

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

REZZAYO 200 mg pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 200 mg de rezafungina (sob a forma de acetato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão

Pó ou aglomerado branco a amarelo-pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

REZZAYO é indicado para o tratamento da candidíase invasiva em adultos.

Devem ter-se em consideração as orientações oficiais referentes ao uso correto de agentes antifúngicos.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com REZZAYO deve ser iniciado por um médico com experiência no controlo de infeções fúngicas invasivas.

Posologia

Uma única dose de carga de 400 mg no dia 1, seguida de 200 mg no dia 8 e uma vez por semana daí em diante.

A duração do tratamento deve basear-se nas respostas clínica e microbiológica do doente. Regra geral, a terapêutica antifúngica deve continuar durante, pelo menos, 14 dias após a última cultura positiva. Em ensaios clínicos, os doentes foram tratados com rezafungina até 28 dias. As informações de segurança relativas a durações do tratamento com rezafungina superiores a 4 semanas são limitadas.

Em caso de omissão de uma dose planeada (não administrada no dia agendado), a dose em falta deve ser administrada assim que possível.

- Se a dose em falta for administrada no prazo de 3 dias após o dia agendado, a próxima dose semanal pode ser administrada conforme planeado.
- Se a dose em falta for administrada mais de 3 dias após o dia agendado, o esquema posológico deve ser revisto para assegurar que a administração ocorre, pelo menos, 4 dias antes da próxima dose.

- Se a administração for reiniciada decorridas, pelo menos, 2 semanas da dose em falta, a posologia deve ser novamente iniciada na dose de carga de 400 mg.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes idosos com idade igual ou superior a 65 anos (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste posológico para doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste posológico para doentes com compromisso renal. Este medicamento pode ser administrado sem ter em consideração a cronologia da hemodiálise (ver secção 5.2).

Outras populações

Não é necessário qualquer ajuste posológico com base no peso dos doentes (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de REZZAYO em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Apenas por via intravenosa.

Depois da reconstituição e da diluição (ver secção 6.6), a solução deve ser administrada através de perfusão intravenosa lenta ao longo de aproximadamente 1 hora; o tempo de perfusão poderá ser aumentado até 180 minutos com vista a gerir eventuais sintomas emergentes de uma reação relacionada com a perfusão (ver secção 4.4).

Para instruções acerca da reconstituição e da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hipersensibilidade a outros medicamentos da classe das equinocandinas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A eficácia da rezafungina foi avaliada apenas num número limitado de doentes neutropénicos (ver secção 5.1).

Efeitos hepáticos

Foram observadas em ensaios clínicos elevações das enzimas hepáticas em alguns doentes tratados com rezafungina. Em alguns doentes com patologias clínicas graves subjacentes a receber vários medicamentos concomitantes juntamente com a rezafungina, registou-se disfunção hepática

cl clinicamente significativa; não foi estabelecida uma relação causal com a rezafungina. Os doentes nos quais ocorreram elevações das enzimas hepáticas durante a terapêutica com rezafungina devem ser monitorizados e o risco/benefício da continuação da terapêutica com rezafungina deve ser reavaliado.

Reações relacionadas com a perfusão

Ocorreram reações transitórias relacionadas com a perfusão com a rezafungina, caracterizadas por afrontamento, sensação de calor, náuseas e sensação de aperto torácico.

Em ensaios clínicos, as reações relacionadas com a perfusão resolveram-se em minutos, algumas sem interrupção ou descontinuação da perfusão. Os doentes devem ser monitorizados durante a perfusão. Se a perfusão for interrompida devido a uma reação, deve considerar-se retomar a perfusão a uma velocidade mais lenta depois da resolução dos sintomas.

Fototoxicidade

A rezafungina poderá originar um risco aumentado de fototoxicidade. Os doentes devem ser alertados para evitar a exposição solar e a outras fontes de radiação UV sem proteção adequada durante o tratamento e até 7 dias após a última administração de rezafungina.

Teor em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O potencial de interações medicamentosas da rezafungina com vários substratos-sonda de enzimas citocromo P450 e/ou proteínas transportadoras foi avaliado clinicamente. A necessidade de ajustes posológicos é considerada improvável para medicamentos que são substratos das enzimas CYP2C8, CYP3A4, CYP1A2 e CYP2B6, bem como das proteínas transportadoras P-gp, BCRP, OATP, OCT1, OCT2, MATE1 e MATE2, quando administrados com rezafungina.

O potencial de interações medicamentosas da rezafungina com vários medicamentos coadministrados também foi avaliado clinicamente. A necessidade de ajustes posológicos é considerada improvável para tacrolímus, ciclosporina, ibrutinib, micofenolato de mofetil e venetoclax, quando administrados com rezafungina.

