

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

REZZAYO 200 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 200 mg rezafungine (als acetaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Witte tot bleekgele koek of poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

REZZAYO is geïndiceerd voor de behandeling van invasieve candidiasis bij volwassenen.

Er dient rekening te worden gehouden met officiële richtlijnen over het juiste gebruik van antischimmelmiddelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met REZZAYO dient te worden gestart door een arts die ervaring heeft met de behandeling van invasieve schimmelinfecties.

Dosering

Een eenmalige aanvangsdosis van 400 mg op dag 1, gevolgd door 200 mg op dag 8 en daarna wekelijks.

De duur van de behandeling dient te worden gebaseerd op de klinische en microbiologische respons van de patiënt. In het algemeen dient een antischimmelbehandeling tot ten minste 14 dagen na de laatste positieve kweek te worden voortgezet. Tijdens klinische onderzoeken werden patiënten tot 28 dagen met rezafungine behandeld. De veiligheidsinformatie over behandelingen met rezafungine die langer dan 4 weken duren, is beperkt.

Als een geplande dosis wordt gemist (niet op de vastgestelde dag wordt gegeven), dient de gemiste dosis zo snel mogelijk te worden toegediend.

- Als de gemiste dosis binnen 3 dagen na de vastgestelde dag wordt toegediend, kan de volgende wekelijkse dosis volgens schema worden gegeven.
- Als de gemiste dosis meer dan 3 dagen na de vastgestelde dag wordt toegediend, moet het doseringsschema worden herzien om ervoor te zorgen dat er minimaal 4 dagen zijn verstreken tot de volgende dosis.

- Als de toediening weer wordt gestart nadat de doseringen gedurende minimaal 2 weken zijn gemist, moet het toedienen weer met de aanvangsdosis van 400 mg worden hervat.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten van 65 jaar of ouder (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Dit geneesmiddel kan worden gegeven ongeacht het moment waarop de hemodialyse plaatsvindt (zie rubriek 5.2).

Andere populaties

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van het gewicht van de patiënt (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van REZZAYO bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor intraveneus gebruik.

Na reconstitutie en verdunning (zie rubriek 6.6) dient de oplossing gedurende ongeveer 1 uur per langzame intraveneuze infusie te worden toegediend. De infusietijd kan tot 180 minuten worden verhoogd om eventuele optredende symptomen van infusiegerelateerde reacties onder controle te houden (zie rubriek 4.4).

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Overgevoeligheid voor andere geneesmiddelen uit de groep van echinocandin.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De werkzaamheid van rezafungine is slechts geëvalueerd bij een beperkt aantal neutropene patiënten (zie rubriek 5.1).

Hepatische effecten

In klinische onderzoeken zijn verhoogde leverenzymen gezien bij sommige patiënten die met rezafungine werden behandeld. Bij sommige patiënten met ernstige onderliggende medische aandoeningen die samen met rezafungine gelijktijdig meerdere geneesmiddelen kregen, is klinisch significante hepatische disfunctie opgetreden; een causaal verband met rezafungine is niet vastgesteld.

Patiënten die tijdens de behandeling met rezafungine verhoogde leverenzymen krijgen, dienen gecontroleerd te worden en de baten-risicoverhouding van voortzetting van de behandeling met rezafungine dient te worden geëvalueerd.

Infusiegerelateerde reacties

Tijdelijke infusiegerelateerde reacties hebben zich voorgedaan met rezafungine. Deze werden gekenmerkt door blozen, een warm gevoel, misselijkheid en een beklemmend gevoel op de borst.

In klinische onderzoeken verdwenen infusiegerelateerde reacties binnen enkele minuten, sommige zonder onderbreking of stopzetting van de infusie. Patiënten dienen tijdens de infusie te worden gecontroleerd. Als de infusie wordt gestopt als gevolg van een reactie, kan worden overwogen om de infusie opnieuw te starten op lagere snelheid nadat de symptomen zijn verdwenen.

Fototoxiciteit

Rezafungine kan een verhoogd risico op fototoxiciteit veroorzaken. Patiënten dienen het advies te krijgen om blootstelling aan de zon en andere bronnen van uv-straling te vermijden zonder afdoende bescherming tijdens de behandeling en gedurende 7 dagen na de laatste toediening van rezafungine.

Natriumgehalte

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De potentiële geneesmiddeleninteractie van rezafungine met een aantal probesubstraten van cytochroom P450-enzymen en/of transporteiwitten is klinisch beoordeeld. De noodzaak van dosisaanpassingen wordt onwaarschijnlijk geacht voor geneesmiddelen die substraten zijn voor de CYP2C8-, CYP3A4-, CYP1A2- en CYP2B6-enzymen en P-gp-, BCRP-, OATP-, OCT1-, OCT2-, MATE1- en MATE2-transporteiwitten, bij toediening met rezafungine.

