

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

REZZAYO 200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 200 mg rezafunginy (w postaci octanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Biały lub bladożółty krążek sprasowanego proszku lub proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy REZZAYO jest wskazany w leczeniu inwazyjnej kandydozy u dorosłych.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania środków przeciwczybniczych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem REZZAYO powinno być rozpoczęte przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Dawkowanie

Pojedyncza dawka nasycająca wynosząca 400 mg w dniu 1., a następnie 200 mg w dniu 8., kontynuowane co tydzień.

Czas trwania leczenia powinien być uzależniony od klinicznej i mikrobiologicznej odpowiedzi u danego pacjenta. Zasadniczo leczenie przeciwczybnicze powinno być kontynuowane przez co najmniej 14 dni od ostatniego dodatniego wyniku posiewu. W badaniach klinicznych pacjentów leczono rezafunginą przez okres do 28 dni. Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania rezafunginy przez okres przekraczający 4 tygodnie są ograniczone.

W razie pominięcia zaplanowanej dawki (brak podania we wskazanym dniu), pominiętą dawkę należy podać tak szybko, jak to możliwe.

- Jeśli pominięta dawka zostanie podana w ciągu 3 dni od wskazanego dnia, kolejną tygodniową dawkę można przyjąć zgodnie z harmonogramem.
- Jeśli pominięta dawka zostanie podana później niż 3 dni od wskazanego dnia, należy skorygować harmonogram podawania, aby zapewnić odstęp przynajmniej 4 dni przed kolejną dawką.

- Jeśli podawanie wznowiono po przynajmniej 2 tygodniach od pominięcia dawki, dawkowanie należy rozpocząć ponownie od dawki nasycającej 400 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ten produkt leczniczy może być podawany niezależnie od terminów stosowania hemodializy (patrz punkt 5.2).

Inne populacje

Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od masy ciała pacjentów (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego REZZAYO u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.
Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Tylko do podawania dożylnego.

Po rekonstytucji i rozcieńczeniu (patrz punkt 6.6) roztwór należy podawać w powolnej infuzji dożylną przez około 1 godzinę; czas podawania infuzji można wydłużyć do 180 minut, aby radzić sobie z wszelkimi rozwijającymi się objawami reakcji związanych z infuzją (patrz punkt 4.4).

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na inne produkty lecznicze z grupy echinokandyn.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Skuteczność rezafunginy oceniano tylko u ograniczonej liczby pacjentów z neutropenią (patrz punkt 5.1).

Wpływ na wątrobę

W badaniach klinicznych u niektórych pacjentów leczonych rezafunginą obserwowano podwyższone wartości enzymów wątrobowych. U niektórych pacjentów z poważnymi chorobami podstawowymi,

którzy otrzymywali jednocześnie z rezafunginą wiele innych leków, wystąpiły klinicznie istotne zaburzenia czynności wątroby. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego z rezafunginą. Pacjentów, u których wystąpi podwyższona aktywność enzymów wątrobowych w trakcie leczenia rezafunginą, należy monitorować i ponownie ocenić stosunek ryzyka do korzyści wynikające z kontynuowania leczenia rezafunginą.

Reakcje związane z infuzją

Podczas stosowania rezafunginy występowały przemijające reakcje związane z infuzją objawiające się zaczerwienieniem, uczuciem ciepła, nudnościami i uciskiem w klatce piersiowej.

W badaniach klinicznych reakcje związane z infuzją ustępowały w ciągu kilku minut, niekiedy bez przerywania czy wstrzymywania infuzji. Pacjenci powinni być monitorowani podczas infuzji. Jeśli przerwano infuzję z powodu wystąpienia reakcji niepożądaney, po ustąpieniu objawów można rozważyć wznowienie infuzji z mniejszą prędkością.

Fototoksyczność

Rezafungina może zwiększać ryzyko fototoksyczności. Należy zalecić pacjentom unikanie narażenia na słońce i na inne źródła promieniowania UV bez odpowiedniej ochrony podczas leczenia i przez 7 dni po podaniu ostatniej dawki rezafunginy.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W warunkach klinicznych oceniano potencjał interakcji międzylekowych pomiędzy rezafunginą a licznymi wzorcowymi substratami enzymów cytochromu P450 i (lub) białek transportowych. Uważa się, że bardzo mało prawdopodobna jest potrzeba modyfikacji dawki produktów leczniczych będących substratami enzymów CYP2C8, CYP3A4, CYP1A2 i CYP2B6 oraz białek transportowych P-gp, BCRP, OATP, OCT1, OCT2, MATE1 i MATE2 w razie podawania jednocześnie z rezafunginą.

Oceniano także, w warunkach klinicznych, potencjał interakcji międzylekowych pomiędzy rezafunginą a wieloma innymi jednocześnie podawanymi produktami leczniczymi. Uważa się, że bardzo mało prawdopodobna jest potrzeba modyfikacji dawki takrolimusu, cyklosporyny, ibrutynibu, mykofenolanu mofetylu lub wenetoklaksu w razie podawania jednocześnie z rezafunginą.