A rezafungina é metabolicamente estável *in vitro*, tendo-se verificado que não é um substrato para as proteínas transportadoras BCRP, P-gp, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCTN1 e OCTN2. Por conseguinte, a necessidade de ajustes posológicos de rezafungina é considerada improvável quando a rezafungina é coadministrada com outros medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de rezafungina em mulheres grávidas. Os estudos em animais não revelaram toxicidade reprodutiva ou do desenvolvimento (ver secção 5.3). Foi demonstrado em estudos em animais que a rezafungina atravessa a barreira placentária. O potencial risco para os humanos é desconhecido.

Rezafungina não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos, exceto se o benefício superar o potencial risco para o feto.

Amamentação

Não existem dados sobre a utilização de rezafungina em mulheres a amamentar. Desconhece-se se a rezafungina ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. A excreção de rezafungina para o leite foi observada em ratos (ver secção 5.3).

Não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com rezafungina, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o efeito da rezafungina na fertilidade humana. A rezafungina não afetou a fertilidade de ratos fêmea ou o desempenho reprodutivo em ratos macho apesar dos efeitos testiculares reversíveis em ratos macho (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de REZZAYO sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Com base na experiência em ensaios clínicos, as reações adversas notificadas mais frequentemente para a rezafungina foram hipocaliemia, pirexia e diarreia (reações adversas muito frequentes).

Ocorreram reações transitórias relacionadas com a perfusão com a rezafungina, caracterizadas por afrontamento, sensação de calor, náuseas e sensação de aperto torácico (ver secção 4.4).

Lista tabelada das reações adversas

A tabela seguinte inclui reações adversas provenientes de 151 indivíduos que receberam 400/200 mg de rezafungina, listadas por classe de sistemas de órgãos (CSO) e termos preferidos do MedDRA com frequência correspondente a muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$) e provenientes de notificações espontâneas com frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1. Tabela de reações adversas

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes $\geq 1/10$	Frequentes $\geq 1/100, < 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1000, < 1/100$	Desconhecida
Doenças do sangue e do sistema linfático		Anemia		
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipocaliemia	Hipomagnesiemia, hipofosfatemia	Hiperfosfatemia, hiponatremia	
Vasculopatias		Hipotensão		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Sibilo		

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes ≥ 1/10	Frequentes ≥ 1/100, < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1000, < 1/100	Desconhecida
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Vômitos, náuseas, dor abdominal, obstipação		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Eritema, erupção cutânea	Fototoxicidade	Urticária
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Tremor	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia			
Exames complementares de diagnóstico		Fosfatase alcalina no sangue aumentada, enzimas hepáticas aumentadas, alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, bilirrubinemia aumentada	Contagem de eosinófilos aumentada	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Reações relacionadas com a perfusão		

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, são aconselhados cuidados de suporte e tratamento sintomático com manutenção da homeostase e das funções vitais.

Num ensaio clínico de fase 1, foram administradas doses únicas de 600 mg e 1400 mg sem notificação de toxicidade limitadora da dose. Num ensaio clínico de fase 2, foram administradas doses de rezafungina de 400 mg uma vez por semana até 4 semanas sem notificação de toxicidade limitadora da dose.

A rezafungina apresenta uma elevada ligação às proteínas e não se prevê que seja dialisável (ver secção 5.2).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antimicóticos para uso sistêmico, outros antimicóticos para uso sistêmico, código ATC: J02AX08

Mecanismo de ação

A rezafungina inibe seletivamente a 1,3-β-D-glucano sintase fúngica. Isto resulta na inibição da formação de 1,3-β-D-glucano, um componente essencial da parede celular fúngica que não está presente em células de mamíferos. A inibição da síntese de 1,3-β-D-glucano resulta em atividade fungicida rápida e dependente da concentração em espécies de *Candida* (spp.).

Atividade *in vitro*

Os valores de CIM₉₀ da rezafungina (obtidos utilizando uma metodologia do EUCAST modificada) são geralmente ≤ 0,016 mg/l em *Candida* spp. não *parapsilosis* (CIM₉₀ para *Candida parapsilosis* = 2 mg/l).

Quando testada numa coleção de isolados clínicos de *Candida* spp. enriquecidos para estirpes resistentes a equinocandinas e/ou azóis, a atividade da rezafungina foi similar à da anidulafungina.

Resistência

A suscetibilidade reduzida às equinocandinas, incluindo à rezafungina, decorre de mutações nos genes *FKS* (*FKS1* para a maioria das *Candida* spp.; *FKS1* e *FKS2* para *C. glabrata*) que codificam a subunidade catalítica da glucano sintase.

