

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

REZZAYO 200 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 200 mg rezafungīna (*rezafungin*) (acetāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Balta līdz gaiši dzeltena masa vai pulveris.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

REZZAYO ir indicēts invazīvās kandidozes ārstēšanai pieaugušajiem.

Jāņem vērā oficiālās vadlīnijas par pretsēnīšu līdzekļu atbilstošu lietošanu.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu ar REZZAYO drīkst uzsākt ārsts ar pieredzi invazīvu sēnīšu infekciju ārstēšanā.

#### Devas

Pirmajā dienā ievada vienreizēju 400 mg piesātinošo devu, pēc tam 200 mg devu 8. dienā un vēlāk vienu reizi nedēļā.

Ārstēšanas ilgums ir atkarīgs no pacienta klīniskās un mikrobioloģiskās atbildes reakcijas. Parasti pretsēnīšu terapija jāturpina vismaz 14 dienas pēc pēdējā pozitīvā uzsējuma rezultāta. Klīniskajos pētījumos pacienti saņēma ārstēšanu ar rezafungīnu līdz 28 dienām ilgi. Informācija par zāļu drošumu, lietojot rezafungīnu ilgāk par 4 nedēļām, ir ierobežota.

Ja plānotā deva netiek ievadīta (netiek iedota attiecīgajā dienā), trūkstošā deva jāievada iespējami drīz.

- Ja trūkstošā deva tiek ievadīta 3 dienu laikā no paredzētās dienas, nākamo devu var ievadīt saskaņā ar grafiku.
- Ja trūkstošā deva tiek ievadīta vairāk nekā 3 dienas pēc paredzētās dienas, devu grafiks ir jāpārskata, lai pārliecinātos, ka pirms nākamās devas ievadīšanas ir vismaz 4 dienas.
- Ja ievadīšana tiek atsākta vismaz 2 nedēļas no dienas, kad deva netika ievadīta, devas ievadīšana jāatsāk ar 400 mg piesātinošo devu.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Gados vecāki cilvēki*

Pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Cilvēki ar aknu darbības traucējumiem*

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Cilvēki ar nieru darbības traucējumiem*

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Šīs zāles var ievadīt neatkarīgi no hemodialīzes seansu laika (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Citas populācijas*

Atkarībā no pacienta ķermeņa masas devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### Pediatriskā populācija

REZZAYO drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

### Lietošanas veids

Tikai intravenozai lietošanai.

Pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas (skatīt 6.6. apakšpunktu) šķīdums jāievada lēnas intravenozas infūzijas veidā aptuveni 1 stundas laikā, infūzijas ilgumu var palielināt līdz 180 minūtēm, ja radušies ar infūziju saistītas reakcijas simptomi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Paaugstināta jutība pret citām ehinokandīnu grupas zālēm.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Rezafungīna efektivitāte ir novērtēta tikai ierobežotam pacientu skaitam ar neitropēniju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### Ietekme uz aknām

Klīniskajos pētījumos dažiem ar rezafungīnu ārstētiem pacientiem ir novērota aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās. Dažiem pacientiem ar nopietnām pamatslimībām, kuri vienlaicīgi ar rezafungīnu saņēma vairākas zāles, ir novēroti klīniski nozīmīgi aknu darbības traucējumi; cēloņsakarība ar rezafungīnu nav konstatēta. Pacienti, kuriem rezafungīna terapijas laikā novēro aknu enzīmu paaugstināšanos, jānovēro un atkārtoti jānovērtē rezafungīna terapijas turpināšanas riski/ieguvumi.

## Ar infūziju saistītas reakcijas

Lietojot rezafungīnu, novērotas pārējošas, ar infūziju saistītas reakcijas, kas izpaužas kā pietvīkums, siltuma sajūta, slikta dūša un spiedoša sajūta krūškurvī.

Klīniskajos pētījumos ar infūziju saistītās reakcijas izzuda dažu minūšu laikā, dažkārt bez vai pilnīgas infūzijas pārtraukšanas. Pacienti nepieciešama uzraudzība infūzijas laikā. Ja infūziju pārtrauc reakcijas dēļ, jāapsver infūzijas atsākšana ar mazāku ātrumu pēc simptomu izzušanas.

## Fototoksicitāte

Rezafungīna lietošana ir saistīta ar paaugstinātu fototoksicitātes risku. Pacienti jādod norādījumi neuzturēties tiešos saules staros un izvairīties no citiem UV starojuma avotiem ārstēšanas laikā un 7 dienas pēc pēdējās rezafungīna ievadīšanas, ja netiek ievērota pietiekama aizsardzība.

## Nātrija saturs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Klīniski ir izvērtēta rezafungīna iespējamā zāļu mijiedarbība ar dažādiem citohroma P450 enzīmu un/vai transportproteīnu testa substrātiem. Nepieciešamību pielāgot devu, lietojot rezafungīnu vienlaicīgi ar zālēm, kas ir CYP2C8, CYP3A4, CYP1A2 un CYP2B6 enzīmu un P-gp, BCRP, OATP, OCT1, OCT2, MATE1 un MATE2 transportproteīnu substrāti, uzskata par mazticamu.

Klīniski izvērtēta arī rezafungīna iespējamā mijiedarbība ar vairākām vienlaicīgi lietotām zālēm. Nepieciešamību pielāgot devu, lietojot rezafungīnu vienlaicīgi ar takrolīmu, ciklosporīnu, ibrutinību, mikofenolāta mofetilu un venetoklaksu, uzskata par mazticamu.