Rezafungina w warunkach *in vitro* jest metabolicznie stabilna i nie stwierdzono, aby była substratem białek transportowych BCRP, P-gp, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT1N ani OCTN2. W związku z tym uważa się, że bardzo mało prawdopodobna jest potrzeba modyfikacji dawki rezafunginy w razie podawania jednocześnie z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania rezafunginy u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na reprodukcję ani rozwój płodu (patrz punkt 5.3). W badaniach na zwierzętach wykazano, że rezafungina przenika przez barierę łożyskową. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Nie zaleca się stosowania rezafunginy u kobiet w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji, chyba że korzyści z leczenia przeważają nad możliwym zagrożeniem dla płodu.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących stosowania rezafunginy u kobiet karmiących piersią. Nie wiadomo, czy rezafungina lub jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Obserwowano przenikanie rezafunginy do mleka u szczurów (patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać/wstrzymać się od podawania rezafunginy, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu rezafunginy na płodność u ludzi. Rezafungina nie miała wpływu na płodność samic szczura ani na zdolności rozrodcze samców szczura, pomimo odwracalnego wpływu na jądra u samców szczura (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy REZZAYO nie wpływa lub ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Biorąc pod uwagę doświadczenie z badań klinicznych, działania niepożądane najczęściej zgłaszane w przypadku stosowania rezafunginy obejmowały hipokaliemię, gorączkę i biegunkę (działania niepożądane występujące bardzo często).

Przy stosowaniu rezafunginy występowały przemijające reakcje związane z infuzją objawiające się zaczerwienieniem, uczuciem ciepła, nudnościami i uciskiem w klatce piersiowej (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Poniższa tabela obejmuje działania niepożądane zgłoszone u 151 pacjentów otrzymujących rezafunginę w dawce 400/200 mg, wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i opisane preferowanymi terminami MedDRA; częstość występowania określono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Tabela działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia	Hipomagnezemia, hipofosfatemia	Hiperfosfatemia, hiponatremia	
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Świszczący oddech		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbędnie często ≥ 1/1000 do < 1/100	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Wymioty, nudności, ból w jamie brzusznej, zaparcia		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Rumień, wysypka	Fototoksyczność	Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Drżenie mięśni	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka			
Badania diagnostyczne		Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	Zwiększona liczba eozynofili	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Reakcje związane z infuzją		

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania zaleca się leczenie podtrzymujące i objawowe w celu podtrzymania homeostazy i czynności życiowych.

W badaniu klinicznym fazy I podawano dawki pojedyncze wynoszące 600 mg i 1400 mg bez zgłoszonych przypadków toksyczności ograniczającej dawkę. W badaniu klinicznym fazy II podawano rezafunginę w dawce 400 mg raz na tydzień przez okres do 4 tygodni bez zgłoszonych przypadków toksyczności ograniczającej dawkę.

Rezafungina wiąże się w wysokim stopniu z białkami i nie oczekuje się, aby możliwe było jej usunięcie drogą dializy (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnoustrojowego, inne leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnoustrojowego, kod ATC: J02AX08

Mechanizm działania

Rezafungina selektywnie hamuje syntazę 1,3- β -D-glukanu. Powoduje to zahamowanie wytwarzania 1,3- β -D-glukanu, niezbędnego składnika ściany komórkowej grzybów, który nie występuje w komórkach ssaków. Zahamowanie syntezy 1,3- β -D-glukanu powoduje szybkie i zależne od stężenia działanie grzybobójcze wobec gatunków *Candida* (*Candida* spp.).

Aktywność *in vitro*

Wartości MIC₉₀ dla rezafunginy (uzyskane przy użyciu zmodyfikowanej metodologii EUCAST) wynoszą zasadniczo $\leq 0,016$ mg/l w zakresie gatunków *Candida* innych niż *parapsilosis* (MIC₉₀ dla *Candida parapsilosis* wynosi ≈ 2 mg/l).

W przypadku badania względem zbioru klinicznych izolatów *Candida* spp. wzbogaczonych o szczepy odporne na echinokandyny i (lub) azole aktywność rezafunginy była podobna do aktywności anidulafunginy.

Oporność

Zmniejszona wrażliwość na echinokandyny, w tym na rezafunginę, wynika z mutacji w genach *FKS* kodujących podjednostkę katalityczną syntazy glukanu (*FKS1* u większości gatunków *Candida* spp.; *FKS1* i *FKS2* u *C. glabrata*).

Kryteria interpretacji testów wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla testów wrażliwości zostały ustanowione przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST, ang. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) dla rezafunginy i znajdują się tutaj: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Do badania wrażliwości gatunków *Candida* na rezafunginę, jak również w celu uzyskania odpowiednich interpretacyjnych wartości granicznych, zastosowano zmodyfikowaną technikę opartą o standardową metodologię określoną przez EUCAST.

Skuteczność kliniczna

Kandydemia i inwazyjna kandydoza u dorosłych pacjentów

Skuteczność rezafunginy w leczeniu pacjentów z kandydemią i (lub) inwazyjną kandydozą (C/IC) oceniano w pojedynczym badaniu fazy III.