CrITÉRIOS de interpretação dos testes de suscetibilidade

Os critérios de interpretação da CIM (concentração inibitória mínima) para testes de suscetibilidade foram estabelecidos pelo Comité Europeu de Avaliação de Suscetibilidade Antimicrobiana (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) para a rezafungina, e estão listados aqui:

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

Foi utilizada uma metodologia EUCAST modificada para CIM de microdiluição em meio líquido para os testes de suscetibilidade de *Candida* spp. à rezafungina, bem como para a obtenção dos respetivos pontos de corte de interpretação.

Eficácia clínica

Candidemia e candidíase invasiva em doentes adultos

A eficácia da rezafungina no tratamento de doentes com candidemia e/ou candidíase invasiva (C/CI) foi avaliada num único estudo de fase 3.

O estudo de fase 3 era multicêntrico, prospetivo, aleatorizado e em dupla ocultação. Os doentes com artrite séptica numa articulação protésica, osteomielite, endocardite ou miocardite, meningite, endoftalmite, coriorretinite ou qualquer infeção do sistema nervoso central, candidíase disseminada crónica e candidíase do trato urinário causada por obstrução ou instrumentação cirúrgica foram excluídos do estudo. Os indivíduos foram aleatorizados numa proporção 1:1 para receber rezafungina na forma de uma dose de carga de 400 mg no dia 1, seguida de 200 mg no dia 8 e uma vez por semana a partir daí, durante um total de 2 a 4 semanas, ou caspofungina na forma de uma única dose de carga por via intravenosa de 70 mg no dia 1 seguida de 50 mg de caspofungina por via intravenosa uma vez por dia durante um período de tratamento total de 14 dias a 28 dias.

Para os grupos de tratamento com rezafungina e caspofungina, 70,0 % e 68,7 % dos doentes, respetivamente, tinham um diagnóstico final de apenas candidemia. A maioria tinha um índice APACHE II modificado < 20, representando 84,0 % e 81,8 % dos indivíduos tratados com rezafungina e caspofungina, respetivamente. Para os grupos de tratamento com rezafungina e caspofungina, 88,0 % e 93,9 % dos doentes, respetivamente, apresentavam uma contagem absoluta de neutrófilos (CAN) $\geq 500/\text{mm}^3$ no início do estudo.

O resultado da eficácia primário foi a resposta global (confirmada pelo Comité de Avaliação dos Dados [CAD]) no dia 14. A resposta global foi determinada a partir da resposta clínica, resposta micológica e resposta radiológica (para indivíduos elegíveis com CI). A não inferioridade seria concluída se o limite inferior do intervalo de confiança (IC) de 95 % para a diferença nas taxas de cura ao dia 14 (rezafungina-caspofungina) fosse > -20 %. Os resultados da eficácia secundários incluíram a mortalidade por todas as causas ao dia 30 (MTC aos 30 dias) e a resposta global ao dia 5. Os resultados destes parâmetros de avaliação são apresentados na Tabela 2 para o conjunto de análise mITT, definido como todos os indivíduos com uma infeção por *Candida* documentada com base na avaliação por parte do laboratório central de uma hemocultura ou uma cultura de um local normalmente estéril obtida num período ≤ 4 dias (96 horas) antes da aleatorização e que receberam ≥ 1 dose de medicamento experimental.

Tabela 2. Resumo dos resultados do estudo de Fase 3 ReSTORE (conjunto de análise mITT)

	Rezafungina (R) (N = 93) n (%)	Caspofungina (C) (N = 94) n (%)	Diferença (R-C) (IC de 95 %) [1]
Resposta global (cura) [1]			
Dia 5	52 (55,9)	49 (52,1)	3,8 (-10,5; 17,9)
Dia 14	55 (59,1)	57 (60,6)	-1,1 (-14,9; 12,7)
MTC aos 30 dias (falecidos) [2, 3]	22 (23,7)	20 (21,3)	2,4 (-9,7; 14,4)
<p>[1] Os intervalos de confiança (IC) de 95 % bilaterais para as diferenças observadas nas taxas de cura (rezafungina menos caspofungina) são calculados ajustando para os dois estratos da aleatorização (diagnóstico [apenas candidemia; candidíase invasiva] e índice de APACHE II/CAN [índice de APACHE II ≥ 20 OU CAN < 500 células/mm³; índice de APACHE II < 20 E CAN ≥ 500 células/mm³] na seleção) utilizando a metodologia de Miettinen e Nurminen. São utilizadas estatísticas de Cochran-Mantel-Haenszel para as ponderações dos estratos.</p> <p>[2] O intervalo de confiança (IC) de 95 % bilateral para a diferença observada nas taxas de morte (grupo de tratamento de rezafungina menos caspofungina) é calculado utilizando a metodologia de Miettinen e Nurminen não ajustada.</p> <p>[3] Indivíduos que morreram até ao dia 30, inclusive, ou com estado de sobrevivência desconhecido.</p>			

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com REZZAYO em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da candidíase invasiva (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Características farmacocinéticas gerais

A farmacocinética da rezafungina foi caracterizada em indivíduos saudáveis, populações especiais e doentes. A rezafungina tem uma semivida longa, o que possibilita a administração uma vez por

semana. O estado estacionário é alcançado com a primeira dose de carga (dobro da dose de manutenção semanal).