De potentiële geneesmiddeleninteractie van rezafungine met een aantal gelijktijdig toegediende geneesmiddelen is ook klinisch beoordeeld. De noodzaak van dosisaanpassingen wordt onwaarschijnlijk geacht voor tacrolimus, cyclosporine, ibrutinib, mycofenolaat mofetil en venetoclax, bij toediening met rezafungine.

Rezafungine is *in vitro* metabolisch stabiel en bleek geen substraat te zijn voor de BCRP-, P-gp-, MRP2-, OATP1B1-, OATP1B3-, OCT1-, OCTN1- en OCTN2-transporteiwitten. Daarom wordt de noodzaak van dosisaanpassingen van rezafungine onwaarschijnlijk geacht als rezafungine gelijktijdig met andere geneesmiddelen wordt toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van rezafungine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is geen reproductie- of ontwikkelingstoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). In dieronderzoek bleek rezafungine de placentabarière te passeren. Het mogelijk risico voor de mens is onbekend.

Rezafungine wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen, tenzij het voordeel groter is dan het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over het gebruik van rezafungine bij vrouwen die borstvoeding geven. Het is niet bekend of rezafungine/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. De uitscheiding van rezafungine in melk werd waargenomen bij ratten (zie rubriek 5.3).

Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met rezafungine moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van rezafungine op de vruchtbaarheid bij de mens beschikbaar. Rezafungine had geen effect op de vruchtbaarheid van vrouwelijke ratten of de voortplantingsprestaties van mannelijke ratten ondanks reversibele testiculaire effecten bij mannelijke ratten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

REZZAYO heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Op basis van klinische onderzoekservaring waren de vaakst gemelde bijwerkingen voor rezafungine: hypokaliëmie, pyrexie en diarree (zeer vaak voorkomende bijwerkingen).

Tijdelijke infusiegerelateerde reacties hebben zich voorgedaan met rezafungine. Deze werden gekenmerkt door blozen, een gevoel van warmte, misselijkheid en een beklemmend gevoel op de borst (zie rubriek 4.4).

Lijst in tabelvorm met bijwerkingen

De volgende tabel vermeldt de bijwerkingen van 151 proefpersonen die 400/200 mg rezafungine kregen, vermeld per systeem/orgaanklasse (SOC) en MedDRA-voorkeurstermen, met een frequentie die overeenkomt met zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en van spontane meldingen met frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1. Tabel met bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak $\geq 1/10$	Vaak $\geq 1/100$, $< 1/10$	Soms $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoening en		Anemie		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie	Hypomagnesiëmie, hypofosfatemie	Hyperfosfatemie, hyponatriëmie	
Bloedvataandoeningen		Hypotensie		

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1.000, <1/100	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Piepende ademhaling		
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree	Braken, misselijkheid, buikpijn, obstipatie		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Erytheem, rash	Fototoxiciteit	Urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Tremor	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie			
Onderzoeken		Alkalische fosfatase in het bloed verhoogd, leverenzymen verhoogd, alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, bloedbilirubine verhoogd	Verhoogd aantal eosinofielen	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Infusiegerelateerde reacties		

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Bij overdosering wordt ondersteunende zorg en symptomatische behandeling aangeraden met handhaving van homeostase en vitale functies.

In een klinisch fase 1-onderzoek werden enkelvoudige doses van 600 mg en 1.400 mg toegediend zonder dat er dosislimiterende toxiciteit werd gemeld. Doses van 400 mg rezafungine eenmaal per week gedurende maximaal 4 weken werden toegediend in een klinisch fase 2-onderzoek zonder dat er dosislimiterende toxiciteit werd gemeld.

Rezafungine bindt zich in hoge mate aan proteïne en zal naar verwachting niet dialyseerbaar zijn (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antimycotica voor systemisch gebruik, andere antimycotica voor systemisch gebruik, ATC-code: J02AX08

Werkingsmechanisme

Rezafungine remt selectief schimmel-1,3- β -D-glucansynthase. Hierdoor wordt de aanmaak van 1,3- β -D-glucan geremd, een essentieel bestanddeel van de schimmelcelwand dat niet voorkomt in zoogdiercellen. Remming van 1,3- β -D-glucansynthase resulteert in een snelle en concentratie-afhankelijke fungicide werking tegen *Candida*-soorten (spp.).

Activiteit in vitro

MIC₉₀-waarden van rezafungine (verkregen met behulp van een gewijzigde EUCAST-methode) zijn over het algemeen $\leq 0,016$ mg/l bij niet-*parapsilose Candida* spp. (MIC₉₀ *Candida parapsilosis* = 2 mg/l).

Bij het testen tegen een verzameling klinische isolaten van *Candida* spp., verrijkt voor echinocandine-resistente en/of azoolresistente stammen, was rezafungine-activiteit vergelijkbaar met die van anidulafungine.

Resistentie

De verminderde gevoeligheid voor echinocandinen, waaronder rezafungine, is het gevolg van mutaties in *FKS*-genen die coderen voor de katalytische subeenheid van glucansynthase (*FKS1* voor de meeste *Candida* spp.; *FKS1* en *FKS2* voor *C. glabrata*).

