinę dozę, remiantis AUC palyginimais), ar tyrimų su žiurkėmis metu kinetinio tremoro nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis
Histidinas
Polisorbatas 80
Vandenilio chlorido rūgštis (pH koregavimui)
Natrio hidroksidas (pH koregavimui)

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

4 metai.

Paruošto tirpalo flakone ir praskiesto infuzinio tirpalo stabilumas

Cheminio ir fizinio stabilumo duomenys rodo, kad paruoštas injekciniam vandenyje tirpalas tinkamas vartoti iki 24 valandų, laikant 25 °C ir 2–8 °C temperatūroje.

Cheminio ir fizinio stabilumo duomenys rodo, kad praskiestas infuzinis tirpalas (tuoj pat po paruošimo) tinkamas vartoti 48 valandas, laikant 25 °C ir 2–8 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą tirpalą ir praskiestą infuzinį tirpalą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas tuoj pat nevartojamas, už laikymo sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas. Paprastai ilgiau negu 24 val. 2–8 °C temperatūroje laikyti po pirmojo atidarymo negalima, nebent ruošimas ir skiedimas buvo atliktas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Flakoną laikyti kartono dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Stiklinis flakonas su chlorbutilo gumos kamščiu ir nuimamuoju plastikiniu dangteliu, turinčiu aliumininę sandarinamąją juostelę.

Pakuotės dydis: 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

REZZAYO turi būti vartojamas kaip atskiras vaistinis preparatas, leidžiamas infuzijos į veną būdu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniam tirpale, natrio chlorido 4,5 mg/ml (0,45 %) injekciniam tirpale arba 5 % gliukozės tirpale.

VARTOJIMO INSTRUKCIJA SUAUGUSIESIEMS

Prieš vartojant REZZAYO reikia paruošti ir praskiesti.

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą tirpalą ir praskiestą infuzinį tirpalą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas tuoj pat nevartojamas, už laikymo sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas. Paprastai ilgiau negu 24 val. 2–8 °C temperatūroje laikyti po pirmojo atidarymo negalima, nebent ruošimas ir skiedimas buvo atliktas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

Laikydami aseptikos reikalavimų, ištirpinkite kiekvieno flakono turinį pridėję 9,5 ml injekcinio vandens. Paruošto tirpalo koncentracija flakone bus 20 mg/ml. Nenaudokite sterilaus natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo flakono turiniui ruošti, naudokite tik injekcinį vandenį.

Kad kuo mažiau putotų, stipriai nekratykite ir nemaišykite. Balti arba blyškiai geltoni milteliai visiškai ištirps. Maišykite švelniais sukamaisiais judesiais iki 5 minučių, kol paruoštas tirpalas taps skaidrus, bespalvis arba blyškiai geltonas. Reikia apžiūrėti, ar paruoštame tirpale nėra kietųjų dalelių ar spalvos pakitimų. Jei aptinkate ką nors neįprasto, flakono nenaudokite.

Flakonas skirtas tik vienkartiniam naudojimui. Todėl nepanaudotą paruoštą koncentratą reikia nedelsiant išmesti.

400 mg įsotinamajai dozei gauti reikia pakartoti ištirpinimo veiksmus su papildomu REZZAYO flakonu (žr. dozavimo lentelę).

Bendrasis infuzijos tūris turi būti 250 ml, todėl reikia atitinkamai pakoreguoti infuzijos į veną maišelio (arba butelio) tūrį, kaip nurodyta dozavimo lentelėje. Laikydami aseptikos reikalavimų, po 10 ml iš kiekvieno flakono su paruoštu tirpalu perpilkite į infuzijos į veną maišelį (arba butelį), kuriame yra arba natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinis tirpalas, arba natrio chlorido 4,5 mg/ml (0,45 %) injekcinis tirpalas, arba 5 % gliukozės tirpalas. Bendrasis į infuzijos į veną maišelį ar butelį perpilamo paruošto tirpalo tūris nurodytas dozavimo lentelėje. Tirpalą maišykite atsargiai apversdami infuzijos į veną maišelį (ar butelį). Stenkitės per daug nekratyti.

Jeigu praskiedus matyti kietosios dalelės ar spalvos pakitimai, tirpalą reikia išmesti.