*In vitro* rezafungīns ir metaboliski stabils, un tika konstatēts, ka tas nav BCRP, P-gp, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCTN1 un OCTN2 transportproteīnu substrāts. Tāpēc, lietojot rezafungīnu vienlaicīgi ar citām zālēm, nepieciešamība pielāgot rezafungīna devu tiek uzskatīta par mazticamu.

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Grūtniecība

Dati par rezafungīna lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda reproduktīvo toksicitāti vai toksisku ietekmi uz attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pētījumos ar dzīvniekiem rezafungīnam ir pierādīta spēja šķērsot placentāro barjeru. Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms.

Rezafungīnu nav ieteicams lietot grūtniecēm un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, ja vien iespējamais ieguvums neatsver risku auglim.

#### Barošana ar krūti

Dati par rezafungīna lietošanu barošanas ar krūti laikā nav pieejami. Nav zināms, vai rezafungīns vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pētījumos ar žurkām novērota rezafungīna izdalīšanās pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Nevar izslēgt risku ar krūti barotam zīdaiņim.

Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar rezafungīnu jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

## Fertilitāte

Dati par rezafungīna ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem nav pieejami. Pētījumos ar žurkām rezafungīnam nav konstatēta ietekme uz mātišu fertilitāti vai tēviņu reproduktīvo funkciju, lai gan žurku tēviņu gadījumā tā lietošanai ir atgriezeniska ietekme uz sēklinieku dziedzeriem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

REZZAYO neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Pamatojoties uz pieredzi klīniskajos pētījumos, visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības saistībā ar rezafungīna lietošanu bija hipokaliēmija, drudzis un caureja (ļoti bieži sastopamas nevēlamās blakusparādības).

Lietojot rezafungīnu, novērotas pārejošas, ar infūziju saistītas reakcijas, kas izpaužas kā pietvīkums, siltuma sajūta, slikta dūša un spiedoša sajūta krūškurvī (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tabulā zemāk ir norādītas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas 151 pētāmajai personai pēc rezafungīna 400/200 mg devu saņemšanas, saskaņā ar orgānu sistēmu klasifikāciju (OSK) un MedDRA ieteicamajiem terminiem, ievērojot šādu biežuma iedalījumu: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ) un pēc spontāno ziņojumu saņemšanas biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

#### **1. tabula. Nevēlamo blakusparādību tabula**

<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti bieži <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Bieži <math>\geq 1/100</math> līdz <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Retāk <math>\geq 1/1\ 000</math> līdz <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Nav zināms</b>
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Anēmija		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipokaliēmija	Hipomagnēmija, hipofosfatēmija	Hiperfosfatēmija, hiponatrēmija	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Sēkšana		
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja	Vemšana, slikta dūša, vēdersāpes, aizcietējums		
Ādas un zemādas audu bojājumi		Apsārtums, izsitumi	Fototoksicitāte	Nātrene
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			Trīce	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Drudzis			

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ≥ 1/10	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1 000 līdz < 1/100	Nav zināms
Izmeklējumi		Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, paaugstināts aknu enzīmu līmenis, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs	Paaugstināts eozinofilu skaits asinīs	
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		Ar infūziju saistītas reakcijas		

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### 4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā ieteicama atbalstošā aprūpe un simptomātiska ārstēšana homeostāzes un vitālo funkciju uzturēšanai.

Pēc vienreizējas 600 mg un 1 400 mg devu ievadīšanas 1. fāzes klīniskajā pētījumā netika novērota devu ierobežojoša toksicitāte. Lietojot 400 mg rezafungīna vienu reizi nedēļā līdz 4 nedēļām 2. fāzes klīniskajā pētījumā, devu ierobežojoša toksicitāte netika novērota.

Rezafungīns lielā mērā piesaistās proteīniem un nav sagaidāms, ka to varēs izvadīt hemodialīzes ceļā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

#### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie pretsēnīšu līdzekļi, citi sistēmiskie pretsēnīšu līdzekļi, ATĶ kods: J02AX08

#### Darbības mehānisms

Rezafungīns selektīvi inhibē 1,3-β-D-glikānsintāzi sēnīšu šūnās. Tā rezultātā tiek inhibēta 1,3-β-D-glikāna veidošanās – svarīga sēnīšu šūnas sienas sastāvdaļa, kas nav atrodama zīdītāju šūnās. 1,3-β-D-glikāna sintēzes inhibīcija izraisa strauju un no koncentrācijas atkarīgu fungicīdu iedarbību pret *Candida* sugām (*species*, spp.).

#### Darbība *in vitro*

Rezafungīna MIC<sub>90</sub> vērtības (iegūtas, īstenojot modificēto EUCAST metodoloģiju) sugām, kas nepieder *Candida parapsilosis* spp., parasti ir ≤ 0,016 mg/l (*Candida parapsilosis* MIC<sub>90</sub> = 2 mg/l) .

Pārbaudot *Candida* spp. klīniskos izolātus, kas ietvēra daudz pret ehinokandīnu un/vai azola grupas līdzekļiem rezistentu celmu, rezafungīna iedarbība līdzinājās anidulafungīna iedarbībai.

### Rezistence

Samazinātu jutību pret ehinokandīniem, ieskaitot rezafungīnu, izraisa glikānsintāzes katalītiskās apakšvienības kodējošo *FKS* gēnu mutācijas (*FKSI* lielākajai daļai *Candida* spp.; *FKSI* un *FKS2* *C. glabrata*).

### Juības testēšanas interpretācijas kritēriji

MIC (minimālās inhibitorās koncentrācijas) interpretācijas kritērijus jutības testēšanai pret rezafungīnu ir noteikusi Eiropas Antimikrobiālās jutības testēšanas komiteja (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST), un to saraksts ir šeit:

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

Lai pārbaudītu *Candida* spp. jutību pret rezafungīnu, kā arī iegūtu atbilstoši interpretētas robežvērtības, tika izmantota modificēta EUCAST metode MIC noteikšanai ar mikroatšķaidīšanu buljonā.

