

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

REZZAYO 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține rezafungin 200 mg (sub formă de acetat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat)

Aglomerat sau pulbere albă spre galben pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

REZZAYO este indicat pentru tratarea candidozei invazive la adulți.

Trebuie să se acorde atenție ghidurilor oficiale privind utilizarea adecvată a antimicoticelor.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu REZZAYO trebuie inițiat de un medic cu experiență în gestionarea infecțiilor micotice invazive.

Doze

O doză unică de încărcare de 400 mg în ziua 1, urmată de 200 mg în ziua 8 și de doze săptămânale ulterior.

Durata tratamentului se bazează pe răspunsul clinic și microbiologic al pacientului. În general, terapia antimicotică se menține încă cel puțin 14 zile după ultima cultură pozitivă. În cadrul studiilor clinice, pacienții au fost tratați cu rezafungin timp de până la 28 de zile. Informațiile de siguranță privind tratamentul cu rezafungin pe durate mai lungi de 4 săptămâni sunt limitate.

Dacă o doză programată este omisă (nu este administrată în ziua stabilită), doza omisă trebuie administrată cât mai curând posibil.

- Dacă doza omisă este administrată în termen de 3 zile de la ziua desemnată, următoarea doză săptămânală poate fi administrată conform programului.
- Dacă doza omisă este administrată la mai mult de 3 zile după ziua desemnată, programul de administrare trebuie revizuit pentru a se asigura că există cel puțin 4 zile înainte de următoarea doză.
- Dacă administrarea este reluată după cel puțin 2 săptămâni de omisiune a administrării, administrarea trebuie începută din nou de la doza de încărcare de 400 mg.

Categorii speciale de populație

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnicii de 65 de ani și peste (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Acest medicament poate fi administrat indiferent de momentul hemodializei (vezi pct. 5.2).

Alte categorii de populație

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de greutatea pacienților (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Nu au fost încă determinate siguranța și eficacitatea REZZAYO la copii cu vârsta sub 18 ani. Nu există date disponibile.

Modul de administrare

Exclusiv pentru administrare intravenoasă.

După reconstituire și diluare (vezi pct. 6.6), soluția se administrează prin perfuzare intravenoasă lentă timp de aproximativ 1 oră, timpul de perfuzare putând fi prelungit până la 180 de minute pentru gestionarea eventualelor simptome de reacție asociată perfuziei (vezi pct. 4.4).

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la alte medicamente din clasa echinocandinelor.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Eficacitatea rezafungin a fost evaluată la un număr redus de pacienți neutropenici (vezi pct. 5.1).

Reacții anafilactice

Au fost raportate cazuri de reacții anafilactice induse de utilizarea rezafunginului. În cazul apariției unei reacții anafilactice, tratamentul cu rezafungin trebuie întrerupt și trebuie administrat un tratament adecvat.

Reacții asociate perfuziei

În timpul administrării rezafunginului au fost observate reacții tranzitorii asociate perfuziei caracterizate prin eritem facial tranzitor, senzație de căldură, greață și constricție toracică.

În cadrul studiilor clinice, reacțiile asociate perfuziei s-au remis în decurs de câteva minute, unele fără întreruperea temporară sau permanentă a perfuziei. Pacienții trebuie monitorizați în timpul perfuziei. În cazul întreruperii perfuziei din cauza unei reacții, trebuie luată în considerare reluarea perfuziei la o viteză mai scăzută, după dispariția simptomelor.

Efecte hepatice

În studiile clinice au fost observate creșteri ale enzimelor hepatice la unii pacienți tratați cu rezafungin. La unii pacienți cu afecțiuni medicale subiacente grave care primeau mai multe medicamente concomitent cu rezafungin, au apărut disfuncții hepatice semnificative din punct de vedere clinic; nu a fost stabilită o relație de cauzalitate cu rezafungin. Pacienții care dezvoltă creșteri ale enzimelor hepatice în timpul tratamentului cu rezafungin trebuie monitorizați și trebuie reevaluat raportul risc/beneficiu al continuării tratamentului cu rezafungin.

Fototoxicitate

Rezafungin poate genera un risc ridicat de fototoxicitate. Pacienții trebuie sfătuiți să evite expunerea la soare și la alte surse de radiații UV fără protecție adecvată pe durata tratamentului și timp de 7 zile după administrarea ultimei doze de rezafungin.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză, ceea ce înseamnă că este practic „fără sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Potențialul de interacțiune medicamentoasă al rezafungin cu o serie de substraturi standard ale enzimelor citocromului P450 și/sau ale proteinelor transportoare a fost analizat clinic. Este puțin probabil să fie necesară ajustarea dozelor medicamentelor care sunt substraturi ale enzimelor CYP2C8, CYP3A4, CYP1A2 și CYP2B6, precum și ale proteinelor transportoare P-gp, BCRP, OATP, OCT1, OCT2, MATE1 și MATE2, atunci când acestea sunt administrate cu rezafungin.

Potențialul de interacțiune medicamentoasă a rezafungin cu o serie de medicamente administrate concomitent a fost și el analizat clinic. Este puțin probabil să fie necesară ajustarea dozelor de tacrolimus, ciclosporină, ibrutinib, micofenolat de mofetil și venetoclax atunci când acestea sunt administrate cu rezafungin.