Interpretatiecriteria voor gevoeligheidstesten

De European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) heeft interpretatieve criteria voor rezafungine opgesteld ten behoeve van gevoeligheidstesten betreffende de MIC (minimale inhiberende concentratie) en deze staan hier vermeld:

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

Een gewijzigde EUCAST-methodiek voor MIC-bepaling via bouillon-microdilutie is gebruikt voor het testen van de gevoeligheid van *Candida* spp. voor rezafungine alsook om de respectieve interpretatieve breekpunten te verkrijgen.

Klinische werkzaamheid

Candidemie en invasieve candidiasis bij volwassen patiënten

De werkzaamheid van rezafungine bij de behandeling van patiënten met candidemie en/of invasieve candidiasis (C/IC) werd geëvalueerd in een fase 3-onderzoek.

Het fase 3-onderzoek was een multicenter, prospectief, gerandomiseerd en dubbelblind onderzoek. Patiënten met septische artritis in een prothetisch gewricht, osteomyelitis, endocarditis of myocarditis, meningitis, endoftalmitis, chorioretinitis of een infectie van het centrale zenuwstelsel, chronische verspreide candidiasis en urinewegcandidiasis als gevolg van obstructie of chirurgische instrumenten werden uitgesloten van het onderzoek. De proefpersonen werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 om rezafungine te krijgen als een aanvangsdosis van 400 mg op dag 1, gevolgd door 200 mg op dag 8 en daarna wekelijks gedurende een totaal van 2 tot 4 weken of caspofungine als een enkelvoudige intraveneuze aanvangsdosis van 70 mg op dag 1, gevolgd door 50 mg intraveneuze caspofungine eenmaal daags gedurende een totale behandeling van 14 dagen tot 28 dagen.

Voor de rezafungine- en caspofungine-behandelgroepen hadden respectievelijk 70,0 % en 68,7 % van de patiënten een definitieve diagnose van alleen candidemie. De meesten van hen hadden een gewijzigde APACHE II-score < 20 , die respectievelijk 84,0 % en 81,8 % van de rezafungine- en caspofungine-proefpersonen vertegenwoordigde. Voor de rezafungine- en

caspofungine-behandelgroepen hadden respectievelijk 88,0 % en 93,9 % van de patiënten een ANC $\geq 500/\text{mm}^3$ bij de baseline.

Het primaire werkzaamheidsresultaat was algemene respons (bevestigd door het DRC [Data Review Committee]) op dag 14. Algemene respons werd bepaald aan de hand van klinische respons, mycologische respons en radiologische respons (voor in aanmerking komende personen met IC). Non-inferioriteit moest worden vastgesteld als de ondergrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) voor het verschil in de genezingspercentages op dag 14 (rezafungine-caspofungine) $> -20\%$ was. De secundaire werkzaamheidsresultaten bestonden uit *all-cause mortality* op dag 30 [30-dagen ACM] en algemene respons op dag 5. De resultaten van deze eindpunten worden weergegeven in tabel 2 voor de mITT-analyseset, gedefinieerd als alle proefpersonen met een gedocumenteerde *Candida*-infectie op basis van de evaluatie door het centraal laboratorium van een bloedkweek of een kweek van een normaal gesproken steriele plaats die ≤ 4 dagen (96 uur) vóór randomisatie is verkregen, en die ≥ 1 dosis onderzoeksgeneesmiddel hebben gekregen.

Tabel 2. Samenvatting van de resultaten van het fase 3-onderzoek ReSTORE (mITT-analyseset)

	Rezafungine (R) (N = 93) n (%)	Caspofungine (C) (N = 94) n (%)	Vershil (R-C) (95%-BI) [1]
Algemene respons (genezing) [1]			
Dag 5	52 (55,9)	49 (52,1)	3,8 (-10,5; 17,9)
Dag 14	55 (59,1)	57 (60,6)	-1,1 (-14,9; 12,7)
Dag 30 ACM (overleden) [2, 3]	22 (23,7)	20 (21,3)	2,4 (-9,7; 14,4)
<p>[1] De tweezijdige 95%-betrouwbaarheidsintervallen (BI's) voor de waargenomen verschillen in de genezingspercentages (rezafungine minus caspofungine) zijn berekend aan de hand van de twee randomisatiestrata (diagnose [alleen candidemie; invasieve candidiasis] en APACHE II-score/ANC [APACHE II-score ≥ 20 OF ANC < 500 cellen/mm^3; APACHE II-score < 20 EN ANC ≥ 500 cellen/mm^3] bij screening) met behulp van de methode van Miettinen en Nurminen. Cochran-Mantel-Haenszel-gewichten zijn gebruikt voor de stratumgewichten.</p> <p>[2] Het tweezijdige 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) voor het waargenomen verschil in sterftecijfers, rezafungine- minus caspofungine-behandelgroep, is berekend met behulp van de niet-aangepaste methode van Miettinen en Nurminen.</p> <p>[3] Proefpersonen die op of voor dag 30 zijn overleden, of met een onbekende overlevingsstatus.</p>			

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met REZZAYO in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van invasieve candidiasis (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van rezafungine is gekarakteriseerd bij gezonde personen, speciale populaties en patiënten. Rezafungine heeft een lange halfwaardetijd, waardoor eenmaal per week doseren mogelijk is. De steady state wordt bereikt met de eerste aanvangsdosis (tweemaal de wekelijkse onderhoudsdosis).