### Klīniskā efektivitāte

#### *Kandidēmija un invazīvā kandidoze pieaugušiem pacientiem*

Rezafungīna efektivitāte pacientu ārstēšanā ar kandidēmiju un/vai invazīvo kandidozi (K/IK) tika vērtēta vienā 3. fāzes pētījumā.

Tas bija 3. fāzes daudzcentru, prospektīvs, randomizēts un dubultmaskēts pētījums. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar septisku artrītu protezētā locītavā, osteomielītu, endokardītu vai miokardītu, meningītu, endoftalmītu, horioiretinītu vai jebkādu centrālās nervu sistēmas infekciju, hronisku diseminētu kandidozi un urīnceļu kandidozi, kas radusies obstrukcijas vai ķirurģisko manipulāciju rezultātā. Pētāmās personas tika randomizētas attiecībā 1:1, lai saņemtu rezafungīna 400 mg piesātinošo devu 1. dienā un 200 mg devu 8. dienā un vēlāk vienu reizi nedēļā kopumā 2 līdz 4 nedēļas vai vienreizēju kaspofungīna 70 mg piesātinošo devu intravenozi 1. dienā un vēlāk 50 mg intravenozi reizi dienā kopumā 14 līdz 28 dienas.

Rezafungīna un kaspofungīna terapijas grupās attiecīgi 70,0 % un 68,7 % pacientu galīgā diagnoze bija tikai kandidēmija. Vairumam šo pētāmo personu jeb 84,0 % rezafungīna grupā un 81,8 % kaspofungīna grupā modificētais APACHE II rādītājs bija < 20. Turklāt rezafungīna un kaspofungīna terapijas grupās attiecīgi 88,0 % un 93,9 % pētāmo personu sākotnējais neitrofilu absolūtais skaits (*absolute neutrophil count*, ANC) bija  $\geq 500/\text{mm}^3$ .

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējā atbildes reakcija (pēc Datu pārskatīšanas komitejas [*Data Review Committee*, DRC] apstiprinājuma) 14. dienā. Kopējā atbildes reakcija ietvēra klīnisko atbildes reakciju, mikoloģisko atbildes reakciju un radioloģisko atbildes reakciju (piemērotām pētāmām personām ar IK). Zāļu efektivitāte tika atzīta par līdzvērtīgu, ja 14. dienā noteiktās atveseļošanās rādītāja atšķirības (rezultāti rezafungīna grupā mīnus rezultāti kaspofungīna grupā) 95 % ticamības intervāla (TI) apakšējā robeža bija > -20 %. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija visu cēloņu mirstība 30. dienā [30. dienas VCM] un kopējā atbildes reakcija 5. dienā. 2. tabulā ir norādīti šie efektivitātes galarezultāti modificētajai ārstēšanai paredzēto pētāmo personu (*modified intent-to-treat*, MITT) kopai, kas definēta kā visas pētāmās personas ar dokumentētu *Candida* infekciju, pamatojoties uz centrālajā laboratorijā veiktu asins uzsējumu vai uzsējumu no parasti sterilas vietas, kas iegūts  $\leq 4$  dienas (96 stundas) pirms randomizācijas, un saņemtu  $\geq 1$  pētāmo zāļu devu.

## 2. tabula. 3. fāzes ReSTORE pētījuma (mITT analīzes kopas) rezultāti

	<b>Rezafungīns (R)</b> (N = 93) n (%)	<b>Kaspo fungīns (C)</b> (N = 94) n (%)	<b>Atšķirība</b> (R-K) (95 % TI) [1]
<b>Kopējā atbildes reakcija</b> (atveseļošanās) [1]			
5. diena	52 (55,9)	49 (52,1)	3,8 (-10,5; 17,9)
14. diena	55 (59,1)	57 (60,6)	-1,1 (-14,9; 12,7)
<b>30. dienas VCM (mirušie)</b> [2,3]	22 (23,7)	20 (21,3)	2,4 (-9,7, 14,4)
<p>[1] Divpusējie 95 % ticamības intervāli (TI) novērotajai atveseļošanās rādītāja atšķirībai (rezultāti rezafungīna grupā mīnus rezultāti kaspo fungīna grupā) ir aprēķināti, pielāgojot divām randomizācijas grupām jeb stratām (diagnoze [tikai kandidēmija; invazīvā kandidoze] un APACHE II rādītājs/ANC [APACHE II rādītājs <math>\geq 20</math> VAI ANC <math>&lt; 500</math> šūnas/mm<sup>3</sup>; APACHE II rādītājs <math>&lt; 20</math> UN ANC <math>\geq 500</math> šūnas/mm<sup>3</sup>] skrīninga periodā) un izmantojot Mietinena un Nurminena metodoloģiju. Svērtam stratificēto datu vērtējumam tika izmantots Kohrāna-Mantela-Henzela tests.</p> <p>[2] Divpusējais 95 % ticamības intervāls (TI) novērotajai mirstības atšķirībai (rezultāts rezafungīna grupā mīnus rezultāts kaspo fungīna grupā) ir aprēķināts, izmantojot nepielāgoto Mietinena un Nurminena metodoloģiju.</p> <p>[3] Pētāmās personas, kuras mirušas līdz 30. dienai, vai nav zināms dzīvildzes statuss.</p>			

### Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus REZZAYO vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās invazīvās kandidozes ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Vispārējs farmakokinētikas raksturojums

Rezafungīna farmakokinētika ir pētīta veselām pētāmajām personām, pacientiem un īpašām pacientu grupām. Rezafungīnam ir ilgs eliminācijas pusperiods, tāpēc to var ievadīt vienu reizi nedēļā. Līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta pēc pirmās piesātinošās devas (tā ir divreiz lielāka par iknedēļas uzturošo devu).