Rezafungin este stabil din punct de vedere metabolic *in vitro* și s-a constatat că nu este un substrat al proteinelor transportoare BCRP, P-gp, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCTN1 și OCTN2. Prin urmare, este puțin probabil să fie necesară ajustarea dozelor de rezafungin atunci când rezafungin este administrat concomitent cu alte medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea rezafungin la femei gravide.

Studiile la animal nu au arătat niciun fel de toxicitate reproductivă sau de dezvoltare (vezi pct. 5.3.). Studiile la animal au arătat că rezafungin traversează bariera placentară. Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Rezafungin nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile fertile care nu folosesc metode contraceptive, decât dacă beneficiul depășește riscul pentru făt.

Alăptarea

Nu există date privind utilizarea rezafungin la femei care alăptează. Nu se știe dacă rezafungin sau metabolizii acestuia sunt excretați în laptele uman. S-a observat că rezafungin este excretat în lapte la șobolan (vezi pct. 5.3).

Nu pot fi excluse riscurile pentru copilul alăptat.

Trebuie luată o decizie cu privire la întreruperea alăptării sau întreruperea/renunțarea la terapia cu rezafungin ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul terapiei pentru mamă.

Fertilitatea

Nu există date disponibile privind efectul rezafungin asupra fertilității umane. Rezafungin nu a afectat fertilitatea femelelor de șobolan, nici performanțele reproductive la șobolanii masculi, în ciuda efectelor testiculare reversibile la șobolanii masculi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

REZZAYO nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Pe baza experienței din studiile clinice, reacțiile adverse la rezafungin raportate cel mai frecvent au fost hipopotasemia, pirexia, anemia și diareea (reacții adverse foarte frecvente).

Au fost identificate reacții trecătoare asociate perfuziei la administrarea rezafungin, caracterizate de bufeuri, senzație de căldură, greață și apăsare în zona pieptului (vezi pct. 4.4).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul următor cuprinde reacții adverse de la 173 de subiecți care au primit rezafungin 400/200 mg enumerate pe aparate, sisteme și organe și conform termenilor preferați MedDRA cu frecvență după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$) și din raportări spontane cu frecvență necunoscută (nu pot fi estimate din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Tabelul reacțiilor adverse

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente $\geq 1/10$	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice	Anemie			
Tulburări ale sistemului imunitar				Reacție anafilactică*
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipopotasemie	Hipomagneziemie, hipofosfatemie	Hiperfosfatemie, hiponatremie	
Tulburări vasculare		Hipotensiune		

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ≥ 1/10	Frecvente ≥ 1/100 și < 1/10	Mai puțin frecvente ≥ 1/1 000 și < 1/100	Cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Respirație șuierătoare		
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Vărsături, greață, durere abdominală, constipație		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Eritem, înroșire tranzitorie	Fototoxicitate	Urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Tremor	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie			
Investigații diagnostice		Fosfatază alcalină serică crescută, enzime hepatice crescute, alaninaminotransferază crescută, aspartataminotransferază crescută, bilirubină serică crescută	Eozinofile crescute	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Reacții asociate perfuziei		

*vezi pct. 4.4

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, se recomandă tratament de susținere și tratament simptomatic, cu menținerea homeostaziei și a funcțiilor vitale.

Într-un studiu clinic de fază 1, au fost administrate doze unice de 600 mg și 1400 mg și nu a fost raportată toxicitate care să impună o limitare de dozaj. Rezafungin în doze de 400 mg o dată pe săptămână timp de până la 4 săptămâni a fost administrat într-un studiu clinic de fază 2 fără raportare de toxicitate care să impună o limitare de dozaj.

Rezafungin prezintă un grad de legare proteică ridicat și nu poate fi eliminat prin dializă (vezi pct. 5.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antimicotice pentru uz sistemic, alte antimicotice pentru uz sistemic, cod ATC: J02AX08

Mecanism de acțiune

Rezafungin inhibă selectiv sinteza fungică de 1,3- β -D-glucan. Aceasta duce la inhibarea formării de 1,3- β -D-glucan, o componentă esențială a peretelui celulei fungice care nu este prezentă în celulele mamiferelor. Inhibarea sintezei de 1,3- β -D-glucan duce la o activitate fungicidă rapidă și dependentă de concentrație la specia *Candida* (spp.).

Activitate *in vitro*

Valorile MIC₉₀ ale rezafungin (obținute prin folosirea unei metodologii EUCAST modificate) sunt în general $\leq 0,016$ mg/l la alte specii *Candida* decât *parapsilosis* (*Candida parapsilosis* MIC₉₀ = 2 mg/l).

În cadrul testării rezafungin împotriva unei serii de specii de *Candida* izolate clinic îmbogățite pentru tulpini rezistente la echinocandine și/sau la azoli, activitatea acestuia a fost similară cu cea a anidulafunginului.

Rezistență

Susceptibilitatea redusă la echinocandine, inclusiv rezafungin, rezultă din mutațiile genelor *FKS* codificatoare ale subunității catalitice glucan sintetază (*FKS1* pentru majoritatea *Candida* spp.; *FKS1* și *FKS2* pentru *C. glabrata*).