Distributie

Rezafungine wordt snel gedistribueerd met een distributievolume dat ongeveer gelijk is aan het lichaamsvocht (~ 40 l). Rezafungine bindt in sterke mate (> 97 %) aan menselijke plasma-eiwitten.

Biotransformatie

In vitro was rezafungine stabiel voor de soorten na incubatie met lever- en intestinale microsomen en met hepatocyten.

Bij een klinisch onderzoek met een enkelvoudige dosis werd radioactief gemerkt (¹⁴C) rezafungine (ongeveer 400 mg/200 µCi radioactiviteit) toegediend aan gezonde vrijwilligers. Het belangrijkste circulerende deel was onveranderd rezafungine; de plasma-AUC van rezafungine vertegenwoordigde ~ 77 % van de totale AUC van radioactief koolstof, waarbij afzonderlijke metabolieten elk minder dan 10 % vertegenwoordigen.

Eliminatie

Na enkelvoudige doses rezafungine (intraveneuze infusie gedurende 1 uur; 50, 100, 200 en 400 mg) was de gemiddelde totale lichaamsklaring van rezafungine laag (ongeveer 0,2 l/u) voor de dosisniveaus met een gemiddelde terminale halfwaardetijd van 127 tot 146 uur. De fractie van de dosis die in urine als onveranderd rezafungine werd uitgescheiden, was < 1 % bij alle dosisniveaus, wat wijst op een geringe renale klaring van rezafungine.

Bij een klinisch onderzoek met een enkelvoudige dosis werd radioactief gemerkt (¹⁴C) rezafungine (ongeveer 400 mg/200 µCi radioactiviteit) toegediend aan gezonde vrijwilligers. De geschatte gemiddelde totale terugwinning van radioactiviteit op dag 60 bedroeg 88,3 %, gebaseerd op geïnterpoleerde gegevens (van herhalingsbezoeken aan de klinische afdeling op dag 29 en dag 60). Ongeveer 74 % van de radioactieve dosis werd teruggevonden in de ontlasting (hoofdzakelijk als onveranderd rezafungine) en 26 % in de urine (voornamelijk als metabolieten), wat erop wijst dat de eliminatie van rezafungine hoofdzakelijk geschiedt via de ontlasting als onveranderd rezafungine.

Lineariteit

Na intraveneuze infusie van een enkelvoudige dosis is de farmacokinetiek van rezafungine lineair binnen een dosisbereik van 50 tot 1.400 mg. De tijd tot maximale plasmaconcentratie (T_{max}) werd waargenomen aan het einde van de infusie, zoals verwacht, voor alle doses en de AUC nam evenredig met de dosis toe.

Speciale populaties

Verminderde leverfunctie

De farmacokinetiek van rezafungine werd onderzocht bij proefpersonen met een matig (Child-Pugh B, n = 8) en ernstig (Child-Pugh C, n = 8) verminderde leverfunctie. De gemiddelde blootstelling aan rezafungine was ongeveer 30 % lager bij proefpersonen met een matig en ernstig verminderde leverfunctie in vergelijking met proefpersonen met een normale leverfunctie. De farmacokinetiek van rezafungine was vergelijkbaar bij proefpersonen met een matig en ernstig verminderde leverfunctie, en de blootstelling aan rezafungine veranderde niet met een toenemende mate van verminderde leverfunctie. Een verminderde leverfunctie had geen klinisch betekenisvol effect op de farmacokinetiek van rezafungine.

Verminderde nierfunctie

In een farmacokinetische populatie-analyse, inclusief gegevens uit fase 1-, fase 2- en fase 3-onderzoeken, is aangetoond dat creatinineklaring geen significante covariabele van de farmacokinetiek van rezafungine was.

Ouderen

In een farmacokinetische populatie-analyse, inclusief gegevens uit fase 1-, fase 2- en fase 3-onderzoeken, is aangetoond dat leeftijd geen significante covariabele van de farmacokinetiek van rezafungine was.

Gewicht

In een farmacokinetische populatie-analyse, inclusief gegevens uit fase 1-, fase 2- en fase 3-onderzoeken, is aangetoond dat lichaamsoppervlak een significante covariabele van de farmacokinetiek van rezafungine was. Bij simulatie van blootstelling van klinisch obese patiënten (Quetelet-index [BMI] ≥ 30) is aangetoond dat de blootstelling bij deze proefpersonen lager was, maar de verlaging wordt niet klinisch betekenisvol beschouwd.