### Izkliede

Rezafungīnam raksturīga strauja izkliede, un tā izklijes tilpums aptuveni atbilst ūdens daudzumam organismā (~ 40 l). Rezafungīns lielā mērā piesaistās proteīniem cilvēka organismā (> 97 %).

### Biotransformācija

*In vitro* apstākļos rezafungīnam novērota stabilitāte dažādām sugām pēc inkubācijas aknu un zarnu mikrosomās un hepatocītos.

Vienas devas klīniskajā pētījumā radioaktīvi iezīmētu (<sup>14</sup>C) rezafungīnu (ar aptuveni 400 mg/200 μCi radioaktivitāti) ievadīja veseliem brīvprātīgajiem. Galvenā cirkulējošā sastāvdaļa bija rezafungīna sākumsavienojums; rezafungīna AUC plazmā veidoja ~ 77 % no kopējās radioaktīvi iezīmētās vielas AUC, un katrs atsevišķais metabolīts veidoja mazāk par 10 %.



## Eliminācija

Pēc vienreizējas rezafungīna devas ievadīšanas (1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā; 50, 100, 200 un 400 mg) rezafungīna vidējais kopējais klīrenss organismā bija zems (aptuveni 0,2 l/h) dažādām devām ar vidējo terminālo eliminācijas pusperiodu no 127 līdz 146 stundām. Urīnā atrodamā neizmainītā rezafungīna devas daļa visām devām bija < 1 %, liecinot par nieru klīrensa nenozīmīgo lomu rezafungīna izdalīšanā no organisma.

Vienas devas klīniskajā pētījumā radioaktīvi iezīmētu (<sup>14</sup>C) rezafungīnu (ar aptuveni 400 mg/200 μCi radioaktivitāti) ievadīja veseliem brīvprātīgajiem. Pamatojoties uz interpolētajiem datiem (no atkārtotām vizītēm klīnikā 29. dienā un 60. dienā), aprēķinātā vidējā kopējā atgūtā radioaktīvā deva 60. dienā bija 88,3 %. Aptuveni 74 % no atgūtās radioaktīvās devas izdalījās ar izkārnījumiem (galvenokārt neizmainīta rezafungīna veidā) un 26 % izdalījās urīnā (galvenokārt metabolītu veidā), kas apliecina, ka rezafungīna eliminācija galvenokārt notiek ar izkārnījumiem neizmainīta rezafungīna veidā.

## Linearitāte

Pēc vienreizējas devas ievadīšanas intravenozas infūzijas veidā devu diapazonā no 50 līdz 1 400 mg rezafungīna farmakokinētika ir lineāra. Kā sagaidāms, laiks līdz maksimālajai koncentrācijai plazmā ( $T_{max}$ ) visām devām tika novērots infūzijas beigās un AUC palielinājās proporcionāli devai.

## Īpašas pacientu grupas

### *Aknu darbības traucējumi*

Rezafungīna FK tika pētīta pētāmajām personām ar vidēji smagiem (*Child-Pugh* B klase, n=8) un smagiem (*Child-Pugh* C klase, n=8) aknu darbības traucējumiem. Vidējā rezafungīna iedarbība pētāmajām personām ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem samazinājās par aptuveni 30 %, salīdzinot ar piemērotām pētāmajām personām ar normālu aknu darbību. Pētāmajām personām ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem rezafungīna FK bija līdzīga un rezafungīna iedarbība nemainījās, palielinoties aknu darbības traucējumu pakāpei. Aknu darbības traucējumiem nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz rezafungīna FK.

### *Nieru darbības traucējumi*

Saskaņā ar populācijas FK analīzi, ieskaitot datus no 1. fāzes, 2. fāzes un 3. fāzes pētījumiem, kreatinīna klīrenss nav nozīmīgs rezafungīna FK kovariāts (*covariate*).

### *Gados vecāki cilvēki*

Saskaņā ar populācijas FK analīzi, ieskaitot datus no 1. fāzes, 2. fāzes un 3. fāzes pētījumiem, vecums nav nozīmīgs rezafungīna FK kovariāts.

### *Ķermeņa masa*

Saskaņā ar populācijas FK analīzi, ieskaitot datus no 1. fāzes, 2. fāzes un 3. fāzes pētījumiem, ķermeņa virsmas laukums ir nozīmīgs rezafungīna FK kovariāts. Iedarbības simulācija pētāmajām personām ar klīnisku aptaukošanos (ķermeņa masas indekss (KMI)  $\geq 30$ ) uzrādīja iedarbības samazināšanos, bet šo samazinājumu neuzskata par klīniski nozīmīgu.

### *Dzimums/etniskā piederība*

Saskaņā ar populācijas FK analīzi, ieskaitot datus no 1. fāzes, 2. fāzes un 3. fāzes pētījumiem, dzimums un etniskā piederība nav nozīmīgi rezafungīna FK kovariāti.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Rezafungīns izraisīja akūtu histamīna atbrīvošanos žurkām, bet ne pērtiķiem.

*In vitro* baktēriju un zīdītāju šūnu pētījumos un žurku mikrokodolu pētījumā rezafungīnam nekonstatēja genotoksicitāti.