Criterii de interpretare a testării susceptibilității

Criteriile de interpretare a CMI (concentrația minimă inhibitorie) pentru testele de susceptibilitate au fost stabilite de Comitetul European pentru Teste de Susceptibilitate Antimicrobiană (EUCAST) pentru rezafungin și sunt enumerate aici:

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

A fost folosită o metodologie EUCAST modificată de determinare a CMI prin microdiluție în bulion pentru testarea susceptibilității *Candida* spp. la rezafungin și pentru a obține valorile critice de interpretare respective.

Eficacitate clinică

Candidemia și candidoza invazivă la pacienți adulți

Eficacitatea rezafungin în tratarea pacienților cu candidemie și/sau candidoză invazivă (C/CI) a fost evaluată într-un studiu unic de fază 3.

Studiul de fază 3 a fost multicentric, prospectiv, randomizat și dublu-orb. Au fost excluși din studiu pacienții cu artrită septică într-o articulație protetică, osteomielită, endocardită sau miocardită, meningită, endoftalmită, corioretinită sau orice infecție a sistemului nervos central, candidoză diseminată cronică și candidoză a tractului urinar secundară utilizării instrumentelor pentru obstrucții sau intervenții chirurgicale. Subiecții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a primi rezafungin 400 mg ca doză de încărcare în ziua 1, urmată de 200 mg în ziua 8 și de doze săptămânale ulterioare timp de 2 - 4 săptămâni în total sau caspofungin ca doză unică de încărcare de 70 mg intravenos în ziua 1 urmată de caspofungin 50 mg intravenos o dată pe zi pentru un tratament total de 14 - 28 de zile.

În cazul grupurilor de tratament cu rezafungin și caspofungin, 77,0 % și, respectiv, 74,2 % din pacienți au avut un diagnostic final de candidemie. Majoritatea au avut un scor APACHE II modificat < 20, reprezentând 84,4 % și, respectiv, 81,5 % din pacienții cu rezafungin și, respectiv, caspofungin. În cazul grupurilor de tratament cu rezafungin și caspofungin, 88,5 % și, respectiv, 91,1 % din pacienți au avut un ANC $\geq 500/\text{mm}^3$ la momentul inițial.

Obiectivul primar de eficacitate a fost răspunsul global (confirmat de comitetul pentru analiza datelor [DRC]) în ziua 14. Răspunsul global a fost stabilit pe baza răspunsului clinic, a răspunsului micologic și a răspunsului radiologic (pentru subiecții cu CI eligibili). Non-inferioritatea urma să se stabilească dacă limita inferioară a intervalului de încredere (ÎI) de 95 % pentru diferența ratelor de vindecare în ziua 14 (rezafungin-caspofungin) era $> -20\%$. Obiectivele secundare de eficacitate au inclus mortalitatea din orice cauză în ziua 30 [MOC în ziua 30] și răspunsul global în ziua 5. Rezultatele pentru aceste obiective de eficacitate sunt prezentate în tabelul 2 pentru setul de analiză mITT (intenție de tratament modificată), definit ca toți subiecții cu o infecție cu *Candida* documentată pe baza evaluării laboratorului central a hemoculturii sau a unei culturi dintr-un loc în mod normal steril obținute cu ≤ 4 zile (96 de ore) înaintea randomizării și care au primit ≥ 1 doză de medicament pentru investigație clinică.

Tabelul 2. Rezumatul rezultatelor studiului de fază 3 ReSTORE (set de analiză mITT)

	Rezafungin (R) (N = 115) n (%)	Caspofungin (C) (N = 117) n (%)	Diferență (R-C) (ÎI 95 %)
Răspuns global (vindecare) [1]			
Ziua 5	60 (52,2)	57 (48,7)	3,5 (-9,4, 16,2)
Ziua 14	65 (56,5)	67 (57,3)	-1,0 (-13,5, 11,6)
MOC în ziua 30 (decedați) [2, 3]	29 (25,2)	29 (24,8)	0,4 (-10,8, 11,6)
[1] Intervalele de încredere (ÎI) bilaterale de 95% pentru diferențele observate la ratele de vindecare (rezafungin minus caspofungin) se calculează folosind metodologia neajustată Miettinen și Nurminen, cu excepția vindecării globale în ziua 14, care este calculată prin ajustări pentru cele două straturi de randomizare (diagnostic [doar candidemie; candidoză invazivă] și scorul APACHE II/ANC [scor APACHE II ≥ 20 SAU ANC < 500 celule/mm^3; scor APACHE II < 20 ȘI ANC ≥ 500 celule/mm^3] la selecție) folosind metodologia Miettinen și Nurminen. Pentru ponderarea straturilor se folosesc ponderile Cochran-Mantel-Haenszel. [2] Intervalul de încredere (ÎI) bilateral de 95% pentru diferența observată la ratele de deces, grupul de tratament cu rezafungin minus caspofungin, se calculează folosind metodologia neajustată Miettinen și Nurminen. [3] Subiecți decedați înainte sau în ziua 30 sau cu statut necunoscut privind supraviețuirea.			

Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentului a amânat obligația de a prezenta rezultatele studiilor cu REZZAYO la una sau mai multe subcategorii din rândul copiilor și adolescenților aflați sub tratament pentru candidoză invazivă (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Caracteristici farmacocinetice generale

Caracteristicile farmacocinetice ale rezafungin au fost stabilite la subiecți sănătoși, populații speciale și pacienți. Rezafungin are un timp de înjumătățire lung, ceea ce permite administrarea unei doze pe săptămână. Starea de echilibru este obținută cu prima doză de încărcare (de două ori doza de întreținere săptămânală).