Było to wieloośrodkowe, randomizowane, prospektywne badanie III fazy prowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z septycznym zapaleniem endoprotezy stawu, zapaleniem kości i szpiku, zapaleniem wsierdza lub mięśnia sercowego, zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, zapaleniem wnętrza gałki ocznej, zapaleniem naczyń i siatkówki lub jakimkolwiek zakażeniem ośrodkowego układu nerwowego, przewlekłą rozsianą

kandydozą lub kandydozą dróg moczowych spowodowaną niedrożnością lub zabiegiem chirurgicznym. Uczestnicy zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej 400 mg rezafunginy jako dawki nasycającej w Dniu 1., następnie 200 mg w Dniu 8., a następnie raz na tydzień przez łącznie 2 do 4 tygodni lub do grupy, która otrzymała pojedynczą dożylną dawkę nasycającą kaspofunginy wynoszącą 70 mg w Dniu 1., a następnie 50 mg kaspofunginy podawanej dożylnie raz na dobę przez łączny okres leczenia od 14 do 28 dni.

W grupie leczenia rezafunginą i kaspofunginą, odpowiednio, 70,0 % oraz 68,7 % pacjentów miało końcowe rozpoznanie jedynie kandydemii. Większość z nich, tj. odpowiednio 84,0 % i 81,8 % uczestników otrzymujących rezafunginę i kaspofunginę, uzyskała wynik < 20 w zmodyfikowanej skali APACHE II. W grupie leczenia rezafunginą i kaspofunginą, odpowiednio 88,0 % oraz 93,9 % pacjentów miało wyjściową bezwzględną liczbę neutrofilów (ANC) $\geq 500/\text{mm}^3$.

Głównym kryterium oceny skuteczności była ogólna odpowiedź [potwierdzona przez komisję weryfikacji danych (DRC)] w Dniu 14. Ogólna odpowiedź została określona na podstawie odpowiedzi klinicznej, odpowiedzi mykologicznej i odpowiedzi radiologicznej (u kwalifikujących się uczestników z IC). Wynik *non-inferiority* miał być stwierdzony, jeśli dolna granica 95 % przedziału ufności (CI) dla różnicy wskaźników wyleczenia w Dniu 14. (rezafungina-kaspofungina) wynosiła > -20 %. Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały zgon z dowolnej przyczyny (ACM, ang. *all-cause mortality*) do Dnia 30. oraz globalną odpowiedź do Dnia 5. Wyniki dotyczące tych punktów końcowych przedstawiono w tabeli 2; wyniki pochodzą z analizy dotyczącej populacji mITT, zdefiniowanej jako wszyscy uczestnicy z udokumentowanym zakażeniem *Candida* w oparciu o wykonaną przez laboratorium centralne ocenę posiewu krwi lub posiewu z typowo jałowego miejsca uzyskane w ciągu 4 dni (96 godzin) przed randomizacją, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego produktu leczniczego.

Tabela 2. Podsumowanie wyników z fazy III badania ReSTORE (analiza populacji mITT)

	Rezafungina (R) (N = 93) n (%)	Kaspofungina (C) (N = 94) n (%)	Różnica (R-C) (95 % CI) [1]
Ogólna odpowiedź (wyleczenie) [1]			
Dzień 5.	52 (55,9)	49 (52,1)	3,8 (-10,5; 17,9)
Dzień 14	55 (59,1)	57 (60,6)	-1,1 (-14,9; 12,7)
ACM (zgon) do Dnia 30 [2, 3]	20 (23,7)	20 (21,3)	2,4 (-9,7; 14,4)
[1] Dwustronne 95 % przedziały ufności (ang. <i>confidence intervals</i>, CI) dla zaobserwowanych różnic we wskaźnikach wyleczenia (rezafungina minus kaspofungina) wyliczono z korektą względem dwóch warstw randomizacji [rozpoznanie (tylko kandydemia; inwazyjna kandydoza) oraz ocena w skali APACHE II (ocena APACHE II ≥ 20 LUB ANC < 500 komórek/mm^3; ocena APACHE II < 20 ORAZ ANC ≥ 500 komórek/mm^3)] przy użyciu metodologii Miettinen i Nurminen. Wagi Cochran-Mantel-Haenszela zostały użyte jako wagi do warstw randomizacji. [2] Dwustronne 95 % przedziały ufności (CI) dla zaobserwowanych różnic we wskaźnikach zgonów (grupa rezafunginy minus grupa kaspofunginy) wyliczono przy użyciu nieskorygowanej metodologii Miettinen i Nurminen. [3] Uczestnicy, którzy zmarli do Dnia 30. łącznie lub o nieznanym statusie przeżycia.			

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków (EMA) wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego REZZAYO w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu inwazyjnej kandydozy (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ogólna charakterystyka farmakokinetyki

Farmakokinetyka rezafunginy została scharakteryzowana u zdrowych ochotników, w szczególnych grupach pacjentów oraz u pacjentów. Rezafungina ma długi okres półtrwania, umożliwiając podawanie raz na tydzień. Stan stacjonarny jest osiąganym po podaniu pierwszej dawki nasycającej (dwukrotność cotygodniowej dawki podtrzymującej).