DOZAVIMO LENTELĖ. INFUZINIO TIRPALO SUAUGUSIESIEMS PARUOŠIMAS

Dozė (mg)	Flakonų skaičius	Tūris, kurį reikia išleisti iš 250 ml infuzijos į veną maišelio / butelio (ml)	Injekcinio vandens tūris, kurį reikia supilti į kiekvieną flakoną (ml)	Bendrasis paruoštas tūris, kurį reikia perpilti į infuzijos į veną maišelį / butelį (ml)	Bendras infuzijos tūris (ml)	Galutinė infuzinio tirpalo koncentracija (mg/ml)
400	2	20	9,5	20*	250	1,6
200	1	10	9,5	10	250	0,8

* Po 10 ml iš abiejų flakonų, iš viso 20 ml.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1775/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2023 m. gruodžio 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Fareva Mirabel
Route de Marsat Riom
Clermont-Ferrand
63963
Prancūzija

ARBA

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

REZZAYO 200 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
rezafunginas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 200 mg rezafungino (acetato pavidalu)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra, manitolio, histidino, polisorbato 80, vandenilio chlorido rūgšties, natrio hidroksido.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Flakoną laikyti kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1775/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

REZZAYO 200 mg milteliai koncentratui
rezafunginas
Leisti i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

REZZAYO 200 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui rezafunginas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums skiriant šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra REZZAYO ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant REZZAYO
3. Kaip vartoti REZZAYO
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti REZZAYO
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra REZZAYO ir kam jis vartojamas

Kas yra REZZAYO

REZZAYO sudėtyje yra veikliosios medžiagos rezafungino, kuris yra priešgrybelinis vaistas. Rezafunginas priklauso echinokandinais vadinamų vaistų grupei.

Kam REZZAYO vartojamas

Šis vaistas skiriamas suaugusiesiems invazinei kandidozei, sunkiai grybelinei audinių ar organų infekcijai, kurią sukelia tam tikro tipo mielės, vadinamos *Candida*, gydyti.

Kaip veikia REZZAYO

Šis vaistas neleidžia veikti fermentui (tam tikro tipo baltymui), kuris reikalingas grybelio ląstelėms, kad susidarytų ląstelių apvalkalėlius stiprinanti molekulė. Dėl to grybelio ląstelės tampa trapios ir grybelis nebeauga. Tai sustabdo infekcijos plitimą ir suteikia organizmo natūraliai apsaugai galimybę pašalinti infekciją.

2. Kas žinotina prieš vartojant REZZAYO

REZZAYO vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija rezafunginui, kitiems echinokandinams (pavyzdžiui, kaspofunginui, anidulafunginui) arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti REZZAYO.

Rezzayo gali sukelti staigią sunkią alerginę reakciją (anafilaksinę reakciją) su kvėpavimo pasunkėjimu, tinimu, galvos svaigimu, greitu širdies plakimu, prakaitavimu ir sąmonės netekimu. Rezzayo vartojimo metu gydytojas atidžiai stebės Jus. Jeigu Jums pasireiškė sunki alerginė reakcija, gydytojas visam laikui nutrauks gydymą.

Su infuzija susijusios reakcijos

REZZAYO gali sukelti su infuzija susijusias reakcijas, tai gali būti odos paraudimas (raudonumas), šilumos pojūtis, pykinimas (šleikštulys) ir spaudimas krūtinėje. Gydytojas gali nuspręsti infuzijos metu stebėti, ar neatsiranda su infuzija susijusios reakcijos požymių. Gydytojas gali nuspręsti sulėtinti infuziją (lašelinę), jeigu pasireiškia su infuzija susijusi reakcija.

Poveikis kepenims

Jūsų gydytojas gali nuspręsti atidžiau stebėti Jūsų kepenų funkciją, kad nustatytų, ar gydant neatsiranda kepenų sutrikimų.

Jautrumas šviesai

Dėl REZZAYO gali padidėti fototoksinio poveikio (būklės, kai oda arba akys tampa labai jautrios saulės arba kitokiai šviesai) rizika. Gydymo metu ir 7 dienas po to, kai Jums suleis paskutinę šio vaisto dozę, turėtumėte vengti būti saulėje arba naudoti dirbtinio įdegio lempas be apsaugos priemonių (pavyzdžiui, kremo nuo saulės).

Kiti vaistai ir REZZAYO

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Šio vaisto Jums vartoti negalima, nebent specialiai nurodė gydytojas. Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Jei esate vaisinga, gydytojas gali Jums patarti gydymo REZZAYO metu naudoti kontracepcijos metodus.

REZZAYO poveikis nėščiosioms arba žindyvėms nežinomas.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nesitikima, kad šis vaistas paveiktų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

REZZAYO sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti REZZAYO

Šį vaistą paruoš ir Jums suleis gydytojas arba sveikatos priežiūros specialistas.

Rekomenduojama dozė

Jūsų gydymas bus pradedamas skiriant įsotinamąją dozę (pradinę vaisto dozę, didesnę nei palaikomoji dozė), kuri bus 400 mg pirmąją dieną. Po to 8-ą gydymo dieną bus skiriama palaikomoji 200 mg dozė, o vėliau dozė bus kartą per savaitę.