Distribuição

A rezafungina é distribuída rapidamente com um volume de distribuição aproximadamente igual à água corporal (~ 40 l). A ligação da rezafungina às proteínas é elevada nos seres humanos (> 97 %).

Biotransformação

A rezafungina foi estável *in vitro* em todas as espécies após incubação com microssomas hepáticos e intestinais e com hepatócitos.

Num ensaio clínico de dose única, foi administrada rezafungina radiomarcada (¹⁴C) (aproximadamente 400 mg/200 µCi de radioatividade) a voluntários saudáveis. A principal entidade circulante foi a rezafungina na sua forma original; a AUC plasmática da rezafungina foi responsável por ~ 77 % da AUC do carbono radioativo total, com os metabolitos individuais responsáveis por menos de 10 % cada.

Eliminação

Após doses únicas de rezafungina (perfusão intravenosa ao longo de 1 h; 50 mg, 100 mg, 200 mg e 400 mg), a depuração corporal total média da rezafungina foi baixa (aproximadamente 0,2 l/h) em todos os níveis de dose com uma semivida terminal média de 127 a 146 horas. A fração da dose excretada na urina sob a forma de rezafungina inalterada foi < 1 % em todos os níveis de dose, o que indica uma contribuição pequena da depuração renal na excreção de rezafungina.

Num ensaio clínico de dose única, foi administrada rezafungina radiomarcada (¹⁴C) (aproximadamente 400 mg/200 µCi de radioatividade) a voluntários saudáveis. A recuperação da radioatividade total média calculada foi de 88,3 % no dia 60, com base em dados interpolados (provenientes de novas consultas na unidade clínica no dia 29 e no dia 60). Aproximadamente 74 % da dose de radioatividade recuperada foi nas fezes (primariamente sob a forma de rezafungina inalterada) e 26 % na urina (principalmente sob a forma de metabolitos), o que indica que a eliminação da rezafungina ocorre primariamente por excreção fecal, sob a forma de rezafungina inalterada.

Linearidade

Após perfusão intravenosa de doses únicas, a farmacocinética da rezafungina é linear ao longo de um intervalo de doses de 50 mg a 1400 mg. O tempo até atingir a concentração plasmática máxima (T_{max}) foi observado no final da perfusão, conforme esperado, para todas as doses e a AUC aumentou de uma forma proporcional à dose.

Populações especiais

Compromisso hepático

A farmacocinética (FC) da rezafungina foi examinada em doentes com compromisso hepático moderado (classe B de Child-Pugh, n = 8) e grave (classe C de Child-Pugh, n = 8). A exposição média à rezafungina estava reduzida em aproximadamente 30 % em doentes com compromisso hepático moderado e grave em comparação com indivíduos emparelhados com função hepática normal. A FC da rezafungina foi similar em doentes com compromisso hepático moderado e grave, e a exposição à rezafungina não se alterou com o grau crescente de compromisso hepático. O compromisso hepático não teve um efeito clinicamente significativo na FC da rezafungina.

Compromisso renal

Uma análise da FC da população, que incluiu dados provenientes de estudos de fase 1, fase 2 e fase 3, mostrou que a depuração da creatinina não foi uma covariável significativa da FC da rezafungina.

Idosos

Uma análise da FC da população, que incluiu dados provenientes de estudos de fase 1, fase 2 e fase 3, mostrou que a idade não foi uma covariável significativa da FC da rezafungina.

Peso

Uma análise da FC da população, que incluiu dados provenientes de estudos de fase 1, fase 2 e fase 3, mostrou que a área de superfície corporal não foi uma covariável significativa da FC da rezafungina. Uma simulação da exposição em doentes clinicamente obesos (Índice de Massa Corporal [IMC] ≥ 30) mostrou que a exposição era reduzida nestes indivíduos, mas a redução não é considerada clinicamente significativa.

Sexo/etnia

Uma análise da FC da população, que incluiu dados provenientes de estudos de fase 1, fase 2 e fase 3, mostrou que o sexo e a etnia não foram covariáveis significativas da FC da rezafungina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A rezafungina induziu uma resposta aguda de libertação de histamina em ratos, mas não em macacos.

A rezafungina foi negativa para genotoxicidade em estudos *in vitro* em células bacterianas e de mamíferos, bem como num estudo de micronúcleos em ratos.