Distribuție

Rezafungin se distribuie rapid, cu un volum de distribuție aproximativ egal cu apa din organism (~ 40 l). Nivelul de legare proteică al rezafungin este ridicat la om (> 97 %).

Metabolizare

In vitro, rezafungin a fost stabil la toate speciile după incubare cu microzomi hepatici și intestinali și cu hepatocite.

Într-un studiu clinic cu doză unică s-a administrat rezafungin radiomarcant (^{14}C) (aproximativ 400 mg/200 μCi radioactivitate) unor voluntari sănătoși. Principala fracție circulantă a fost rezafungin de origine; ASC plasmatic al rezafungin a reprezentat ~ 77 % din ASC total al substanței marcate cu radiocarbon, cu metaboliți individuali reprezentând sub 10 % fiecare.

Eliminare

În urma dozelor unice de rezafungin (perfuzie intravenoasă timp de 1 h; 50, 100, 200 și 400 mg), clearance-ul mediu total corporal al rezafungin a fost scăzut (aproximativ 0,2 l/h) la toate nivelurile de dozare cu un timp de înjumătățire mediu terminal de 127 - 146 ore. Frația de doză excretată în urină ca rezafungin nemodificat a fost < 1 % la toate nivelurile de dozare, ceea ce indică o contribuție minoră a clearance-ului renal în excretarea rezafungin.

Într-un studiu clinic cu doză unică s-a administrat rezafungin radiomarcant (^{14}C) (aproximativ 400 mg/200 μCi radioactivitate) unor voluntari sănătoși. Recuperarea medie totală estimată a radioactivității a fost de 88,3 % în ziua 60, pe baza datelor interpolate (de la vizitele de revenire la clinică în zilele 29 și 60). Aproximativ 74 % din doza radioactivă recuperată a fost în fecale (în principal ca rezafungin nemodificat) și 26 % în urină (în principal ca metaboliți), ceea ce arată că eliminarea rezafungin se face în principal prin excreția fecalelor ca rezafungin nemodificat.

Linearitate

În urma perfuziei intravenoase a unei doze unice, farmacocinetica rezafungin este liniară la dozele între 50 și 1400 mg. Timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime (T_{max}) a fost observat la finalul perfuziei, conform așteptărilor, la toate dozele, iar ASC a crescut proporțional cu doza.

Categorii speciale de populație

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica rezafungin a fost examinată la subiecți cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B, n = 8) și severă (Child-Pugh C, n = 8). Expunerea medie la rezafungin a fost redusă cu aproximativ 30 % la subiecții cu insuficiență hepatică moderată și severă comparativ cu subiecții echivalenți cu funcție hepatică normală. Farmacocinetica rezafungin a fost similară la subiecții cu insuficiență hepatică moderată și severă, iar expunerea la rezafungin nu s-a modificat pe măsura intensificării gradului de insuficiență hepatică. Insuficiența hepatică nu a avut un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii rezafungin.

Insuficiență renală

O analiză farmacocinetică a populației, inclusiv cu date din studii de fază 1, fază 2 și fază 3, a arătat că clearance-ul creatininei nu este o covariabilă semnificativă a farmacocineticii rezafungin.

Vârstnici

O analiză farmacocinetică a populației, inclusiv cu date din studii de fază 1, fază 2 și fază 3, a arătat că vârsta nu este o covariabilă semnificativă a farmacocineticii rezafungin.

Greutate

O analiză farmacocinetică a populației, inclusiv cu date din studii de fază 1, fază 2 și fază 3, a arătat că suprafața corporală este o covariabilă semnificativă a farmacocineticii rezafungin. Simularea expunerii la pacienți obezi din punct de vedere clinic (indicele de masă corporală (IMC) ≥ 30) a arătat că expunerea a fost diminuată la acești subiecți, însă diminuarea nu este considerată semnificativă clinic.

Gen/Etnie

O analiză farmacocinetică a populației, inclusiv cu date din studii de fază 1, fază 2 și fază 3, a arătat că genul și etnia nu sunt covariabile semnificative ale farmacocineticii rezafungin.

5.3 Date preclinice de siguranță

Rezafungin a indus un răspuns acut de eliberare de histamine la șobolan, dar nu și la maimuță.

Rezafungin a avut un rezultat negativ pentru genotoxicitate în studiile *in vitro* privind celulele bacteriene și de mamifere și într-un studiu de micronucleu la șobolan.

În cadrul studiilor de toxicologie a reproducerii, rezafungin nu a afectat împerecherea sau fertilitatea la șobolanii masculi și femele după administrarea intravenoasă (bolus scurt) o dată la 3 zile la doze de până la 45 mg/kg (de 6 ori expunerea clinică, pe baza ASC determinată într-un studiu separat la șobolani). În cadrul studiului privind fertilitatea masculină, s-a observat o scădere a motilității spermatozoizilor la ≥ 30 mg/kg și majoritatea masculilor la 45 mg/kg au prezentat o hipospermie ușoară/moderată și nu au avut spermatozoizi motili detectabili. La doze de rezafungin ≥ 30 mg/kg a existat o incidență crescută a spermatozoizilor cu morfologie anormală, precum și o degenerare ușoară până la moderată a tubilor seminiferi.