REZZAYO turi būti skiriamas vieną kartą per savaitę ir leidžiamas (lašinant) į veną. Tai truks bent 1 valandą. Gydytojas nustatys, kiek laiko truks infuzija, ir galės ją pailginti iki 3 valandų, kad būtų išvengta su infuzija susijusių reakcijų.

Gydytojas nustatys, kiek laiko Jums reikės taikyti gydymą, remdamasis Jūsų atsaku į vaistą bei Jūsų būkle.

Apskritai gydymas bus tęsiamas bent 14 dienų nuo paskutinės dienos, kai Jūsų kraujyje buvo rasta *Candida*.

Jeigu vėl atsirastų invazinės kandidozės simptomų, nedelsdami pasakykite gydytojui arba kitam sveikatos priežiūros specialistui.

Ką daryti pavartojus per didelę REZZAYO dozę

Šio vaisto negalima vartoti dažniau kaip kartą per savaitę. Jeigu susirūpinote, kad Jums galbūt sulašinta per daug REZZAYO, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba kitą sveikatos priežiūros specialistą.

Pamiršus pavartoti REZZAYO

Kadangi šis vaistas bus skiriamas atidžiai prižiūrint gydytojui, mažai tikėtina, kad dozė bus praleista. Vis dėlto, jei praleidote apsilankymą, kai turėjo būti suleista vaisto, kuo greičiau kreipkitės į gydytoją arba kitą sveikatos priežiūros specialistą, kad būtų paskirtas kito apsilankymo laikas.

Nustojus vartoti REZZAYO

Gydytojas stebės Jūsų atsaką ir būklę, kad nustatytų, kada nutraukti gydymą šiuo vaistu. Po to neturėtumėte patirti jokio šalutinio poveikio.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Rimtas šalutinis poveikis – nedelsdami pasakykite gydytojui arba kitam sveikatos priežiūros specialistui, jeigu Jums pasireiškė kuris nors toliau išvardytas šalutinio poveikis:

- odos paraudimas, šilumos pojūtis, pykinimas (šleikštulys), spaudimas krūtinėje – tai gali būti požymiai, kad patiriate su infuzija susijusią reakciją (dažnas – gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 asmenų).

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- maža kalio koncentracija kraujyje (hipokalemija);
- viduriavimas;
- karščiavimas (pireksija);
- sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (anemija).

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- maža magnio koncentracija kraujyje (hipomagnezemia);
- maža fosfatų koncentracija kraujyje (hipofosfatemija);
- mažas kraujospūdis (hipotenzija);
- švokštimas;
- vėmimas;
- šleikštulys (pykinimas);
- pilvo skausmas;
- vidurių užkietėjimas;
- odos paraudimas (eritema);
- išbėrimas;
- padidėjęs šarminės fosfatazės, kuri yra fermentas (baltymas), gaminamas kepenyse, kauluose, inkstuose ir žarnyne, aktyvumas kraujyje;
- padidėjęs kepenų fermentų (įskaitant alaninaminotransferazę ir aspartataminotransferazę) aktyvumas;
- padidėjusi bilirubino, kuris yra raudonųjų kraujo kūnelių irimo produktas, koncentracija kraujyje.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- didelė fosfatų koncentracija kraujyje (hiperfosfatemija);
- maža natrio koncentracija kraujyje (hiponatremija);

- būklė, kai oda arba akys tampa labai jautrios saulės arba kitokiai šviesai (fototoksinis poveikis);
- drebulys (tremoras);
- didelė eozinofilų (tam tikro tipo baltųjų kraujo kūnelių) koncentracija kraujyje.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- staigi, sunki alerginė reakcija (anafilaksinė reakcija),
- dilgėlinė (urtikarija).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti REZZAYO

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Flakoną laikyti kartono dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Šį vaistą gali paruošti vartoti tik kvalifikuotas sveikatos priežiūros specialistas, kuris perskaitė visą instrukciją. Paruošus REZZAYO, paprastai jį reikia vartoti nedelsiant. Tačiau paruoštą tirpalą ir praskiestą infuzinį tirpalą šaldytuve galima laikyti iki 24 valandų.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

REZZAYO sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra rezafunginas. Kiekviename flakone yra 200 mg rezafungino (acetato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis, histidinas, polisorbato 80, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas (žr. „REZZAYO sudėtyje yra natrio“ 2 skyriuje).

REZZAYO išvaizda ir kiekis pakuotėje

REZZAYO yra milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui) stiklo flakone su gumos kamščiu ir nuimamuoju plastikiniu dangteliu, turinčiu aliumininę sandarinamąją juostelę. Tai baltas arba blyškiai geltonas briketas arba milteliai. Kiekvienoje pakuotėje yra po 1 flakoną.