Geslacht/ethniciteit

In een farmacokinetische populatie-analyse, inclusief gegevens uit fase 1-, fase 2- en fase 3-onderzoeken, is aangetoond dat geslacht en ethniciteit geen significante covariabelen van de farmacokinetiek van rezafungine waren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Rezafungine veroorzaakte een acute histamineafgifte bij ratten, maar niet bij apen.

Bij in-vitrotesten met bacteriële en zoogdiercellen en bij een micronucleustest bij ratten was rezafungine negatief voor wat betreft genotoxiciteit.

Tijdens onderzoeken naar reproductietoxicologie had rezafungine geen invloed op het paargedrag of de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke ratten na intraveneuze (korte bolus) toediening eenmaal daags gedurende 3 dagen van doses tot 45 mg/kg (6 keer de klinische blootstelling, gebaseerd op de AUC die in een afzonderlijk onderzoek met ratten was vastgesteld). Tijdens het onderzoek naar mannelijke vruchtbaarheid werd bij ≥ 30 mg/kg een verlaagde spermamotiliteit geconstateerd en bij 45 mg/kg vertoonden de meeste mannetjes lichte/matige hypospermie en hadden geen detecteerbaar beweeglijk sperma. Bij rezafungine in doses van ≥ 30 mg/kg was er een verhoogde incidentie van sperma met een afwijkende morfologie, alsmede lichte tot matige degeneratie van de tubuli seminiferi.

In een 3 maanden durend toxicologisch onderzoek bij ratten werd rezafungine eenmaal per 3 dagen intraveneus (korte bolus) toegediend. Mannetjes die 45 mg/kg toegediend hadden gekregen, vertoonden na een periode van 3 maanden minimale tubulaire degeneratie/atrofie in de testes en cellulair puin in de epididymis. De incidentie van deze bevinding nam af tegen het einde van een 4 weken durende omkeerbaarheidsperiode.

Er waren daarentegen geen testiculaire, epididymale of spermatogenese-effecten bij 45 mg/kg (ongeveer 4,7 keer de klinische dosis op basis van AUC-vergelijkingen) bij ratten die gedurende 6 maanden of na een herstelperiode van 6 maanden eenmaal per week intraveneus (korte bolus) werden gedoseerd.

De spermaconcentratie, productiesnelheid, morfologie en motiliteit waren niet aangetast bij volwassen apen die gedurende 11 of 22 weken of na een herstelperiode van 52 weken eenmaal per week maximaal 30 mg/kg rezafungine kregen toegediend (ongeveer 6 keer de klinische dosis op basis van AUC-vergelijkingen).

Na intraveneuze toediening aan drachtige ratten en konijnen werd geen reproductie- of ontwikkelingstoxiciteit waargenomen bij $\geq 3,0$ -voudig de voorspelde humane AUC-plasmaconcentratie bij steady state.

In een onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten die tot 45 mg/kg rezafungine intraveneus toegediend kregen, waren er geen nadelige effecten op de groei van nakomelingen, de rijping of de metingen van de neurogedrags- of voortplantingsfunctie. Rezafungine was meetbaar in lage concentraties in het plasma van de foetussen van gedoseerde dieren (met concentraties in foetaal

plasma 2,0 – 3,6 % van die in maternaal plasma) en werd uitgescheiden in moedermelk (met concentraties in melk 22 – 26 % van die in maternaal plasma).

Reversibele intentietremoren (gedefinieerd als een tremor die toeneemt zodra er aanstalten voor bewegingen worden gemaakt) werden waargenomen in één 3 maanden durend onderzoek met apen met toediening eenmaal per 3 dagen en hadden een hogere incidentie bij ≥ 30 mg/kg. Het niveau zonder waargenomen effect (NOEL) voor intentietremoren wordt in dit onderzoek gezien als 10 mg/kg (ongeveer 2,5 keer de klinische dosis op basis van AUC-vergelijkingen). Intentietremoren werden niet waargenomen in het 6 maanden durend onderzoek met apen waarin dieren eenmaal per week intraveneus tot 30 mg/kg kregen toegediend (ongeveer 5,8 keer de klinische dosis op basis van AUC-vergelijkingen) of in onderzoeken met ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Histidine
Polysorbaat 80
Zoutzuur (voor aanpassing van de pH)
Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

3 jaar.

Stabiliteit van de gereconstitueerde oplossing in de injectieflacon en de verdunde oplossing voor infusie

De chemische en fysische ‘in use’-stabiliteit na reconstitutie met water voor injecties, is aangetoond gedurende 24 uur bij 25°C en 2 tot 8°C.

De chemische en fysische ‘in use’-stabiliteit van de verdunde oplossing voor infusie (onmiddellijk na reconstitutie) is aangetoond gedurende 48 uur bij 25°C en 2 tot 8°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dienen de gereconstitueerde oplossing en de verdunde oplossing voor infusie onmiddellijk te worden gebruikt. Indien deze niet onmiddellijk worden gebruikt, vallen de ‘in use’-bewaarcondities voorafgaand aan het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Gewoonlijk is dit niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8°C vanaf de eerste opening, tenzij de reconstitutie en verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden hebben plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen injectieflacon met chloorbutylrubberen stop en aluminium zegel met plastic flip-off-dop.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

REZZAYO dient te worden toegediend als monotherapie via intraveneuze infusie in natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9 %), natriumchlorideoplossing voor injectie van 4,5 mg/ml (0,45 %) of glucose 5 %.

INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK BIJ VOLWASSEN PATIËNTEN

REZZAYO dient voorafgaand aan toediening te worden gereconstitueerd en verdund.

Vanuit microbiologisch oogpunt dienen de gereconstitueerde oplossing en de verdunde oplossing voor infusie onmiddellijk te worden gebruikt. Indien deze niet onmiddellijk worden gebruikt, vallen de 'in use'-bewaarcondities voorafgaand aan het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Gewoonlijk is dit niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8°C vanaf de eerste opening, tenzij de reconstitutie en verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden hebben plaatsgevonden.

Reconstitueer elke injectieflacon aseptisch met 9,5 ml water voor injecties. De concentratie van de gereconstitueerde injectieflacon wordt dan 20 mg/ml. Gebruik geen steriele natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9 %) om de injectieflacon te reconstitueren. Gebruik alleen water voor injecties.

Om schuimvorming te voorkomen mag u de injectieflacon niet krachtig schudden of mengen. Het witte tot bleekgele poeder zal geheel oplossen. Meng gedurende 5 minuten met een rustig draaiende beweging totdat een heldere, kleurloze tot bleekgele gereconstitueerde oplossing is verkregen. De gereconstitueerde oplossing moet visueel worden gecontroleerd op deeltjes of verkleuring. Indien er onregelmatigheden worden aangetroffen, mag u de injectieflacon niet gebruiken.

De injectieflacon is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Daarom moet ongebruikt gereconstitueerd concentraat onmiddellijk worden weggegooid.

Voor de aanvangsdosis van 400 mg moet de reconstitutiestap worden herhaald voor de extra injectieflacon REZZAYO (zie de doseringstabel).

Het geïnfundeerde totale volume moet 250 ml zijn. Daarom moet het volume van de intraveneuze infuuszak (of -fles) dienovereenkomstig worden aangepast, zoals weergegeven in de doseringstabel. Breng 10 ml van elk van de gereconstitueerde injectieflacons aseptisch over in een intraveneuze infuuszak (of -fles) die natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9 %), natriumchlorideoplossing voor injectie van 4,5 mg/ml (0,45 %) of glucose 5 % bevat. Het totale gereconstitueerde volume dat aan de infuuszak of -fles moet worden toegevoegd, wordt weergegeven in de doseringstabel. Meng de oplossing door de infuuszak (of -fles) voorzichtig om te keren. Vermijd overmatig bewegen.

De oplossing moet worden weggegooid als er na verdunning deeltjes of verkleuring worden waargenomen.

DOSERINGSTABEL – BEREIDING VAN DE OPLOSSING VOOR INFUSIE BIJ VOLWASSENEN

Dosis (mg)	Aantal injectieflacons	Volume dat moet worden verwijderd uit een infuuszak/-fles van 250 ml (ml)	Volume water voor injecties dat aan elke injectieflacon moet worden toegevoegd (ml)	Totaal gereconstitueerd volume dat moet worden toegevoegd aan een infuuszak/-fles (ml)	Totaal infusievolume (ml)	Concentratie van de uiteindelijke infusieoplossing (mg/ml)
400	2	20	9,5	20*	250	1,6
200	1	10	9,5	10	250	0,8

* 10 ml van elk van de twee injectieflacons, in totaal 20 ml.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1775/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Fareva Mirabel
Route de Marsat Riom
Clermont-Ferrand
63963
Frankrijk

OF

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

REZZAYO 200 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
rezafungine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 200 mg rezafungine (als acetaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: mannitol, histidine, polysorbaat 80, zoutzuur, natriumhydroxide.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1775/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

REZZAYO 200 mg poeder voor concentraat
rezafungine
IV gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

REZZAYO, 200 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie rezafungine

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat dit geneesmiddel aan u wordt gegeven want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is REZZAYO en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is REZZAYO en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is REZZAYO?

REZZAYO bevat de werkzame stof rezafungine, een antischimmelmiddel. Rezafungine behoort tot een groep van geneesmiddelen die echinocandinen wordt genoemd.

Waarvoor wordt REZZAYO gebruikt?

Dit geneesmiddel wordt aan volwassenen gegeven voor de behandeling van invasieve candidiasis, een ernstige schimmelinfectie in weefsels of organen die wordt veroorzaakt door een soort schimmel (gist) die *Candida* wordt genoemd.

Hoe werkt REZZAYO?

Dit middel blokkeert de werking van een enzym (een soort eiwit) dat schimmelcellen nodig hebben om een molecuul te maken dat hun celwanden verstevigt. Dit verzwakt de schimmelcellen en zorgt dat de schimmel niet meer groeit. Hierdoor wordt verspreiding van de infectie voorkomen, zodat de natuurlijke verdediging van het lichaam de kans krijgt de infectie te verwijderen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt toegediend.