În cadrul unui studiu toxicologic de 3 luni la șobolan, rezafungin a fost administrat intravenos (bolus scurt) o dată la 3 zile. Masculii cărora li s-a administrat doza de 45 mg/kg au prezentat o degenerare/atrofie tubulară minimă în testicule și resturi celulare în epididimi la sfârșitul celor 3 luni. Incidența acestei constatări s-a redus până la sfârșitul unei perioade de reversibilitate de 4 săptămâni.

În schimb, nu au existat efecte testiculare, epididimale sau asupra spermatogenezei la 45 mg/kg (de aproximativ 4,7 ori mai mare decât doza clinică pe baza comparațiilor ASC) la șobolanii la care medicamentul a fost administrat intravenos (bolus scurt) o dată pe săptămână timp de 6 luni sau după o perioadă de recuperare de 6 luni.

Concentrația de spermatozoizi, productivitatea, morfologia și motilitatea nu au fost afectate la maimuțele adulte cărora li s-a administrat o dată pe săptămână rezafungin, până la 30 mg/kg (de aproximativ 6 ori doza clinică pe baza comparațiilor ASC) timp de 11 sau 22 săptămâni sau după o perioadă de recuperare de 52 săptămâni.

Nu s-a observat nicio toxicitate reproductivă sau de dezvoltare în urma expunerii la rezafungin prin administrare intravenoasă la femelele gestante de șobolani și iepuri la o concentrație plasmatică ASC la starea de echilibru $\geq$ de 3,0 ori decât concentrația preconizată la om.

În cadrul unui studiu privind dezvoltarea pre- și post-natală la șobolan cărora li s-au administrat până la 45 mg/kg rezafungin intravenos, nu au fost înregistrate efecte adverse privind creșterea, maturizarea puilor sau parametrii neurocomportamentali sau reproductivi. Rezafungin a fost identificat în concentrații reduse în plasma fetoșilor animalelor tratate (cu concentrații în plasma fetală reprezentând 2,0-3,6 % din concentrațiile identificate în plasma maternă) și a fost excretat în laptele matern (cu concentrații în lapte reprezentând 22-26 % din concentrațiile identificate în plasma maternă).

Tremorul intențional reversibil (definit ca un tremor care este mai pronunțat atunci când sunt inițiate mișcări) a fost observat într-un studiu de 3 luni la maimuță cu administrare o dată la 3 zile și a avut o incidență mai mare la ≥ 30 mg/kg. Nivelul fără efect observat (NOEL) pentru tremor intențional este considerat a fi de 10 mg/kg în acest studiu (de aproximativ 2,5 ori doza clinică pe baza comparațiilor ASC). Nu a fost observat tremor intențional în cadrul studiului cu durată de 6 luni la maimuțe, în care

animalele au primit intravenos o doză de până la 30 mg/kg, o dată pe săptămână, (aproximativ de 5,8 ori mai mare decât doza clinică, pe baza comparațiilor ASC), sau în cadrul oricărui studiu la șobolan-.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol
Histidină
Polisorbat 80
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

4 ani.

Stabilitatea soluției reconstituite în flacon și a soluției diluate pentru perfuzie

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării în cazul reconstituirii cu apă pentru injecții s-a demonstrat a fi de până la 24 de ore la 25 °C și între 2 și 8 °C.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a soluției diluate pentru perfuzie (imediat după reconstituire) s-a demonstrat a fi de 48 de ore la 25 °C și între 2 și 8 °C.

Din punct de vedere microbiologic, soluția reconstituită și soluția diluată pentru perfuzie trebuie utilizate imediat. În cazul în care utilizarea nu este imediată, condițiile de păstrare în timpul utilizării înainte de administrarea efectivă sunt în responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 de ore la o temperatură între 2 și 8 °C de la prima deschidere, cu excepția cazului în care reconstituirea și diluarea au avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

Flaconul se păstrează în ambalajul secundar pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de sticlă cu dop de cauciuc clorobutilic și sigiliu de aluminiu cu capac detașabil din plastic.

Mărimea ambalajului: 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

REZZAYO trebuie administrat ca agent unic prin perfuzie intravenoasă în soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) pentru injecție, soluție de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45 %) pentru injecție sau 5 % glucoză.

INSTRUCȚIUNI PRIVIND UTILIZAREA LA ADULȚI

REZZAYO trebuie reconstituit și diluat înaintea administrării.

Din punct de vedere microbiologic, soluția reconstituită și soluția diluată pentru perfuzie trebuie utilizate imediat. În cazul în care utilizarea nu este imediată, condițiile de păstrare în timpul utilizării înainte de administrarea efectivă sunt în responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 de ore la o temperatură între 2 și 8 °C de la prima deschidere, cu excepția cazului în care reconstituirea și diluarea au avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

Fiecare flacon se reconstituie prin tehnici aseptice folosind 9,5 ml de apă pentru injecții. Concentrația flaconului reconstituit va fi de 20 mg/ml. Nu utilizați soluție sterilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) pentru injecții pentru reconstituirea flaconului, ci doar apă pentru injecții.