Dystrybucja

Rezafungina ulega szybkiej dystrybucji, z objętością dystrybucji równą w przybliżeniu zawartości wody w organizmie (~ 40 l). Rezafungina u ludzi wiąże się z białkami w dużym stopniu (> 97 %).

Metabolizm

W warunkach *in vitro* rezafungina jest stabilna u różnych gatunków zwierząt po inkubacji z mikrosomami wątrobowymi i jelitowymi oraz z hepatocytami.

W badaniu klinicznym obejmującym podanie jednej dawki, zdrowym ochotnikom podawano znakowaną radioaktywnie (^{14}C) rezafunginę (około 400 mg/200 μCi radioaktywności). Główną krążącą cząstką była macierzysta rezafungina; AUC rezafunginy w osoczu stanowiło ok. 77 % całkowitego AUC węgla radioaktywnego, przy czym poszczególne metabolity odpowiadały za mniej niż 10 % każdy.

Eliminacja

Po podaniu pojedynczych dawek rezafunginy (infuzja dożylna przez 1 godzinę; 50, 100, 200 i 400 mg) całkowity klirens rezafunginy był mały (około 0,2 l/h) dla wszystkich poziomów dawki, z końcowym okresem półtrwania wynoszącym 127 do 146 godzin. Odsetek dawki wydany z moczem w postaci niezmienionej rezafunginy był mniejszy niż 1 % dla wszystkich poziomów dawki, co wskazuje na mały udział klirensu nerkowego na eliminację rezafunginy.

W badaniu klinicznym obejmującym podanie jednej dawki, zdrowym ochotnikom podawano znakowaną radioaktywnie (^{14}C) rezafunginę (około 400 mg/200 μCi radioaktywności). Szacowany średni całkowity odzysk radioaktywności wynosił 88,3 % w dniu 60., w oparciu o interpolowane dane (z ponownych wizyt w ośrodku badawczym w dniu 29. i dniu 60). Około 74 % radioaktywnej dawki odzyskano z kału (głównie w postaci niezmienionej rezafunginy), a 26 % z moczu (głównie w postaci metabolitów), co wskazujące, że główną drogą eliminacji rezafunginy w postaci niezmienionej jest wydalanie z kałem.

Liniowość

Po infuzji dożylnej pojedynczej dawki farmakokinetyka rezafunginy jest liniowa w zakresie dawek od 50 do 1400 mg. Czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego w osoczu (T_{max}) zaobserwowano na koniec infuzji, zgodnie z oczekiwaniami, dla wszystkich dawek, a wartość AUC wzrastała w sposób proporcjonalny do dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetykę rezafunginy oceniano u uczestników z umiarkowanymi (klasa B Childa-Pugha, n=8) i ciężkimi (klasa C Childa-Pugha, n=8) zaburzeniami czynności wątroby. Średnia ekspozycja na rezafunginę była zmniejszona o około 30 % u uczestników z umiarkowanymi oraz ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z dobranymi odpowiednio uczestnikami z prawidłową czynnością wątroby. Farmakokinetyka rezafunginy była podobna u uczestników z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, a ekspozycja na rezafunginę nie zmieniła się wraz z

rosnącym stopniem upośledzenia czynności wątroby. Zaburzenia czynności wątroby nie mają znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę rezafunginy.

Zaburzenia czynności nerek

Populacyjna analiza PK, obejmująca dane z badań fazy I, fazy II i fazy III wykazała, że klirens kreatyniny nie jest istotną współzmienną PK rezafunginy.

Osoby w podeszłym wieku

Populacyjna analiza PK, obejmująca dane z badań fazy I, fazy II i fazy III wykazała, że wiek nie jest istotną współzmienną PK rezafunginy.

Masa ciała

Populacyjna analiza PK, obejmująca dane z badań fazy I, fazy II i fazy III wykazała, że pole powierzchni ciała było istotną współzmienną PK rezafunginy. Symulacja ekspozycji u klinicznie otyłych pacjentów (wskaźnik masy ciała, BMI ≥ 30) wykazała, że ekspozycja była u nich zmniejszona, ale zmniejszenie to nie zostało uznane za istotne klinicznie.

Płeć / pochodzenie etniczne

Populacyjna analiza PK, obejmująca dane z badań fazy I, fazy II i fazy III wykazała, że płeć i pochodzenie etniczne nie były istotnymi współzmiennymi PK rezafunginy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rezafungina wywołuje ostrą odpowiedź z uwolnieniem histaminy u szczurów, ale nie u małp.

Rezafungina dała ujemne wyniki w badaniach genotoksyczności *in vitro* przeprowadzonych na komórkach bakterii i ssaków oraz w teście mikrojądrowym u szczurów.