Durante estudos de toxicologia reprodutiva, a rezafungina não afetou o acasalamento nem a fertilidade em ratos macho e fêmea após uma administração intravenosa (bólus curto) de 3 em 3 dias em doses de até 45 mg/kg (6 vezes a exposição clínica com base na AUC determinada num estudo separado realizado em ratos). Durante o estudo de fertilidade em machos, foi observada diminuição da motilidade do esperma em doses ≥ 30 mg/kg, tendo a maioria dos machos apresentado hipospermia ligeira/moderada e ausência de esperma móvel detetável em doses de 45 mg/kg. Em doses de rezafungina ≥ 30 mg/kg, observou-se um aumento da incidência de esperma com morfologia anómala, bem como degeneração ligeira a moderada dos túbulos seminíferos.

Num estudo toxicológico de 3 meses em ratos, a rezafungina foi administrada uma vez por via intravenosa (bólus curto) de 3 em 3 dias. Os machos que receberam doses de 45 mg/kg demonstraram, ao fim de 3 meses, degeneração/atrofia tubular mínima nos testículos e detritos celulares nos epidídimos. A incidência deste achado diminuiu no fim de um período de reversibilidade de 4 semanas.

Pelo contrário, não houve efeitos testiculares, no epidídimo ou na espermatogénese em doses de 45 mg/kg (cerca de 4,7 vezes a dose clínica baseada em comparações da AUC) em ratos que receberam doses por via intravenosa (bólus curto) uma vez por semana durante 6 meses ou após um período de recuperação de 6 meses.

A concentração, a taxa de produção, a morfologia e a motilidade do esperma não foram afetadas em macacos adultos que receberam uma dose semanal de rezafungina de até 30 mg/kg (cerca de 6 vezes a dose clínica baseada em comparações da AUC) durante 11 ou 22 semanas ou após um período de recuperação de 52 semanas.

Não foi observada qualquer toxicidade reprodutiva ou do desenvolvimento com a rezafungina após administração intravenosa em ratos fêmea e coelhas gestantes a níveis $\geq 3,0$ vezes a concentração da AUC plasmática prevista em estado estacionário em humanos.

Num estudo do desenvolvimento pré e pós-natal em ratos que receberam doses de até 45 mg/kg de rezafungina por via intravenosa, não houve efeitos adversos no crescimento, maturação ou avaliações da função neurocomportamental ou reprodutiva da descendência. A rezafungina foi medida em baixas concentrações no plasma de fetos dos animais que receberam doses (com concentrações no plasma fetal correspondentes a 2,0 %-3,6 % da concentração encontrada no plasma materno) e foi excretada

no leite materno (com concentrações no leite correspondentes a 22 %-26 % da concentração encontrada no plasma materno).

Foram observados tremores intencionais reversíveis (definidos como tremor que é mais acentuado quando se iniciam movimentos) num estudo de 3 meses realizado em macacos com administração uma vez a cada 3 dias, com maior incidência em doses ≥ 30 mg/kg. Neste estudo, o nível sem observação de efeitos (NOEL) para os tremores intencionais é considerado como sendo de 10 mg/kg neste estudo (cerca de 2,5 vezes a dose clínica baseada em comparações da AUC). Os tremores intencionais não foram observados no estudo de 6 meses em macacos, no qual os animais receberam doses por via intravenosa uma vez por semana até 30 mg/kg (cerca de 5,8 vezes a dose clínica com base em comparações de AUC) nem em estudos em ratos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol
Histidina
Polissorbato 80
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir

3 anos.

Estabilidade da solução reconstituída no frasco para injetáveis e da solução para perfusão diluída

A estabilidade química e física em uso, quando reconstituída com água para preparações injetáveis, foi demonstrada durante até 24 horas a 25 °C e entre 2 °C e 8 °C.

A estabilidade química e física em uso da solução para perfusão diluída (imediatamente após a reconstituição) foi demonstrada durante até 48 horas a 25 °C e entre 2 °C e 8 °C.

De um ponto de vista microbiológico, a solução reconstituída e a solução para perfusão diluída devem ser utilizadas imediatamente. Se não forem utilizadas imediatamente, as condições de conservação em uso antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não terão uma duração superior a 24 horas entre 2 °C e 8 °C desde a primeira abertura, a menos que a reconstituição e a diluição tenham ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25 °C.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro com rolha de borracha clorobutílica e selo de alumínio com cápsula de fecho de abertura fácil de plástico.

Apresentação: 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

REZZAYO deve ser administrado isolado através de perfusão intravenosa em solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %), solução injetável de cloreto de sódio a 4,5 mg/ml (0,45 %) ou glicose a 5 %.

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO EM DOENTES ADULTOS

REZZAYO tem de ser reconstituído e diluído antes da administração.