Pentru a reduce la minimum formarea spumei, flaconul nu trebuie agitat sau amestecat viguros. Pulberea de culoare alb spre galben pal se va dizolva complet. Se amestecă printr-o mișcare ușoară de rotire timp de 5 minute până când soluția reconstituită este limpede, incoloră spre galben pal. Soluția reconstituită trebuie inspectată vizual pentru a identifica particule în suspensie sau modificarea culorii. În caz de anomalii, nu utilizați flaconul.

Flaconul este pentru utilizare unică. Prin urmare, concentratul reconstituit neutilizat trebuie eliminat imediat.

În cazul dozei de încărcare de 400 mg, etapa reconstituirii trebuie repetată pentru flaconul suplimentar de REZZAYO (vezi tabelul de dozare).

Volumul total perfuzat trebuie să fie de 250 ml, prin urmare, volumul pungii (sau flaconului) pentru perfuzia intravenoasă trebuie ajustat corespunzător, conform tabelului de dozare. Se transferă în condiții aseptice 10 ml din fiecare flacon reconstituit într-o pungă (sau flacon) de perfuzie intravenoasă care conține fie soluție de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9 %) pentru injecții, fie soluție de clorură de sodiu de 4,5 mg/ml (0,45 %) pentru injecții, fie glucoză 5 %. Volumul total reconstituit care trebuie adăugat în punga sau flaconul de perfuzie intravenoasă este prezentat în tabelul de dozare. Soluția se amestecă prin răsturnarea ușoară a pungii (sau flaconului) de perfuzie intravenoasă. A se evita agitarea excesivă.

După diluare, soluția trebuie eliminată în cazul în care apar particule în suspensie sau modificări de culoare.

TABEL DE DOZARE - PREPARAREA SOLUȚIEI PENTRU PERFUZIE LA ADULȚI

Doză (mg)	Număr de flacoane	Volumul care trebuie scos din punga (sau flaconul) de 250 ml pentru perfuzie intravenoasă (ml)	Volumul de apă pentru injecții care trebuie adăugat în fiecare flacon (ml)	Volumul total reconstituit care trebuie adăugat în punga/flaconul pentru perfuzie iv (ml)	Volum total perfuzie (ml)	Concentrație finală a soluției de perfuzare (mg/ml)
400	2	20	9,5	20*	250	1,6
200	1	10	9,5	10	250	0,8

* 10 ml din fiecare din cele două flacoane, în total 20 ml.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1775/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 decembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Fareva Mirabel
Route de Marsat Riom
Clermont-Ferrand
63963
Franța

SAU

Mundipharma DC B.V.
Leusderend 16
Leusden
Utrecht
3832 RC
Țările de Jos

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**AMBALAJUL SECUNDAR****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

REZZAYO 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
rezafungin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține 200 mg rezafungin (sub formă de acetat)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și, manitol, histidină, polisorbat 80, acid clorhidric, hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

Flaconul se păstrează în ambalajul secundar pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1775/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

REZZAYO 200 mg pulbere pentru concentrat
rezafungin
Administrare i.v

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

REZZAYO 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă rezafungin

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Dumneavoastră puteți ajuta raportând orice reacții adverse ați putea avea. Vedeți finalul punctului 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este REZZAYO și pentru ce se utilizează.
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze REZZAYO
3. Cum se administrează REZZAYO
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează REZZAYO
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este REZZAYO și pentru ce se utilizează

Ce este REZZAYO

REZZAYO conține substanța activă rezafungin, care este un antimicotic. Rezafungin aparține unui grup de medicamente care se numește echinocandine.

Pentru ce se utilizează REZZAYO

Acest medicament este administrat adulților cu candidoză invazivă, o infecție fungică gravă la nivelul țesuturilor sau organelor ce este cauzată de drojdii numite *Candida*.

Cum acționează REZZAYO

Acest medicament blochează acțiunea unei enzime (un tip de proteină) de care au nevoie celulele fungice pentru a produce o moleculă care le întărește pereții celulari. Aceasta fragilizează celulele fungice și oprește dezvoltarea fungilor. Aceasta oprește răspândirea infecției și oferă o șansă apărării naturale a corpului de a elimina infecția.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze REZZAYO

REZZAYO nu trebuie administrat

- dacă sunteți alergic la rezafungin, la alte echinocandine (precum caspofungin, anidulafungin) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze REZZAYO, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

REZZAYO poate provoca reacții alergice severe, care apar brusc (reacții anafilactice), însoțite de dificultăți la respirație, umflare, senzație de leșin, bătăi rapide ale inimii, transpirație și pierdere a conștienței. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza atent pe durata administrării REZZAYO. În cazul în care apare o reacție alergică gravă, medicul dumneavoastră vă va opri definitiv tratamentul.

Reacții asociate perfuziei

REZZAYO poate provoca reacții asociate perfuziei, care pot include înroșire a pielii (înroșire trecătoare la nivelul feței și gâtului), senzație de căldură, greață (senzație de rău) și apăsare în zona pieptului. Este posibil ca medicul dumneavoastră să decidă să vă monitorizeze pe durata perfuziei, pentru identificarea unor semne de reacție asociată perfuziei. Este posibil ca medicul dumneavoastră să decidă încetinirea vitezei perfuziei (picurare) în cazul apariției unei reacții asociate perfuziei.