W trakcie badań szkodliwego wpływu na rozrodczość, rezafungina nie wpływała na rozrodczość ani płodność u samców i samic szczura po dożylnym podaniu (krótki wlew) raz na 3 dni w dawkach do maksymalnie 45 mg/kg mc. (6-krotność klinicznej ekspozycji, na podstawie AUC określonego w oddzielnym badaniu na szczurach). Podczas badania płodności u samców, zaobserwowano zmniejszoną ruchliwość plemników po dawce ≥ 30 mg/kg mc., a większość samców wykazywała łagodną/umiarkowaną hipospermię po dawce 45 mg/kg mc. i nie wykrywano u nich ruchliwości plemników. Przy podawaniu rezafunginy w dawce ≥ 30 mg/kg mc. stwierdzono zwiększoną częstość występowania plemników o nieprawidłowej morfologii, jak również łagodne lub umiarkowane zwyrodnienie kanalików nasiennych.

W trwającym 3 miesiące badaniu toksyczności u szczurów, rezafunginę podawano dożylnie (krótki wlew) raz na 3 dni. U samców otrzymujących dawkę 45 mg/kg mc. pod koniec trzymiesięcznego okresu badania zaobserwowano minimalne zwyrodnienie /zanik kanalików w jądrach oraz pozostałości komórek w najądrzach. Częstość występowania tego zjawiska zmniejszyła się do końca 4-tygodniowego okresu powrotu do stanu wyjściowego.

Natomiast nie stwierdzono u szczurów wpływu na jądra, najądrza ani na spermatogenezę dla dawki wynoszącej 45 mg/kg mc. (około 4,7-krotność dawki klinicznej na podstawie porównań AUC), podawanej dożylnie (krótki wlew) raz na tydzień przez 6 miesięcy lub po 6-miesięcznym okresie rekonwalescencji.

Stężenie, tempo produkcji, morfologia oraz ruchliwość plemników nie zmieniały się u dorosłych małp, otrzymujących dawkę rezafunginy wynoszącą maksymalnie 30 mg/kg mc. raz na tydzień (około 6-krotność dawki klinicznej na podstawie porównań AUC) przez 11 lub 22 tygodnie lub po 52-tygodniowym okresie rekonwalescencji.

Nie zaobserwowano szkodliwego wpływu na rozród i rozwój potomstwa po dożylnym podawaniu rezafunginy ciężarnym samicom szczurów i królików dawki $\geq 3,0$ -krotności oczekiwanej ekspozycji w osoczu (wartości AUC) w stanie stacjonarnym u ludzi.

W badaniu rozwoju przed i po porodzie u szczurów, w którym podawano rezafunginę dożylnie w dawkach do 45 mg/kg mc. nie stwierdzono niepożądanego wpływu na wzrost, dojrzewanie, parametry neurobehawioralne czy rozrodczość potomstwa. Rezafunginę można było oznaczyć w małych stężeniach w osoczu płodów samic, którym podawano produkt leczniczy (ze stężeniami w osoczu płodowym wynoszącymi 2,0-3,6 % wartości stwierdzanych w osoczu matek) i przenikała ona do mleka matek (ze stężeniami w mleku wynoszącym 22-26 % stężenia w osoczu matek).

Odwracalne drżenia zamiarowe (definiowane jako drżenie, które jest bardziej wyraźne po rozpoczęciu ruchu) obserwowano w jednym badaniu u małp, trwającym 3 miesiące, w którym rezafunginę podawano raz na trzy dni; występowało częściej po dawce ≥ 30 mg/kg mc. W tym badaniu w przypadku drżenia zamiarowego za najwyższy poziom dawki, po której nie obserwuje się działania (ang. *no observed effect level*, NOEL) uznaje się 10 mg/kg mc. (około 2,5-krotność dawki klinicznej na podstawie porównań AUC). Drżeń zamiarowych nie obserwowano w innym badaniu u małp trwającym 6 miesięcy, w którym rezafunginę podawano zwierzętom dożylnie raz na tydzień w dawkach do 30 mg/kg mc. (około 5,8-krotność dawki klinicznej na podstawie porównań AUC) ani w żadnych badaniach na szczurach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Histydyna
Polisorbat 80
Kwas chlorowodorowy (do dostosowania pH)
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata.

Stabilność roztworu po rekonstytucji w fiolce oraz rozcieńczonego roztworu do infuzji

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną roztworu, po rekonstytucji wodą do wstrzykiwań, przez okres do 24 godzin w temperaturze 25 °C i w temperaturze od 2 do 8 °C.

Wykazano stabilność rozcieńczonego roztworu do infuzji (bezpośrednio po rekonstytucji) przez 48 godzin w temperaturze 25 °C i w temperaturze od 2 do 8 °C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór po rekonstytucji i rozcieńczony roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty bezpośrednio po przygotowaniu, odpowiedzialność za jego warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik; okres przechowywania nie powinien zasadniczo przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2 do 8 °C od pierwszego otwarcia fiolki, chyba że rekonstytucja i rozcieńczenie odbywają się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.

Fiolkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Szklana fiolka z korkiem z gumy chlorobutyłowej i aluminiowym kapslem z plastikowym wieczkiem typu flip-off.

Wielkość opakowania: 1 fiolka.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy REZZAYO powinien być podawany jako pojedynczy lek w infuzji dożylniej, po rozcieńczeniu w 0,9 % (9 mg/ml) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań, 0,45 % (4,5 mg/ml) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5 % roztworze glukozy.