Effecten op de lever

Uw arts kan beslissen uw leverfunctie nauwkeuriger te controleren als u tijdens uw behandeling leverproblemen krijgt.

Infusiegerelateerde reacties

REZZAYO kan reacties veroorzaken die samengaan met het infuus, waaronder roodheid van de huid (overmatig blozen), warmtegevoel, misselijk voelen (nausea) en een beklemmend gevoel op de borst. Uw arts kan beslissen u tijdens de infusie te controleren op tekenen van een infusiegerelateerde reactie. Uw arts kan beslissen uw infusie (druppelinfuus) te vertragen als er een infusiegerelateerde reactie optreedt.

Overgevoeligheid voor licht

REZZAYO kan uw risico op fototoxiciteit vergroten (een aandoening waarbij de huid of ogen erg gevoelig worden voor zonlicht of andere vormen van licht). Tijdens uw behandeling, en gedurende 7 dagen nadat de laatste dosis van dit geneesmiddel aan u is toegediend, mag u niet buiten in de zon zijn of onder de zonnebank gaan zonder bescherming (zoals zonnebrandcrème).

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast REZZAYO nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

U mag dit geneesmiddel niet gebruiken tenzij uw arts u dat specifiek heeft gezegd. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, geeft uw arts u mogelijk het advies om tijdens uw behandeling met REZZAYO voorbehoedsmiddelen te gebruiken. Het effect van REZZAYO bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven is niet bekend.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat dit geneesmiddel invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

REZZAYO bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Dit middel wordt bereid en aan u toegediend door een arts of zorgverlener.

Aanbevolen dosis

Uw behandeling begint met een 'aanvangsdosis' (een eerste dosis van een geneesmiddel die hoger is dan de onderhoudsdosis) van 400 mg op de eerste dag. Hierna volgt een onderhoudsdosis van 200 mg op dag 8 van uw behandeling en daarna eenmaal per week.

REZZAYO moet eenmaal per week aan u worden toegediend door middel van infusie (druppelinfuus) in uw ader. Dit duurt minstens 1 uur. Uw arts bepaalt hoe lang de infusietijd zal zijn en kan deze tot 3 uur verlengen om infusiegerelateerde reacties te voorkomen.

Uw arts bepaalt hoe lang u de behandeling nodig heeft, op basis van uw reactie op het geneesmiddel en uw lichamelijke gesteldheid.

Uw behandeling zal over het algemeen minimaal 14 dagen na de laatste dag waarop *Candida* in uw bloed is aangetroffen, worden voortgezet.

Als uw symptomen van invasieve candidiasis terugkomen, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts of een andere zorgverlener.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

U mag dit geneesmiddel niet vaker dan eenmaal per week krijgen. Als u denkt dat u te veel REZZAYO toegediend heeft gekregen, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts of een andere zorgverlener.

Als u een dosis van dit middel mist

Aangezien u dit geneesmiddel krijgt toegediend onder nauwlettend medisch toezicht, is het onwaarschijnlijk dat er een dosis wordt overgeslagen. Als u echter een afspraak mist waarop u dit geneesmiddel zou krijgen, neem dan zo spoedig mogelijk contact op met uw arts of een andere zorgverlener om een nieuwe afspraak te maken.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

De arts zal uw ziekte en de reactie van uw lichaam op dit middel controleren om te bepalen wanneer de behandeling met dit geneesmiddel moet worden gestopt. U zou hierna geen bijwerkingen van dit middel mogen ondervinden.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen – vertel het uw arts of een andere zorgverlener onmiddellijk als u een van de volgende bijwerkingen heeft:

- roodheid van de huid, warmtegevoel, misselijk voelen (nausea), beklemmend gevoel op de borst. Dit kunnen tekenen zijn van een infusiegerelateerde reactie (komt vaak voor: bij minder dan 1 op de 10 gebruikers).

Andere bijwerkingen

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- laag kaliumgehalte in het bloed (hypokaliëmie)
- diarree
- koorts (pyrexie)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- verminderd aantal rode bloedcellen (bloedarmoede)
- laag magnesiumgehalte in het bloed (hypomagnesiëmie)
- laag fosfaatgehalte in het bloed (hypofosfatemie)
- lage bloeddruk (hypotensie)
- piepende ademhaling
- overgeven
- misselijk voelen (nausea)
- maagpijn (buikpijn)
- verstopping (obstipatie)
- roodheid van de huid (erytheem)
- huiduitslag (rash)
- verhoogd gehalte aan alkalische fosfatase in het bloed, een enzym (eiwit) dat wordt aangemaakt in de lever, botten, nieren en ingewanden
- verhoogd gehalte aan leverenzymen (waaronder alanineaminotransferase en aspartaataminotransferase)
- verhoogd gehalte aan bilirubine in het bloed, een afbraakproduct van rode bloedcellen

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- hoog fosfaatgehalte in het bloed (hyperfosfatemie)
- laag natriumgehalte in het bloed (hyponatriëmie)
- huid of ogen worden erg gevoelig voor zonlicht of andere vormen van licht (fototoxiciteit)
- beven (tremor)
- hoog gehalte aan eosinofielen in het bloed (een type witte bloedcel)

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- netelroos (urticaria)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket van de injectieflacon na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C.