Registruotojas

Mundipharma GmbH,
De-Saint-Exupery-Strasse 10,
Frankfurt Am Main,
60549
Vokietija
Tel. +49 69506029-000
El. paštas info@mundipharma.de

Gamintojas
Fareva Mirabel
Route de Marsat Riom
Clermont-Ferrand
63963
Prancūzija

ARBA

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

REZZAYO turi būti vartojamas kaip atskiras vaistinis preparatas, leidžiamas infuzijos į veną būdu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniame tirpale, natrio chlorido 4,5 mg/ml (0,45 %) injekciniame tirpale arba 5 % gliukozės tirpale.

VARTOJIMO INSTRUKCIJA SUAUGUSIESIEMS

Prieš vartojant REZZAYO reikia paruošti ir praskiesti.

Mikrobiologiniu požiūriu paruoštą tirpalą ir praskiestą infuzinį tirpalą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas tuoj pat nevartojamas, už laikymo sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas. Paprastai ilgiau negu 24 val. 2–8 °C temperatūroje laikyti po pirmojo atidarymo negalima, nebent ruošimas ir skiedimas buvo atliktas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

Laikydami aseptikos reikalavimų, ištirpinkite kiekvieno flakono turinį pridėję 9,5 ml injekcinio vandens. Paruošto tirpalo koncentracija flakone bus 20 mg/ml. Nenaudokite sterilaus natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo flakono turiniui ruošti, naudokite tik injekcinį vandenį.

Kad kuo mažiau putotų, stipriai nekratykite ir nemaišykite. Balti arba blyškiai geltoni milteliai visiškai ištirps. Maišykite švelniais sukamaisiais judesiais iki 5 minučių, kol paruoštas tirpalas taps skaidrus, bespalvis arba blyškiai geltonas. Reikia apžiūrėti, ar paruoštame tirpale nėra kietųjų dalelių ar spalvos pakitimų. Jei aptinkate ką nors neįprasto, flakono nenaudokite.

Flakonas skirtas tik vienkartiniam naudojimui. Todėl nepanaudotą paruoštą koncentratą reikia nedelsiant išmesti.

400 mg įsotinamajai dozei gauti reikia pakartoti ištirpinimo veiksmus su papildomu REZZAYO flakonu (žr. dozavimo lentelę).

Bendrasis infuzijos tūris turi būti 250 ml, todėl reikia atitinkamai pakoreguoti infuzijos į veną maišelio (arba butelio) tūrį, kaip nurodyta dozavimo lentelėje. Laikydami aseptikos reikalavimų, po 10 ml iš kiekvieno flakono su paruoštu tirpalu perpilkite į infuzijos į veną maišelį (arba butelį), kuriame yra arba natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinis tirpalas, arba natrio chlorido 4,5 mg/ml (0,45 %) injekcinis tirpalas, arba 5 % gliukozės tirpalas. Bendrasis į infuzijos į veną maišelį ar butelį perpilamo paruošto tirpalo tūris nurodytas dozavimo lentelėje. Tirpalą maišykite atsargiai apversdami infuzijos į veną maišelį (ar butelį). Stenkitės per daug nekratyti.

Jeigu praskiedus matyti kietosios dalelės ar spalvos pakitimai, tirpalą reikia išmesti.

DOZAVIMO LENTELĖ. INFUZINIO TIRPALO SUAUGUSIESIEMS PARUOŠIMAS

Dozė (mg)	Flakonų skaičius	Tūris, kurį reikia išleisti iš 250 ml infuzijos į veną maišelio / butelio (ml)	Injekcinio vandens tūris, kurį reikia supilti į kiekvieną flakoną (ml)	Bendrasis paruoštas tūris, kurį reikia perpilti į infuzijos į veną maišelį / butelį (ml)	Bendrasis infuzijos tūris (ml)	Galutinė infuzinio tirpalo koncentracija (mg/ml)
400	2	20	9,5	20*	250	1,6
200	1	10	9,5	10	250	0,8

* Po 10 ml iš abiejų flakonų, iš viso 20 ml.

IV PRIEDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC), atsižvelgdamas į PRAC parengtą rezafungino periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (PASP) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas.

Atsižvelgdama į turimus duomenis apie anafilaksinę reakciją iš savanoriškų pranešimų, įskaitant glaudų laiko ryšį ir teigiamą poveikį, nutraukus vaistinio preparato vartojimą, ir į tikėtiną veikimo mechanizmą, PRAC mano, kad priežastinis ryšys tarp rezafungino ir anafilaksinės reakcijos yra bent jau pagrįstai tikėtinas. Todėl PRAC padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra rezafungino, informaciniai dokumentai turi būti atitinkamai pakeisti.

Peržiūrėjęs PRAC rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) pritaria PRAC bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl rezafungino, CHMP laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra rezafungino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs, su sąlyga, kad bus atlikti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.