Reproduktīvās toksikoloģijas pētījumos rezafungīns neietekmēja pārošanos vai fertilitāti žurku tēviņiem un mātītēm pēc intravenozas (īsa bolusa deva) ievadīšanas reizi 3 dienās devās līdz 45 mg/kg (6 reizes lielākas par klīnisko iedarbību, pamatojoties uz AUC, kas noteikta atsevišķā pētījumā ar žurkām). Vīriešu fertilitātes pētījuma laikā, ievadot  $\geq 30$  mg/kg, tika novērota samazināta spermatozoīdu motilitāte, un lielākajai daļai tēviņu, ievadot 45 mg/kg, tika konstatēta viegla/vidēja hipospermija un nebija konstatējama spermatozoīdu kustība. Pie rezafungīna devām  $\geq 30$  mg/kg palielinājās spermatozoīdu ar patoloģisku morfoloģiju biežums, kā arī tika novērota viegla līdz vidēji smaga sēklinieku kanāliņu deģenerācija.

Trīs mēnešu toksikoloģiskā pētījumā ar žurkām rezafungīnu ievadīja intravenozi (īsa bolusa deva) reizi 3 dienās. Tēviņiem, kuriem deva bija 45 mg/kg, 3 mēnešu beigās konstatēja minimālu kanāliņu deģenerāciju/atrofiju sēkliniekos un šūnu atliekas sēklinieka piedēkļos. Šīs atradnes biežums samazinājās līdz 4 nedēļu atgriezeniskuma perioda beigām.

Turpretī žurkām, kurām 45 mg/kg (apmēram 4,7 reizes lielāka par klīnisko devu, pamatojoties uz AUC salīdzinājumu), ievadīja intravenozi (īsa bolusa deva) vienu reizi nedēļā 6 mēnešus vai pēc 6 mēnešu atvaseļošanās perioda, ietekme uz sēkliniekiem, sēklinieku piedēkļiem vai spermatoģenēzi netika novērota.

Spermas koncentrācija, veidošanās ātrums, morfoloģija un kustīgums netika ietekmēts pieaugušiem pērtiķiem, kuriem rezafungīnu ievadīja reizi nedēļā līdz 30 mg/kg (apmēram 6 reizes vairāk par klīnisko devu, pamatojoties uz AUC salīdzinājumiem) 11 vai 22 nedēļas vai pēc 52 nedēļu atvaseļošanās perioda.

Pēc rezafungīna intravenozas ievadīšanas žurkām un trušiem grūsnības periodā devā, kas  $\geq 3,0$  reizes pārsniedz paredzamo AUC plazmas koncentrāciju līdzsvara stāvoklī, nav novērota reproduktīvā toksicitāte vai toksiska ietekme uz attīstību.

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumā žurkām, ievadot intravenozi līdz 45 mg/kg rezafungīna, nenovēroja nevēlamu ietekmi uz mazuļu augšanu, attīstību vai neiropsihiskās vai reproduktīvās funkcijas rādītājiem. Pēc zāļu ievadīšanas dzīvniekiem rezafungīns bija nosakāms augļu plazmā zemā koncentrācijā (koncentrācija plazmā augļiem veidoja 2,0-3,6 % no koncentrācijas mātīšu plazmā) un izdalījās mātīšu pienā (koncentrācija pienā veidoja 22-26 % no koncentrācijas mātīšu plazmā).

3 mēnešus ilgā pērtiķu pētījumā, kurā ievadīšanu veica reizi 3 dienās, tika novērots atgriezeniska mērķa trīce (definēta kā trīce, kas ir izteiktāka, kad tiek uzsāktas kustības), un tā biežāk sastopama, ievadot  $\geq 30$  mg/kg. Šajā pētījumā par nenovērojamas ietekmes līmeni (*no observed effect level*, NOEL) attiecībā uz mērķa trīci uzskata 10 mg/kg (apmēram 2,5 reizes lielāku par klīnisko devu, pamatojoties uz AUC salīdzinājumiem). Mērķa trīce netika novērota 6 mēnešu pētījumā ar pērtiķiem, kurā dzīvniekiem vienu reizi nedēļā tika ievadīta intravenoza deva līdz 30 mg/kg (apmēram 5,8 reizes lielāka par klīnisko devu, pamatojoties uz AUC salīdzinājumiem), vai pētījumos ar žurkām.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts

Histidīns

Polisorbāts 80

Sālsskābe (pH korekcijai)

Nātrija hidroksīds (pH korekcijai)

## 6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

## 6.3. Uzglabāšanas laiks

### Neatvērts flakons

3 gadi.

### Flakonā sagatavotā šķīduma un atšķaidītā infūziju šķīduma stabilitāte

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā sagatavotam šķīdumam, izmantojot ūdeni injekcijām, ir pierādīta līdz 24 stundām 25 °C un 2 līdz 8 °C temperatūrā.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā atšķaidītam infūziju šķīdumam (tūlīt pēc sagatavošanas) ir pierādīta līdz 48 stundām 25 °C un 2 līdz 8 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavotais un atšķaidītais šķīdums infūzijām jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un laiks parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2-8 °C temperatūrā, izņemot, ja sagatavošana un atšķaidīšana ir notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

## 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

## 6.5. Iepakojuma veids un saturs

Stikla flakons ar hlorbutilgumijas aizbāzni un alumīnija pārklājumu ar noņemamu plastmasas vāciņu.

Iepakojuma lielums: 1 flakons.

## 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

REZZAYO jāievada atsevišķi intravenozas infūzijas veidā pēc atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām, nātrija hlorīda 4,5 mg/ml (0,45 %) šķīdumu injekcijām vai 5 % glikozes šķīdumu.

## LIETOŠANAS INSTRUKCIJA PIEAUGUŠIEM PACIENTIEM

REZZAYO ir nepieciešams sagatavot un atšķaidīt pirms ievadīšanas.