De um ponto de vista microbiológico, a solução reconstituída e a solução para perfusão diluída devem ser utilizadas imediatamente. Se não forem utilizadas imediatamente, as condições de conservação em uso antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não terão uma duração superior a 24 horas entre 2 °C e 8 °C desde a primeira abertura, a menos que a reconstituição e a diluição tenham ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

Utilizando técnicas assépticas, reconstitua cada frasco para injetáveis com 9,5 ml de água para preparações injetáveis. A concentração do frasco para injetáveis reconstituído será de 20 mg/ml. Não utilize solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) estéril para reconstituir o frasco para injetáveis; utilize apenas água para preparações injetáveis.

Para minimizar a formação de espuma, não agite nem misture vigorosamente. O pó branco a amarelo-pálido dissolver-se-á completamente. Misture, utilizando um movimento circular delicado até 5 minutos até que a solução reconstituída seja uma solução transparente, incolor a amarelo-pálida. A solução reconstituída deve ser inspecionada visualmente quanto à presença de partículas ou descoloração. Se forem encontradas irregularidades, não utilize o frasco para injetáveis.

O frasco para injetáveis destina-se a uma única utilização. Assim, o concentrado reconstituído não utilizado tem de ser descartado imediatamente.

Para a dose de carga de 400 mg, o passo de reconstituição deve ser repetido para o frasco para injetáveis adicional de REZZAYO (consultar a tabela posológica).

O volume total perfundido deve ser de 250 ml; assim, o volume do saco (ou frasco) de perfusão intravenosa deve ser ajustado em conformidade, conforme mostrado na tabela posológica. Transfira aseticamente 10 ml de cada um dos frascos para injetáveis reconstituídos para um saco (ou frasco) de perfusão intravenosa contendo solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %), solução injetável de cloreto de sódio a 4,5 mg/ml (0,45 %) ou glicose a 5 %. O volume reconstituído total a ser adicionado ao saco ou frasco de perfusão intravenosa é apresentado na tabela posológica. Misture a solução mediante inversão delicada do saco (ou frasco) de perfusão intravenosa. Evite uma agitação excessiva.

Após a diluição, a solução deve ser descartada caso se identifiquem partículas ou descoloração.

TABELA POSOLÓGICA — PREPARAÇÃO DA SOLUÇÃO PARA PERFUSÃO EM ADULTOS

Dose (mg)	Número de frascos para injetáveis	Volume a ser retirado do saco/frasco para perfusão intravenosa de 250 ml (ml)	Volume de água para preparações injetáveis a ser adicionado a cada frasco para injetáveis (ml)	Volume reconstituído total a adicionar ao saco/frasco para perfusão intravenosa (ml)	Volume de perfusão total (ml)	Concentração da solução para perfusão final (mg/ml)
400	2	20	9,5	20*	250	1,6
200	1	10	9,5	10	250	0,8

* 10 ml de cada um dos dois frascos para injetáveis, totalizando 20 ml.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1775/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Fareva Mirabel
Route de Marsat Riom
Clermont-Ferrand
63963
França

OU

Mundipharma DC B.V.
Leusderend 16
Leusden
Utrecht
3832 RC
Países Baixos

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

REZZAYO 200 mg pó para concentrado para solução para perfusão
rezafungina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 200 mg de rezafungina (sob a forma de acetato)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém, manitol, histidina, polissorbato 80, ácido clorídrico, hidróxido de sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25 °C.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1775/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

REZZAYO 200 mg pó para concentrado
rezafungina
Via IV.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

REZZAYO 200 mg pó para concentrado para solução para perfusão rezafungina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é REZZAYO e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado REZZAYO
3. Como REZZAYO é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar REZZAYO
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é REZZAYO e para que é utilizado

O que é REZZAYO

REZZAYO contém a substância ativa rezafungina, que é um antifúngico. A rezafungina pertence a um grupo de medicamentos chamados equinocandinas.

Para que é utilizado REZZAYO

Este medicamento é administrado a adultos para tratar candidíase invasiva, uma infeção fúngica grave nos seus tecidos ou órgãos que é causada por um tipo de fungo (levedura) chamado *Candida*.

Como atua REZZAYO

Este medicamento bloqueia a ação de uma enzima (um tipo de proteína) de que as células fúngicas necessitam para produzir uma molécula que reforça as suas paredes celulares. Isto torna as células fúngicas frágeis e interrompe o crescimento do fungo. Isto interrompe o alastramento da infeção e dá às defesas naturais do corpo uma possibilidade de eliminarem a infeção.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado REZZAYO

REZZAYO não pode ser administrado

- Se tem alergia à rezafungina, a outras equinocandinas (tais como caspofungina, anidulafungina) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de REZZAYO lhe ser administrado.