INSTRUKCJA STOSOWANIA U DOROSŁYCH PACJENTÓW

Produkt leczniczy REZZAYO przed podaniem musi być poddany rekonstytucji i rozcieńczony.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór po rekonstytucji i rozcieńczony roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty bezpośrednio po przygotowaniu, odpowiedzialność za jego warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik; okres przechowywania nie powinien zasadniczo przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2 do 8 °C od pierwszego otwarcia fiolki, chyba że rekonstytucja i rozcieńczenie odbywają się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Zachowując zasady aseptyki rekonstruować każdą fiolkę, używając 9,5 ml wody do wstrzykiwań. Stężenie w fiołce po rekonstytucji wyniesie 20 mg/ml. Do rekonstytucji zawartości fiolki nie używać sterylnej 0,9 % (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, używać tylko wody do wstrzykiwań.

Nie wstrząsać ani nie mieszać energicznie, aby ograniczyć tworzenie się piany. Proszek w kolorze białym do bladożółtego rozpuści się całkowicie. Mieszać zawartość, wirując delikatnie fiolką przez maksymalnie 5 minut, aż zrekonstruowany roztwór będzie przezroczysty, bezbarwny do bladożółtego. Roztwór po rekonstytucji należy obejrzeć pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. W razie stwierdzenia nieprawidłowości nie należy używać danej fiolki.

Fiolka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku. W związku z tym niewykorzystany zrekonstruowany roztwór należy natychmiast usunąć.

W celu podania dawki nasycającej 400 mg należy powtórzyć etap rekonstytucji dla kolejnej fiolki produktu leczniczego REZZAYO (patrz tabela dawkowania).

Całkowita objętość infuzji powinna wynosić 250 ml, dlatego należy odpowiednio dostosować objętość worka (lub butelki) do infuzji dożylniej, zgodnie z tabelą dawkowania. Zachowując zasady aseptyki przenieść 10 ml zrekonstruowanego roztworu z każdej fiolki do worka (lub butelki) do infuzji zawierającego albo 0,9 % (9 mg/ml) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań, albo 0,45 % (4,5 mg/ml) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5 % roztwór glukozy. Łączna objętość zrekonstruowanego roztworu, jaką należy dodać do worka lub butelki do infuzji podano w tabeli dawkowania. Wymieszać roztwór, odwracając delikatnie worek (lub butelkę) do infuzji. Unikać energicznego mieszania.

Jeśli po rozcieńczeniu roztwór zawiera cząstki stałe lub zmienił barwę, należy go usunąć.

TABELA DAWKOWANIA – PRZYGOTOWANIE ROZTWORU DO INFUZJI U DOROSŁYCH

Dawka (mg)	Liczba fiolek	Objętość, jaką należy usunąć z worka/butelki do infuzji o pojemności 250 ml (ml)	Objętość wody do wstrzykiwań, jaką należy dodać do każdej fiołki	Całkowita objętość rekonstruowanego roztworu, jaką należy dodać do worka/butelki do infuzji (ml)	Całkowita objętość infuzji (ml)	Końcowe stężenie roztworu do infuzji (mg/ml)
400	2	20	9,5	20*	250	1,6
200	1	10	9,5	10	250	0,8

* 10 ml z każdej fiołki, łącznie 20 ml.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1775/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Fareva Mirabel
Route de Marsat Riom
Clermont-Ferrand
63963
Francja

LUB

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

REZZAYO 200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
rezafungina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 200 mg rezafunginy (w postaci octanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera także, mannitol, histydynę, polisorbat 80, kwas chlorowodorowy, sodu wodorotlenek.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.

Fiolkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1775/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

REZZAYO 200 mg proszek do sporządzania koncentratu
rezafungina
Podanie i.v.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

REZZAYO 200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji rezafungina

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, pielęgniarce lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek REZZAYO i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku REZZAYO
3. Jak podawany jest lek REZZAYO
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek REZZAYO
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek REZZAYO i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek REZZAYO

Lek REZZAYO zawiera substancję czynną rezafunginę, która jest środkiem przeciwgrzybiczym. Rezafungina należy do grupy leków zwanych echinokandynami.

W jakim celu stosuje się lek REZZAYO

Lek ten stosowany jest u dorosłych w leczeniu inwazyjnej kandydozy, ciężkiego zakażenia grzybiczego tkanek i narządów, wywołanego przez drożdżaki z rodzaju *Candida*.

Jak działa lek REZZAYO

Lek ten blokuje działanie enzymu (rodzaju białka), niezbędnego dla komórek grzyba do wytworzenia cząsteczki wzmacniającej ich ściany komórkowe. To sprawia, że komórki grzybów stają się słabe i hamuje dalszy ich wzrost. Powstrzymuje to rozprzestrzenianie się zakażenia i daje naturalnym mechanizmom obronnym organizmu szansę na opanowanie infekcji.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku REZZAYO

Kiedy nie wolno podawać leku REZZAYO

- jeśli pacjent ma uczulenie na rezafunginę, inne echinokandyny (takie jak kaspofungina czy anidulafungina) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem podawania leku REZZAYO należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Wpływ na wątrobę

Lekarz może zdecydować o dokładniejszej obserwacji czynności wątroby, jeśli w trakcie leczenia u pacjenta wystąpią problemy z wątrobą.