Efecte asupra ficatului

Este posibil ca medicul dumneavoastră să decidă să vă monitorizeze mai îndeaproape dacă dezvoltăți probleme ale ficatului în timpul tratamentului.

Sensibilitate la lumină

REZZAYO vă poate crește riscul de fototoxicitate (afecțiuni în care pielea sau ochii devin foarte sensibili la lumina soarelui sau la alte forme de lumină). Pe durata tratamentului și timp de 7 zile după administrarea ultimei doze din acest medicament, trebuie să evitați expunerea la soare sau utilizarea de lumini artificiale pentru bronzare, fără o protecție (cum ar fi crema de protecție solară).

REZZAYO împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Nu trebuie să utilizați acest medicament decât la indicațiile specifice ale medicului dumneavoastră. Dacă sunteți gravidă sau alăptați sau credeți că ați putea fi gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Dacă sunteți femeie aflată la vârstă fertilă, este posibil să fiți sfătuită de către medicul dumneavoastră să folosiți metode contraceptive în timpul tratamentului cu REZZAYO. Efectul REZZAYO asupra femeilor însărcinate sau care alăptează nu este cunoscut.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca acest medicament să aibă un efect asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

REZZAYO conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză, ceea ce înseamnă că este practic „fără sodiu”.

3. Cum se administrează REZZAYO

Acest medicament va fi preparat și administrat de către un medic sau un cadru medical.

Doza recomandată

Tratamentul dumneavoastră va începe cu o „doză de încărcare” (o doză inițială de medicament care este mai mare decât doza de întreținere) de 400 mg în prima zi. În continuare, se va administra o doză de întreținere de 200 mg în ziua 8 a tratamentului și o dată pe săptămână ulterior.

REZZAYO ar trebui să vi se administreze o dată pe săptămână prin perfuzie (picurare) direct în venă. Perfuzia durează cel puțin 1 oră. Medicul dumneavoastră va stabili durata perfuziei, putând-o prelungi până la 3 ore pentru a evita reacțiile asociate perfuziei.

Medicul dumneavoastră va stabili cât timp veți primi tratamentul în funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament și de starea dumneavoastră.

În general, tratamentul dumneavoastră va continua cel puțin 14 zile după ultima zi în care vi s-a detectat *Candida* în sânge.

În cazul în care simptomele de candidoză invazivă revin, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau unui alt cadru medical.

Dacă vi se administrează mai mult REZZAYO decât trebuie

Nu trebuie să luați acest medicament mai mult de o dată pe săptămână. În cazul în care sunteți îngrijorat de faptul că poate ați primit prea mult REZZAYO, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau unui alt cadru medical.

Dacă uitați să luați REZZAYO

Având în vedere că acest medicament vi se va administra sub atentă supraveghere medicală, este puțin probabil să uitați să luați o doză. Cu toate acestea, dacă ratați o programare pentru a primi acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau unui alt cadru medical cât mai curând posibil pentru a stabili o nouă programare.

Dacă încetați să luați REZZAYO

Medicul dumneavoastră va monitoriza răspunsul și starea dumneavoastră pentru a determina când trebuie oprit tratamentul cu acest medicament. Nu ar trebui să aveți reacții adverse după întrerupere.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave - adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau unui alt cadru medical în cazul în care experimentați una dintre următoarele reacții adverse:

- înroșirea pielii, senzație de căldură, greață (senzație de rău), apăsare în zona pieptului - acestea pot fi semne că aveți o reacție legată de perfuzie (frecventă – poate afecta până la 1 din 10 persoane).

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- nivel scăzut al potasiului în sânge (hipopotasemie)
- diaree
- febră (pirexie)
- număr scăzut de celule roșii din sânge (anemie)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- nivel scăzut de magneziu în sânge (hipomagneziemie); nivel scăzut al fosfatului în sânge (hipofosfatemie)
- tensiune arterială scăzută (hipotensiune)
- respirație șuierătoare
- vărsături
- senzație de rău (greață)
- durere de stomac (abdominală)
- constipație
- înroșirea pielii (eritem)

- înroșire tranzitorie
- niveluri sanguine crescute ale fosfatazei alcaline, o enzimă (proteină) produsă în ficat, oase, rinichi și intestin
- niveluri crescute ale enzimelor hepatice (incluzând alaninaminotransferaza și aspartataminotransferaza)
- niveluri sanguine crescute ale bilirubinei, un produs de la degradarea celulelor roșii sanguine

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- niveluri sanguine crescute ale fosfaților (hiperfosfatemie)
- nivel scăzut al sodiului în sânge (hiponatremie)
- pielea sau ochii devin foarte sensibili la lumina solară sau la alte forme de lumină (fototoxicitate)
- tremurături (tremor)
- niveluri sanguine ridicate ale eozinofilelor (un tip de celule albe)

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- reacție alergică severă, care apare brusc (reacție anafilactică)
- papule (urticarie)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează REZZAYO

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

Flaconul se păstrează în ambalajul secundar pentru a fi protejat de lumină.

Doar un cadru medical instruit care a citit în întregime instrucțiunile poate prepara acest medicament pentru utilizare. În mod normal, REZZAYO trebuie utilizat imediat ce a fost preparat. Totuși, soluția perfuzabilă reconstituită și diluată poate fi păstrată până la 24 de ore în frigider.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține REZZAYO

- Substanța activă este rezafungin. Fiecare flacon conține rezafungin 200 mg (sub formă de acetat).
- Celelalte componente sunt manitol, histidină, polisorbit 80, acid clorhidric, hidroxid de sodiu (vezi pct. 2 „REZZAYO conține sodiu”).