Efeitos no fígado

O seu médico poderá decidir monitorizá-lo mais de perto quanto à sua função do fígado, caso desenvolva problemas de fígado durante o seu tratamento.

Reações relacionadas com a perfusão

REZZAYO pode causar reações relacionadas com a perfusão que podem incluir vermelhidão da pele (afrontamento), sensação de calor, náuseas (enjoos) e sensação de aperto no peito. O seu médico poderá decidir monitorizá-lo durante a perfusão quanto a sinais de uma reação relacionada com a perfusão. O seu médico poderá decidir reduzir a velocidade da sua perfusão (gota a gota) se ocorrer uma reação relacionada com a perfusão.

Sensibilidade à luz

REZZAYO poderá aumentar o seu risco de fototoxicidade (patologia em que a pele ou os olhos ficam muito sensíveis à luz solar ou a outras formas de luz). Durante o seu tratamento e até 7 dias depois de lhe ter sido administrada a última dose deste medicamento, deve evitar expor-se ao sol ou utilizar luzes de bronzamento artificial sem uma proteção (como a de um protetor solar).

Outros medicamentos e REZZAYO

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Só deve utilizar este medicamento se lhe tiver sido especificamente recomendado pelo seu médico. Se está grávida ou a amamentar ou se pensa estar grávida, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Se for uma mulher com potencial para engravidar, poderá ser aconselhada pelo seu médico a usar métodos contraceptivos durante o seu tratamento com REZZAYO. O efeito de REZZAYO em mulheres grávidas ou a amamentar é desconhecido.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É improvável que este medicamento afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

REZZAYO contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como REZZAYO é administrado

Este medicamento será preparado e administrado por um médico ou um profissional de saúde.

Dose recomendada

O seu tratamento começará com uma “dose de carga” (uma dose inicial de um medicamento que é mais elevada que a dose de manutenção) de 400 mg no primeiro dia. Seguir-se-á uma dose de manutenção de 200 mg no dia 8 do seu tratamento e uma vez por semana daí em diante.

REZZAYO deve ser-lhe administrado uma vez por semana, através de perfusão (gota a gota) numa veia. Isto demorará pelo menos 1 hora. O seu médico determinará quanto tempo durará a perfusão e poderá prolongá-la até 3 horas a fim de evitar reações relacionadas com a perfusão.

O seu médico determinará quanto tempo tem de receber o tratamento com base na sua resposta ao medicamento e no seu estado.

No geral, o seu tratamento continuará durante pelo menos 14 dias após o último dia em que foi detetada *Candida* no seu sangue.

Se os sintomas de candidíase invasiva voltarem, informe imediatamente o seu médico ou outro profissional de saúde.

Se lhe tiver sido administrado mais REZZAYO do que deveria

Não deve receber este medicamento mais do que uma vez por semana. Se tiver preocupações sobre a possibilidade de lhe ter sido administrado demasiado REZZAYO, informe imediatamente o seu médico ou outro profissional de saúde.

Caso se tenha esquecido de uma dose de REZZAYO

Como este medicamento ser-lhe-á administrado sob supervisão médica atenta, é improvável que uma dose seja omitida. No entanto, se faltar a uma consulta em que iria receber este medicamento, entre em contacto com o seu médico ou outro profissional de saúde assim que for possível para marcar uma nova consulta.

Se parar de utilizar REZZAYO

O seu médico monitorizará a sua resposta e o seu estado para determinar quando parar o seu tratamento com este medicamento. Não deverá apresentar quaisquer efeitos indesejáveis depois disto.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves — informe imediatamente o seu médico ou outro profissional de saúde caso apresente algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

- vermelhidão da pele, sensação de calor, náuseas (enjoo), sensação de aperto no peito — estes podem ser sinais de que está a ter uma reação relacionada com a perfusão (frequentes — podem afetar até 1 em 10 pessoas).

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- nível baixo de potássio no sangue (hipocaliemia)
- diarreia
- febre (pirexia)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia)
- nível baixo de magnésio no sangue (hipomagnesiemia)
- nível baixo de fosfato no sangue (hipofosfatemia)
- tensão arterial baixa (hipotensão)
- pieira
- vómitos
- enjoos (náuseas)
- dor de barriga (abdominal)
- prisão de ventre
- vermelhidão da pele (eritema)
- erupção na pele
- aumento dos níveis de fosfatase alcalina no sangue, uma enzima (proteína) produzida no fígado, ossos, rins e intestino
- aumento dos níveis das enzimas do fígado (incluindo alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase)
- aumento dos níveis de bilirrubina no sangue, um produto da degradação dos glóbulos vermelhos