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Alleen een getrainde zorgverlener die de volledige aanwijzingen heeft gelezen, kan dit geneesmiddel bereiden voor gebruik. Zodra REZZAYO is bereid, moet het normaal gesproken onmiddellijk worden gebruikt. De gereconstitueerde en verdunde infusieoplossing kan echter tot 24 uur in een koelkast worden bewaard.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is rezafungine. Elke injectieflacon bevat 200 mg rezafungine (als acetaat).
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, histidine, polysorbaat 80, zoutzuur, natriumhydroxide (zie rubriek 2, “REZZAYO bevat natrium”).

Hoe ziet REZZAYO eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

REZZAYO is een poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie in een glazen injectieflacon met een rubberen stop en een aluminium zegel met plastic flip-off-dop. Het is een witte tot bleekgele koek of poeder. Elke verpakking bevat 1 injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Fareva Mirabel
Route de Marsat Riom
Clermont-Ferrand
63963
Frankrijk

OF

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

REZZAYO dient te worden toegediend als monotherapie via intraveneuze infusie in natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9 %), natriumchlorideoplossing voor injectie van 4,5 mg/ml (0,45 %) of glucose 5 %.

INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK BIJ VOLWASSEN PATIËNTEN

REZZAYO dient voorafgaand aan toediening te worden gereconstitueerd en verdund.

Vanuit microbiologisch oogpunt dienen de gereconstitueerde oplossing en de verdunde oplossing voor infusie onmiddellijk te worden gebruikt. Indien deze niet onmiddellijk worden gebruikt, vallen de 'in use'-bewaarcondities voorafgaand aan het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Gewoonlijk is dit niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8°C vanaf de eerste opening, tenzij de reconstitutie en verdunding onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden hebben plaatsgevonden.

Reconstitueer elke injectieflacon aseptisch met 9,5 ml water voor injecties. De concentratie van de gereconstitueerde injectieflacon wordt dan 20 mg/ml. Gebruik geen steriele natriumchlorideoplossing

voor injectie van 9 mg/ml (0,9 %) om de injectieflacon te reconstitueren. Gebruik alleen water voor injecties.

Om schuimvorming te voorkomen mag u de injectieflacon niet krachtig schudden of mengen. Het witte tot bleekgele poeder zal geheel oplossen. Meng gedurende 5 minuten met een rustig draaiende beweging totdat een heldere, kleurloze tot bleekgele gereconstitueerde oplossing is verkregen. De gereconstitueerde oplossing moet visueel worden gecontroleerd op deeltjes of verkleuring. Indien er onregelmatigheden worden aangetroffen, mag u de injectieflacon niet gebruiken.

De injectieflacon is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Daarom moet ongebruikt gereconstitueerd concentraat onmiddellijk worden weggegooid.

Voor de aanvangsdosis van 400 mg moet de reconstitutiestap worden herhaald voor de extra injectieflacon REZZAYO (zie de doseringstabel).

Het geïnfundeerde totale volume moet 250 ml zijn. Daarom moet het volume van de intraveneuze infuuszak (of -fles) dienovereenkomstig worden aangepast, zoals weergegeven in de doseringstabel. Breng 10 ml van elk van de gereconstitueerde injectieflacons aseptisch over in een intraveneuze infuuszak (of -fles) die natriumchlorideoplossing voor injectie van 9 mg/ml (0,9 %), natriumchlorideoplossing voor injectie van 4,5 mg/ml (0,45 %) of glucose 5 % bevat. Het totale gereconstitueerde volume dat aan de infuuszak of fles moet worden toegevoegd, wordt weergegeven in de doseringstabel. Meng de oplossing door de infuuszak (of -fles) voorzichtig om te keren. Vermijd overmatig bewegen.

De oplossing moet worden weggegooid als er na verdunning deeltjes of verkleuring worden waargenomen.

DOSERINGSTABEL – BEREIDING VAN DE OPLOSSING VOOR INFUSIE BIJ VOLWASSENEN

Dosis (mg)	Aantal injectieflacons	Volume dat moet worden verwijderd uit een infuuszak/-fles van 250 ml (ml)	Volume water voor injecties dat aan elke injectieflacon moet worden toegevoegd (ml)	Totaal gereconstitueerd volume dat moet worden toegevoegd aan een infuuszak/-fles (ml)	Totaal infusievolume (ml)	Concentratie van de uiteindelijke infusieoplossing (mg/ml)
400	2	20	9,5	20*	250	1,6
200	1	10	9,5	10	250	0,8

* 10 ml van elk van de twee injectieflacons, in totaal 20 ml.