Cum arată REZZAYO și conținutul ambalajului

REZZAYO este o pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat) într-un flacon de sticlă cu dop de cauciuc și sigiliu de aluminiu și capac de plastic detașabil. Este un aglomerat sau o pulbere albă spre galben pal. Fiecare ambalaj conține 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Fareva Mirabel
Route de Marsat Riom
Clermont-Ferrand
63963
Franța

SAU

Mundipharma DC B.V.
Leusderend 16
Leusden
Utrecht
3832 RC
Țările de Jos

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

REZZAYO trebuie administrat ca agent unic prin perfuzie intravenoasă în soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) pentru injecție, soluție de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45 %) pentru injecție sau 5 % glucoză.

INSTRUCȚIUNI PRIVIND UTILIZAREA LA ADULȚI

REZZAYO trebuie reconstituit și diluat înaintea administrării.

Din punct de vedere microbiologic, soluția reconstituită și soluția diluată pentru perfuzie trebuie utilizate imediat. În cazul în care utilizarea nu este imediată, condițiile de păstrare în timpul utilizării înainte de administrarea efectivă sunt în responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să

depășească 24 de ore la o temperatură între 2 și 8 °C de la prima deschidere, cu excepția cazului în care reconstituirea și diluarea au avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

Fiecare flacon se reconstituie prin tehnici aseptice folosind 9,5 ml de apă pentru injecții. Concentrația flaconului reconstituit va fi de 20 mg/ml. Nu utilizați soluție sterilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) pentru injecții pentru reconstituirea flaconului, ci doar apă pentru injecții.

Pentru a reduce la minimum formarea spumei, flaconul nu trebuie agitat sau amestecat viguros. Pulberea de culoare alb spre galben pal se va dizolva complet. Se amestecă printr-o mișcare ușoară de rotire timp de 5 minute până când soluția reconstituită este limpede, incoloră spre galben pal. Soluția reconstituită trebuie inspectată vizual pentru a identifica particule în suspensie sau modificarea culorii. În caz de anomalii, nu utilizați flaconul.

Flaconul este pentru utilizare unică. Prin urmare, concentratul reconstituit neutilizat trebuie eliminat imediat.

În cazul dozei de încărcare de 400 mg, etapa reconstituirii trebuie repetată pentru flaconul suplimentar de REZZAYO (vezi tabelul de dozare).

Volumul total perfuzat trebuie să fie de 250 ml, prin urmare, volumul pungii (sau flaconului) pentru perfuzia intravenoasă trebuie ajustat corespunzător, conform tabelului de dozare. Se transferă în condiții aseptice 10 ml din fiecare flacon reconstituit într-o pungă (sau flacon) de perfuzie intravenoasă care conține fie soluție de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9 %) pentru injecții, fie soluție de clorură de sodiu de 4,5 mg/ml (0,45 %) pentru injecții, fie glucoză 5 %. Volumul total reconstituit care trebuie adăugat în punga sau flaconul de perfuzie intravenoasă este prezentat în tabelul de dozare. Soluția se amestecă prin răsturnarea ușoară a pungii (sau flaconului) de perfuzie intravenoasă. A se evita agitarea excesivă.

După diluare, soluția trebuie eliminată în cazul în care apar particule în suspensie sau modificări de culoare.

TABEL DE DOZARE - PREPARAREA SOLUȚIEI PENTRU PERFUZIE LA ADULȚI

Doză (mg)	Număr de flacoane	Volumul care trebuie scos din punga (sau flaconul) de 250 ml pentru perfuzie intravenoasă (ml)	Volumul de apă pentru injecții care trebuie adăugat în fiecare flacon (ml)	Volumul total reconstituit care trebuie adăugat în punga/flaconul pentru perfuzie iv (ml)	Volum total perfuzie (ml)	Concentrație finală a soluției de perfuzare (mg/ml)
400	2	20	9,5	20*	250	1,6
200	1	10	9,5	10	250	0,8

* 10 ml din fiecare din cele două flacoane, în total 20 ml.

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE CARE STAU LA BAZA MODIFICĂRII CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI (AUTORIZAȚIILOR) DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind raportul (rapoartele) periodic(e) actualizat(e) privind siguranța (PSUR) pentru rezafungin, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind reacția anafilactică din raportările spontane, inclusiv o relație temporală strânsă și dispariția reacției adverse la întreruperea medicamentului și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație de cauzalitate între rezafungină și reacția anafilactică este cel puțin o posibilitate rezonabilă. Prin urmare, PRAC a concluzionat că informațiile privind medicamentele care conțin rezafungină trebuie modificate în consecință.

După examinarea recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale ale PRAC și cu motivele care stau la baza recomandării.

Motivele modificării termenilor autorizației (autorizațiilor) de introducere pe piață

Pe baza concluziilor științifice privind rezafungina, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc al medicamentului (medicamentelor) care conține (conțin) rezafungină rămâne neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse la informațiile despre medicament.

CHMP recomandă modificarea termenilor autorizației (autorizațiilor) de introducere pe piață