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- níveis altos de fosfato no sangue (hiperfosfatemia)
- nível baixo de sódio no sangue (hiponatremia)
- a pele ou os olhos ficam muito sensíveis à luz solar ou a outras formas de luz (fototoxicidade)
- estremecer (tremor)
- níveis altos de eosinófilos (um tipo de glóbulos brancos) no sangue

Desconhecidos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Urticária

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar REZZAYO

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25 °C.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Apenas um profissional de saúde qualificado que leu as instruções completas pode preparar este medicamento para utilização. Assim que REZZAYO tiver sido preparado, deve, normalmente, ser utilizado de imediato. No entanto, a solução para perfusão reconstituída e diluída poderá ser conservada até 24 horas num frigorífico.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de REZZAYO

- A substância ativa é a rezafungina. Cada frasco para injetáveis contém 200 mg de rezafungina (sob a forma de acetato).
- Os outros componentes são manitol, histidina, polissorbato 80, ácido clorídrico, hidróxido de sódio (ver secção 2 “REZZAYO contém sódio”).

Qual o aspeto de REZZAYO e conteúdo da embalagem

REZZAYO é um pó para concentrado para solução para perfusão num frasco para injetáveis de vidro com uma rolha de borracha e um selo de alumínio com cápsula de fecho de abertura fácil de plástico. É um aglomerado ou pó branco a amarelo-pálido. Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Fareva Mirabel
Route de Marsat Riom
Clermont-Ferrand
63963
França

OU

Mundipharma DC B.V.
Leusderend 16
Leusden
Utrecht
3832 RC
Países Baixos

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

REZZAYO deve ser administrado isolado através de perfusão por via intravenosa em solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %), solução injetável de cloreto de sódio a 4,5 mg/ml (0,45 %) ou glicose a 5 %.

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO EM DOENTES ADULTOS

REZZAYO tem de ser reconstituído e diluído antes da administração.

De um ponto de vista microbiológico, a solução reconstituída e a solução para perfusão diluída devem ser utilizadas imediatamente. Se não forem utilizadas imediatamente, as condições de conservação em uso antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não terão uma duração superior a 24 horas entre 2 °C e 8 °C desde a primeira abertura, a menos que a reconstituição e a diluição tenham ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

Utilizando técnicas assépticas, reconstitua cada frasco para injetáveis com 9,5 ml de água para preparações injetáveis. A concentração do frasco para injetáveis reconstituído será de 20 mg/ml. Não

utilize solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) estéril para reconstituir o frasco para injetáveis; utilize apenas água para preparações injetáveis.

Para minimizar a formação de espuma, não agite nem misture vigorosamente. O pó branco a amarelo-pálido dissolver-se-á completamente. Misture, utilizando um movimento circular delicado até 5 minutos até que a solução reconstituída seja uma solução transparente, incolor a amarelo-pálida. A solução reconstituída deve ser inspecionada visualmente quanto à presença de partículas ou descoloração. Se forem encontradas irregularidades, não utilize o frasco para injetáveis.

O frasco para injetáveis destina-se a uma única utilização. Assim, o concentrado reconstituído não utilizado tem de ser descartado imediatamente.

Para a dose de carga de 400 mg, o passo de reconstituição deve ser repetido para o frasco para injetáveis adicional de REZZAYO (consultar a tabela posológica).

O volume total perfundido deve ser de 250 ml; assim, o volume do saco (ou frasco) de perfusão intravenosa deve ser ajustado em conformidade, conforme mostrado na tabela posológica. Transfira aseticamente 10 ml de cada um dos frascos para injetáveis reconstituídos para um saco (ou frasco) de perfusão intravenosa contendo solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %), solução injetável de cloreto de sódio a 4,5 mg/ml (0,45 %) ou glicose a 5 %. O volume reconstituído total a ser adicionado ao saco ou frasco de perfusão intravenosa é apresentado na tabela posológica. Misture a solução mediante inversão delicada do saco (ou frasco) de perfusão intravenosa. Evite uma agitação excessiva.

Após a diluição, a solução deve ser descartada caso se identifiquem partículas ou descoloração.

TABELA POSOLÓGICA — PREPARAÇÃO DA SOLUÇÃO PARA PERFUSÃO EM ADULTOS

Dose (mg)	Número de frascos para injetáveis	Volume a ser retirado do saco/frasco para perfusão intravenosa de 250 ml (ml)	Volume de água para preparações injetáveis a ser adicionado a cada frasco para injetáveis (ml)	Volume reconstituído total a adicionar ao saco/frasco para perfusão intravenosa (ml)	Volume de perfusão total (ml)	Concentração da solução para perfusão final (mg/ml)
400	2	20	9,5	20*	250	1,6
200	1	10	9,5	10	250	0,8

* 10 ml de cada um dos dois frascos para injetáveis, totalizando 20 ml.