No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavotais un atšķaidītais šķīdums infūzijām jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un laiks parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas pēc pirmās atvēršanas 2-8 °C temperatūrā, izņemot, ja sagatavošana un atšķaidīšana ir notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

Aseptiskos apstākļos pievienojiet katram flakonam 9,5 ml ūdeni injekcijām. Sagatavotā šķīduma koncentrācija flakonā ir 20 mg/ml. Flakona satura sagatavošanai izmantojiet tikai ūdeni injekcijām, nevis sterilu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām.

Lai novērstu putu veidošanos, nepieciešams izvairīties no kratīšanas vai enerģiskas maisīšanas. Baltajam līdz gaiši dzeltenajam pulverim pilnībā jāizšķīst. Uzmanīgi maisiet flakona saturu ar apļveida kustībām līdz 5 minūtēm, līdz iegūstat dzidru, bezkrāsainu līdz gaiši dzeltenu šķīdumu. Pārbaudiet, vai šķīdumā nav redzamas daļiņas vai krāsas izmaiņas. Nelietojiet flakonu, ja novērojat kādas novirzes.

Flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Šī iemesla dēļ neizlietotais koncentrāts ir nekavējoties jāiznīcina.

Lai ievadītu 400 mg piesātinošo devu, nepieciešams atkārtot minētās darbības ar papildu REZZAYO flakonu (skatīt dozēšanas tabulu).

Kopējais infūzijas tilpums ir 250 ml, tāpēc jāizvēlas atbilstošs intravenozās infūzijas maisa (vai pudeles) tilpums, kā norādīts dozēšanas tabulā. Aseptiskos apstākļos pārnesiet 10 ml no katra flakona intravenozās infūzijas maisā (vai pudelē) ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām, nātrija hlorīda 4,5 mg/ml (0,45 %) šķīdumu injekcijām vai 5 % glikozes šķīdumu. Kopējais sagatavotā koncentrāta tilpums, kas jāpievieno intravenozās infūzijas maisam vai pudelei, ir norādīts dozēšanas tabulā. Samaisiet šķīdumu, saudzīgi apvēršot otrādi intravenozās infūzijas maisu (vai pudeli). Izvairieties no pārāk enerģiskas maisīšanas.

Šķīdums pēc atšķaidīšanas jāiznīcina, ja redzamas daļiņas vai krāsas izmaiņas.

#### DOZĒŠANAS TABULA – INFŪZIJU ŠĶĪDUMA SAGATAVOŠANA PIEAUGUŠAJIEM

Deva (mg)	Flakonu skaits	Tilpums, kas jāizlaiž no 250 ml intravenozās infūzijas maisa/pudeles (ml)	Ūdens injekcijām, kas jāpievieno katram flakonam (ml)	Kopējais sagatavotā koncentrāta tilpums, kas jāpievieno intravenozās infūzijas maisam/pudelei (ml)	Kopējais infūzijas tilpums (ml)	Galīgā infūziju šķīduma koncentrācija (mg/ml)
400	2	20	9,5	20*	250	1,6
200	1	10	9,5	10	250	0,8

\* 10 ml no abiem flakoniem, kopā 20 ml.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

#### 7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

#### 8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1775/001

#### 9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

## 10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI  
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU  
UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Fareva Mirabel  
Route de Marsat Riom  
Clermont-Ferrand  
63963  
Francija

VAI

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

Zāļu iespējamajā lietošanas pamācībā jābūt norādītam ražotāja, kas atbildīgs par attiecīgās sērijas izlaišanu, nosaukumam un adresei.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

REZZAYO 200 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai  
rezafungin

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrs flakons satur 200 mg rezafungīna (acetāta veidā)

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī, mannītu, histidīnu, polisorbātu 80, sālsskābi, nātrija hidroksīdu.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

1 flakons

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/23/1775/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
FLAKONA MARKĒJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

REZZAYO 200 mg pulveris koncentrātam  
rezafungin  
i.v. lietošana.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### REZZAYO 200 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai rezafungin

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms zāļu saņemšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, medmāsi vai farmaceitam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir REZZAYO un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms REZZAYO saņemšanas
3. Kā REZZAYO tiek saņemts
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt REZZAYO
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir REZZAYO un kādam nolūkam to lieto**

##### **Kas ir REZZAYO**

REZZAYO satur aktīvo vielu rezafungīnu, kas ir pretsēnīšu līdzeklis. Rezafungīns pieder zāļu grupai, ko sauc par ehinokandīniem.

##### **Kādam nolūkam REZZAYO lieto**

Šīs zāles ir paredzētas smagas sēnīšu infekcijas audos vai orgānos invazīvās kandidozes ārstēšanai pieaugušajiem. Šo infekciju izraisa *Candida* (rauga) sēnītes.

##### **Kā REZZAYO darbojas**

Šīs zāles bloķē fermenta (olbaltumvielas veida) darbību, kas sēnīšu šūnām ir nepieciešams, lai veidotu molekulu, kas stiprina to šūnu sienīgas.

Šo zāļu ietekmē sēnītes šūnas kļūst trauslas un nespēj augt. Tas novērš infekcijas izplatīšanos un ļauj organismam atbrīvoties no infekcijas, pateicoties dabiskajām aizsargspējām.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms REZZAYO saņemšanas**

##### **REZZAYO nedrīkst saņemt šādos gadījumos**

- ja Jums ir alerģija pret rezafungīnu, citiem ehinokandīniem (piem., kaspofungīnu, anidulafungīnu) vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

##### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms REZZAYO lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

##### Iedarbība uz aknām

Ja ārstēšanas laikā rodas aknu darbības traucējumi, ārsts var nolemt stingrāk uzraudzīt aknu darbību.