Reakcje związane z infuzją

Lek REZZAYO może powodować reakcje związane z infuzją, które mogą obejmować zaczerwienienie skóry (uderzenia gorąca), wrażenie ciepła, nudności (mdłości) oraz ucisk w klatce piersiowej. Lekarz może zdecydować o obserwacji pacjenta podczas infuzji pod kątem objawów reakcji związanej z infuzją. W razie ich wystąpienia, lekarz może zdecydować o zmniejszeniu szybkości podawania infuzji (kroplówki).

Nadwrażliwość na światło

Lek REZZAYO może zwiększać ryzyko wystąpienia fototoksyczności (stanu, w którym skóra lub oczy stają się bardzo wrażliwe na światło słoneczne lub inne formy światła). W trakcie leczenia i przez 7 dni po podaniu ostatniej dawki tego leku pacjent powinien unikać narażenia na światło słoneczne i korzystania z solarium bez stosowania ochrony, takiej jak kremy z filtrem UV.

Lek REZZAYO a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Pacjentka nie powinna stosować tego leku, chyba że lekarz wyraźnie to zaleci. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią lub przypuszcza, że może być w ciąży, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym, lekarz może zalecić jej stosowanie antykoncepcji w trakcie terapii lekiem REZZAYO.

Działanie leku REZZAYO u kobiet w ciąży lub karmiących piersią jest nieznane.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby ten lek miał wpływ na prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Lek REZZAYO zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak podawany jest lek REZZAYO

Lek ten będzie przygotowywany i podawany pacjentowi przez lekarza lub innego członka personelu medycznego.

Zalecana dawka

Leczenie zaczyna się od podania w pierwszym dniu terapii dawki nasycającej (dawki początkowej leku większej niż dawka podtrzymująca) wynoszącej 400 mg. Następnie, w 8. dniu leczenia, podana zostanie dawka podtrzymująca wynosząca 200 mg, a potem kontynuowana co tydzień.

Lek REZZAYO należy podawać raz w tygodniu w postaci infuzji (kroplówki) do żyły. Będzie to trwać co najmniej 1 godzinę. Lekarz określi, jak długo potrwa infuzja i może wydłużyć czas jej podawania do 3 godzin, aby uniknąć reakcji związanych z infuzją.

Lekarz określi czas trwania leczenia na podstawie reakcji na leczenie tym lekiem i stanu pacjenta.

Na ogół, leczenie będzie kontynuowane przez co najmniej 14 dni od ostatniego dnia, w którym wykryto *Candida* we krwi pacjenta.

Jeśli u pacjenta powrócą objawy inwazyjnej kandydozy, należy natychmiast poinformować o tym lekarza lub innego pracownika ochrony zdrowia.

Podanie większej niż zalecana dawki leku REZZAYO

Pacjent nie powinien otrzymywać tego leku częściej niż raz na tydzień. Jeżeli pacjent obawia się, że mógł otrzymać zbyt dużą dawkę leku REZZAYO, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub innemu pracownikowi ochrony zdrowia.

Pominięcie dawki leku REZZAYO

Ponieważ lek ten jest podawany pod ścisłym nadzorem lekarza, jest mało prawdopodobne, aby doszło do pominięcia dawki. Jeśli jednak pacjent nie pojawi się na infuzję w wyznaczonym dniu, powinien jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub innym pracownikiem ochrony zdrowia, aby zaplanować nową wizytę.

Przerwanie stosowania leku REZZAYO

Lekarz będzie monitorować odpowiedź na leczenie oraz stan pacjenta, aby stwierdzić, kiedy zakończyć leczenie tym lekiem. Nie powinno to spowodować żadnych działań niepożądanych.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Poważne działania niepożądane – jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów, należy natychmiast poinformować o tym lekarza lub innego członka fachowego personelu medycznego:

- zaczerwienienie skóry, uczucie ciepła, nudności (mdłości) i ucisk w klatce piersiowej – mogą to być objawy reakcji związanej z infuzją (często – może występować u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów).

Inne działania niepożądane

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- niskie stężenie potasu we krwi (hipokaliemia)
- biegunka
- gorączka

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- zmniejszona liczba krwinek czerwonych we krwi (anemia)
- niskie stężenie magnezu we krwi (hipomagnezemia)
- niskie stężenie fosforanów we krwi (hipofosfatemia)
- niskie ciśnienie krwi (niedociśnienie)
- świszczący oddech
- wymioty
- nudności (mdłości)
- ból brzucha
- zaparcia
- zaczerwienienie skóry (rumień)
- wysypka
- zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, enzymu (białka) produkowanego w wątrobie, kościach, nerkach oraz jelitach
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (w tym aktywności aminotransferazy alaninowej oraz aminotransferazy asparaginianowej)
- zwiększenie stężenia bilirubiny, produktu rozpadu czerwonych krwinek, we krwi

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów)

- wysokie stężenie fosforanów we krwi (hiperfosfatemia)
- niskie stężenie sodu we krwi (hiponatremia)
- bardzo duża wrażliwość skóry lub oczu na światło słoneczne lub inne formy światła (fototoksyczność)
- drżenie (drżenie mięśni)
- zwiększona liczba eozynofili (jeden z rodzajów krwinek białych) we krwi

Nieznana (nie można określić częstości występowania)

- pokrzywka

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub innemu członkowi profesjonalnego personelu opieki zdrowotnej. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek REZZAYO

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiolki po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.

Fiolkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Lek ten może być przygotowany do stosowania tylko przez przeszkolonego członka personelu medycznego, który zapoznał się dokładnie z instrukcją przygotowania. Zwykle po przygotowaniu lek REZZAYO powinien być natychmiast podany. Jednakże przygotowany i rozcieńczony roztwór do infuzji można przechowywać w lodówce przez okres do 24 godzin.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek REZZAYO

- Substancją czynną leku jest rezafungina. Każda fiolka zawiera 200 mg rezafunginy (w postaci octanu).
- Pozostałe składniki to mannitol, histydyna, polisorbata 80, kwas chlorowodorowy i sodu wodorotlenek (patrz punkt 2 „Lek REZZAYO zawiera sól”).

Jak wygląda lek REZZAYO i co zawiera opakowanie

Lek REZZAYO to proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji w szklanej fiolce z gumowym korkiem oraz aluminiową plombą z plastikową zatyczką. Jest to biały lub białozółty krążek sprasowanego proszku lub proszek.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Fareva Mirabel
Route de Marsat Riom
Clermont-Ferrand
63963
Francja

LUB

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Produkt leczniczy REZZAYO powinien być podawany jako pojedynczy lek w infuzji dożylniej, po rozcieńczeniu w 0,9 % (9 mg/ml) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań, 0,45 % (4,5 mg/ml) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5 % roztworze glukozy.

INSTRUKCJA STOSOWANIA U DOROSŁYCH PACJENTÓW

Produkt leczniczy REZZAYO przed podaniem musi być poddany rekonstytucji i rozcieńczony.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór po rekonstytucji i rozcieńczony roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty bezpośrednio po przygotowaniu, odpowiedzialność za jego warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik; okres przechowywania nie powinien zasadniczo przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2 do 8 °C od pierwszego otwarcia fiolki, chyba że rekonstytucja i rozcieńczenie odbywają się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Zachowując zasady aseptyki rekonstruować każdą fiolkę, używając 9,5 ml wody do wstrzykiwań. Stężenie w fiolce po rekonstrukcji wyniesie 20 mg/ml. Nie używać do rekonstrukcji zawartości fiolki sterylnego 0,9 % (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, używać tylko wody do wstrzykiwań.

Nie wstrząsać ani nie mieszać energicznie, aby ograniczyć tworzenie się piany. Proszek w kolorze białym do bladożółtego rozpuści się całkowicie. Mieszać zawartość, wirując delikatnie fiolką przez maksymalnie 5 minut, aż zrekonstruowany roztwór będzie przezroczysty, bezbarwny do bladożółtego. Roztwór po rekonstrukcji należy obejrzeć pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. W razie stwierdzenia nieprawidłowości, nie należy używać danej fiolki.

Fiolka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku. W związku z tym niewykorzystany zrekonstruowany roztwór należy natychmiast usunąć.

W celu podania dawki nasycającej 400 mg należy powtórzyć etap rekonstrukcji dla kolejnej fiolki produktu leczniczego REZZAYO (patrz tabela dawkowania).

Całkowita objętość infuzji powinna wynosić 250 ml, dlatego należy odpowiednio dostosować objętość worka (lub butelki) do infuzji dożylną, zgodnie z tabelą dawkowania. Zachowując zasady aseptyki przenieść 10 ml rekonstruowanego roztworu z każdej fiolki do worka (lub butelki) do infuzji zawierającego albo 0,9 % (9 mg/ml) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań, albo 0,45 % (4,5 mg/ml) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5 % roztwór glukozy. Łączna objętość rekonstruowanego roztworu, jaką należy dodać do worka lub butelki do infuzji podano w tabeli dawkowania. Wymieszać roztwór, odwracając delikatnie worek (lub butelkę) do infuzji. Unikać energicznego mieszania.

Jeśli po rozcieńczeniu roztwór zawiera cząstki stałe lub zmienił barwę, należy go usunąć.

TABELA DAWKOWANIA – PRZYGOTOWANIE ROZTWORU DO INFUZJI U DOROSŁYCH

Dawka (mg)	Liczba fiolek	Objętość, jaką należy usunąć z worka/butelki do infuzji o pojemności 250 ml (ml)	Objętość wody do wstrzykiwań, jaką należy dodać do każdej fiolki	Całkowita objętość rekonstruowanego roztworu, jaką należy dodać do worka/butelki do infuzji (ml)	Całkowita objętość infuzji (ml)	Końcowe stężenie roztworu do infuzji (mg/ml)
400	2	20	9,5	20*	250	1,6
200	1	10	9,5	10	250	0,8

* 10 ml z każdej fiolki, łącznie 20 ml.