##### Ar infūziju saistītas reakcijas

REZZAYO var izraisīt ar infūziju saistītas reakcijas, kas var būt ādas apsārtums, siltuma sajūta, slikta dūša un spiedoša sajūta krūškurvī. Ārsts var izlemt infūzijas laikā uzraudzīt, vai Jums nerodas ar

infūziju saistītas reakcijas. Ārsts var izlemt palēnināt infūziju (pilināšanu), ja rodas ar infūziju saistīta reakcija.

#### Jūtība pret gaismu.

REZZAYO var palielināt fototoksiskuma risku (stāvoklis, kad āda vai acis kļūst ļoti jutīgas pret saules gaismu vai cita veida gaismu). Ārstēšanas laikā un 7 dienas pēc šo zāļu pēdējās devas ievadīšanas Jums ir jāizvairās no uzturēšanās saulē vai mākslīgo sauļošanās gaismu izmantošanas bez aizsardzības (piemēram, saules aizsargkrēma).

#### **Citas zāles un REZZAYO**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

#### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

Šīs zāles nevajadzētu lietot, ja vien ārsts to nav īpaši norādījis. Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Ja esat sieviete reproduktīvā vecumā, ārsts Jums var ieteikt lietot kontracepcijas līdzekļus ārstēšanas laikā ar REZZAYO.

REZZAYO iedarbība grūtniecības vai bērna barošanas ar krūti laikā nav zināma.

#### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Maz ticams, ka šīs zāles ietekmēs transportlīdzekļu vadīšanu vai mehānismu lietošanu.

#### **REZZAYO satur nātriju**

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### **3. Kā REZZAYO tiek saņemts**

Zāles sagatavos un ievadīs ārsts vai veselības aprūpes speciālists.

#### **Ieteicamā deva**

Jūsu ārstēšana tiks uzsākta ar 400 mg “piesātinošās devas” (sākotnējā zāļu deva, kas ir augstāka par uzturošo devu) ievadīšanu pirmajā dienā. Pēc tam 8. ārstēšanas dienā un turpmāk reizi nedēļā tiks ievadīta 200 mg uzturošā deva.

REZZAYO jāievada vienu reizi dienā, lēnas infūzijas veidā (pilienvēda infūzija) vēnā. Tas aizņems vismaz 1 stundu. Ārsts noteiks, cik ilgs būs infūzijas laiks, un var to palielināt līdz 3 stundām, lai izvairītos no ar infūziju saistītām reakcijām.

Ārsts noteiks Jūsu ārstēšanas ilgumu, balstoties uz Jūsu atbildes reakciju uz ārstēšanu un Jūsu stāvokli.

Parasti ārstēšanai jāilgst vismaz 14 dienas pēc tam, kad pēdējo reizi Jūsu asinīs atrasta *Candida* sēnīte.

Ja atjaunojas invazīvas kandidāzes simptomi, nekavējoties pastāstiet ārstam vai citam veselības aprūpes speciālistam.

#### **Ja esat saņēmis REZZAYO vairāk nekā noteikts**

Jums nevajadzētu lietot šīs zāles biežāk kā reizi nedēļā. Ja domājat, ka REZZAYO tika ievadīts vairāk nekā noteikts, nekavējoties pastāstiet ārstam vai citam veselības aprūpes speciālistam.

#### **Ja esat izlaidis REZZAYO devu**

Tā kā Jūs saņemsiet šīs zāles stingrā medicīniskā personāla uzraudzībā, maz ticams, ka deva tiks izlaista. Tomēr, ja nokavējat vizīti, lai saņemtu šīs zāles, pēc iespējas ātrāk sazinieties ar savu ārstu vai citu veselības aprūpes speciālistu, lai norunātu jaunu vizīti.

## **Ja pārtraucat lietot REZZAYO**

Ārsts uzraudzīs Jūsu reakciju un stāvokli, un izlems, kad pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar šīm zālēm. Jums nevajadzētu rasties nekādām blakusparādībām vēlāk.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

### **Nopietnas blakusparādības – ja parādās kāda nopietna blakusparādība no šeit minētajām, nekavējoties pastāstiet ārstam vai citam veselības aprūpes speciālistam:**

- ādas apsārtums, siltuma sajūta, slikta dūša, spiedoša sajūta krūškurvī – tās ir pazīmes, ka Jums var būt ar infūziju saistīta reakcija (bieži - var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem).

### **Citas blakusparādības**

#### **Ļoti bieži** (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- zems kālija līmenis asinīs (hipokaliēmija);
- caureja;
- drudzis.

#### **Bieži** (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- samazināts sarkano asins šūnu daudzums asinīs (anēmija);
- zems magnija līmenis asinīs (hipomagnēmija);
- zems fosfātu līmenis asinīs (hipofosfatēmija);
- zems asinsspiediens (hipotensija);
- sēkšana;
- vemšana;
- slikta dūša;
- sāpes vēderā;
- aizcietējums;
- ādas apsārtums (eritēma);
- izsitumi;
- paaugstināts sārmainās fosfatāzes, enzīma (olbaltumvielas), kas tiek izstrādāts aknās, kaulos, nierēs un zarnās, līmenis asinīs;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis (tostarp alanīnaminotransferāzes un aspartātamīnotransferāzes);
- paaugstināts bilirubīna, sarkano asins ķermeņu noārdīšanās produkta, līmenis asinīs.

#### **Retāk** (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- augsts fosfātu līmenis asinīs (hiperfosfatēmija);
- zems nātrija līmenis asinīs (hiponatriēmija);
- āda vai acis kļūst ļoti jutīgas pret saules gaismu vai citiem gaismas veidiem (fototoksiskums);
- drebuļi (trīce);
- augsts eozinofilu (balto asinsķermenīšu veids) līmenis asinīs.

#### **Nav zināms** (biežumu nevar novērtēt no pieejamajiem datiem)

- nātrene

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.



## 5. Kā uzglabāt REZZAYO

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona marķējuma pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Tikai apmācīts veselības aprūpes speciālists, kurš ir izlasījis visus norādījumus, drīkst sagatavot šīs zāles lietošanai. Kad REZZAYO ir sagatavots, tas parasti jāizlieto nekavējoties. Tomēr sagatavoto un atšķaidīto infūziju šķīdumu ledusskapī var uzglabāt līdz 24 stundām.

Neizmetiet zāles notekūdeņos vai sadzīves atkritumos. Jautājiet farmaceitam, kā iznīcināt vairs nelietojamās zāles. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko REZZAYO satur

- Aktīvā viela ir rezafungīns. Katrs flakons satur 200 mg rezafungīna (acetāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, histidīns, polisorbāts 80, sāļsskābe, nātrija hidroksīds (skatīt 2. punktu “REZZAYO satur nātriju”).

### REZZAYO ārējais izskats un iepakojums

REZZAYO ir pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai stikla flakonā ar gumijas aizbāzni un alumīnija blīvējumu ar plastmasas noraujamu aizsargvāciņu.

Tā ir balta līdz gaiši dzeltena masa vai pulveris. Katrs iepakojums satur 1 flakonu.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

### Ražotājs

Fareva Mirabel  
Route de Marsat Riom  
Clermont-Ferrand  
63963  
Francija

VAI  
Mundipharma DC B.V.  
Leusderend 16  
Leusden  
Utrecht  
3832 RC  
Nīderlande

## Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

### Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

---

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

REZZAYO jāievada atsevišķi intravenozas infūzijas veidā pēc atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām, nātrija hlorīda 4,5 mg/ml (0,45 %) šķīdumu injekcijām vai 5 % glikozes šķīdumu.

### LIETOŠANAS INSTRUKCIJA PIEAUGUŠIEM PACIENTIEM

REZZAYO ir nepieciešams sagatavot un atšķaidīt pirms ievadīšanas.

No mikrobioloģiskā viedokļa sagatavotais un atšķaidītais šķīdums infūzijām jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un laiks parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas pēc pirmās atvēršanas 2-8 °C temperatūrā, izņemot, ja sagatavošana un atšķaidīšana ir notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

Aseptiskos apstākļos pievienojiet katram flakonam 9,5 ml ūdeni injekcijām. Sagatavotā šķīduma koncentrācija flakonā ir 20 mg/ml. Flakona satura sagatavošanai izmantojiet tikai ūdeni injekcijām, nevis sterilu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām.

Lai novērstu putu veidošanos, nepieciešams izvairīties no kratīšanas vai enerģiskas maisīšanas. Baltajam līdz gaiši dzeltenajam pulverim pilnībā jāizšķīst. Uzmanīgi maisiet flakona saturu ar apļveida kustībām līdz 5 minūtēm, līdz iegūstat dzidru, bezkrāsainu līdz gaiši dzeltenu šķīdumu. Pārbaudiet, vai šķīdumā nav redzamas daļiņas vai krāsas izmaiņas. Nelietojiet flakonu, ja novērojat kādas novirzes.

Flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Šī iemesla dēļ neizlietotais koncentrāts ir nekavējoties jāiznīcina.

Lai ievadītu 400 mg piesātinošo devu, nepieciešams atkārtot minētās darbības ar papildu REZZAYO flakonu (skatīt dozēšanas tabulu).

Kopējais infūzijas tilpums ir 250 ml, tāpēc jāizvēlas atbilstošs intravenozās infūzijas maisa (vai pudeles) tilpums, kā norādīts dozēšanas tabulā. Aseptiskos apstākļos pārnesiet 10 ml no katra flakona intravenozās infūzijas maisā (vai pudelē) ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām, nātrija hlorīda 4,5 mg/ml (0,45 %) šķīdumu injekcijām vai 5 % glikozes šķīdumu. Kopējais sagatavotā koncentrāta tilpums, kas jāpievieno intravenozās infūzijas maisam vai pudelei, ir norādīts dozēšanas tabulā. Samaisiet šķīdumu, saudzīgi apvēršot otrādi intravenozās infūzijas maisu (vai pudeli). Izvairieties no pārāk enerģiskas maisīšanas.

Šķīdums pēc atšķaidīšanas jāiznīcina, ja redzamas daļiņas vai krāsas izmaiņas.

**DOZĒŠANAS TABULA – INFŪZIJU ŠĶĪDUMA SAGATAVOŠANA PIEAUGUŠAJIEM**

<b>Deva (mg)</b>	<b>Flakonu skaits</b>	<b>Tilpums, kas jāizlaiž no 250 ml intravenozās infūzijas maisa/pudeles (ml)</b>	<b>Ūdens injekcijām, kas jāpievieno katram flakonam (ml)</b>	<b>Kopējais sagatavotā koncentrāta tilpums, kas jāpievieno intravenozās infūzijas maisam/pudelei (ml)</b>	<b>Kopējais infūzijas tilpums (ml)</b>	<b>Galīgā infūziju šķīduma koncentrācija (mg/ml)</b>
400	2	20	9,5	20*	250	1,6
200	1	10	9,5	10	250	0,8

\* 10 ml no abiem flakoniem, kopā 20 ml.