

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

REZZAYO 200 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 200 mg rezafungínu (ako acetát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok

Biely až bledožltý koláč alebo prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek REZZAYO je indikovaný na liečbu invazívnej kandidózy u dospelých.

Je potrebné vziať na vedomie oficiálne usmernenie pre vhodné používanie antimykotík.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu liekom REZZAYO má začať lekár so skúsenosťami s liečbou invazívnych plesňových infekcií.

Dávkovanie

Na 1. deň sa podá jedna nasycovacia dávka 400 mg, po ktorej nasleduje dávka 200 mg na 8. deň a následne jedenkrát týždenne.

Trvanie liečby má byť založené na klinickej a mikrobiologickej odpovedi pacienta. Vo všeobecnosti má antimykotická liečba pokračovať aspoň 14 dní po poslednej pozitívnej kultivácii. Počas klinických skúšaní boli pacienti liečení rezafungínom maximálne 28 dní. Informácie o bezpečnosti rezafungínu v prípade trvania liečby dlhšieho ako 4 týždne sú obmedzené.

Ak sa naplánovaná dávka vynechá (nepodá sa v pridelený deň), vynechaná dávka sa má podať čo najskôr.

- Ak sa vynechaná dávka podá do 3 dní po pridelenom dni, ďalšia týždenná dávka sa môže podať tak, ako je naplánované.
- Ak sa vynechaná dávka podá viac ako 3 dni po pridelenom dni, schéma dávkovania sa má zmeniť tak, aby sa zabezpečilo, že sú aspoň 4 dni do ďalšej dávky.
- Ak sa podávanie začne znova po najmenej 2 týždňoch vynechaného dávkovania, dávkovanie sa má začať znova nasycovacou dávkou 400 mg.

Osobitné populácie

Staršie osoby

U starších pacientov vo veku 65 rokov alebo starších sa nevyžaduje úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava dávky. Tento liek sa môže podávať bez ohľadu na načasovanie hemodialýzy (pozri časť 5.2).

Iné populácie

Nevyžaduje sa úprava dávky na základe hmotnosti pacientov (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku REZZAYO u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Len na intravenózne použitie.

Po rekonštitúcii a zriedení (pozri časť 6.6) sa má roztok podávať pomalou intravenóznou infúziou v trvaní približne 1 hodiny, pričom čas infúzie sa môže predĺžiť až na 180 minút s cieľom kontrolovať akékoľvek rozvíjajúce sa príznaky reakcie súvisiacej s infúziou (pozri časť 4.4).

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Precitlivenosť na iné lieky z triedy echinokandínov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinnosť rezafungínu sa hodnotila len u obmedzeného počtu neutropenických pacientov (pozri časť 5.1).

Účinky na pečeň

V klinických skúšaniach sa u niektorých pacientov liečených rezafungínom pozorovali zvýšené hladiny pečeňových enzýmov. U niektorých pacientov so závažnými základnými ochoreniami, ktorí užívali viaceré súběžné lieky spolu s rezafungínom, sa vyskytla klinicky významná dysfunkcia pečene; príčinný vzťah s rezafungínom nebol stanovený. Pacientov, u ktorých sa vyskytli zvýšené hladiny pečeňových enzýmov počas liečby rezafungínom, je potrebné monitorovať a znova vyhodnotiť pomer prínosu a rizika pokračujúcej liečby rezafungínom.

Reakcie súvisiace s infúziou

V prípade rezafungínu sa vyskytovali prechodné reakcie súvisiace s infúziou charakterizované sčervenáním, pocitom tepla, nauzeou a tlakom na hrudníku.

V klinických skúšaníach infúzne reakcie odzneli do niekoľkých minút, niektoré bez prerušenia alebo ukončenia infúzie. Pacientov je potrebné počas infúzie monitorovať. Ak sa infúzia zastaví v dôsledku reakcie, po odznení symptómov je možné zväziť opätovné spustenie infúzie pomalšou rýchlosťou.

Fototoxicita

Rezafungín môže spôsobiť zvýšené riziko fototoxicity. Pacientov je potrebné poučiť, aby sa počas liečby a 7 dní po poslednom podaní rezafungínu vyhýbali vystavovaniu slnku a iným zdrojom UV žiarenia bez primeranej ochrany.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

V klinických podmienkach sa posudzoval potenciál liekových interakcií rezafungínu s niektorými skúšobnými substrátmi enzýmov cytochrómu P450 a/alebo transportérovými proteínmi. Potreba úprav dávky sa považuje za nepravdepodobnú pre lieky, ktoré sú substrátmi enzýmov CYP2C8, CYP3A4, CYP1A2 a CYP2B6 a transportérových proteínov P-gp, BCRP, OATP, OCT1, OCT2, MATE1 a MATE2, keď sa podávajú spolu s rezafungínom.

V klinických podmienkach sa posudzoval aj potenciál liekových interakcií rezafungínu s niektorými súbežne podávanými liekmi. Potreba úprav dávky sa považuje za nepravdepodobnú pre takrolimus, cyklosporín, ibrutinib, mofetil-mykofenolát a venetoklax, keď sa podávajú spolu s rezafungínom.

Rezafungín je *in vitro* metabolicky stabilný a zistilo sa, že nie je substrátom pre transportné proteíny BCRP, P-gp, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCTN1 a OCTN2. Preto sa potreba úpravy dávky rezafungínu považuje za nepravdepodobnú, keď sa rezafungín podáva súbežne s inými liekmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití rezafungínu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách nepreukázali reprodukčnú ani vývojovú toxicitu (pozri časť 5.3). V štúdiách na zvieratách sa preukázalo, že rezafungín prechádza cez placentárnu bariéru. Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

Rezafungín sa neodporúča používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu, ak prínos neprevyšuje potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii údaje o použití rezafungínu u laktujúcich žien. Nie je známe, či sa rezafungín alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Vylučovanie rezafungínu do mlieka sa pozorovalo u potkanov (pozri časť 5.3).

Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu rezafungínom, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o účinku rezafungínu na fertilitu u ľudí. Rezafungín neovplyvnil fertilitu u samíc potkanov ani reprodukčný výkon u samcov potkanov napriek reverzibilným účinkom na semenníky u samcov potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liek REZZAYO nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Na základe skúseností z klinických skúšaní boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami rezafungínu hypokaliémia, pyrexia a hnačka (veľmi časté nežiaduce reakcie).

V prípade rezafungínu sa vyskytovali prechodné reakcie súvisiace s infúziou charakterizované sčervenáním, pocitom tepla, nauzeou a tlakom na hrudníku (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúca tabuľka obsahuje nežiaduce reakcie od 151 účastníkov, ktorí dostávali rezafungín 400/200 mg, uvedené podľa triedy orgánových systémov (SOC) a preferovaných výrazov podľa databázy MedDRA s frekvenciou: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), a zo spontánnych hlásení s neznámou frekvenciou (z dostupných údajov). V rámci každého zoskupenia frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Tabuľka nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Menej časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému		Anémia		
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypokaliémia	Hypomagneziémia, hypofosfatémia	Hyperfosfatémia, hyponatriémia	
Poruchy ciev		Hypotenzia		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Sípot		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Vracanie, nauzea, abdominálna bolesť, zápcha		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Erytém, vyrážka	Fototoxicita	Urtikária
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového			Tremor	

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ≥1/ 10	Časté ≥1/100 až <1/10	Menej časté ≥1/1 000 až <1/100	Neznáme
tkaniva				
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšená hladina alkalického fosfatázy v krvi, zvýšená hladina pečenej enzýmov, zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina bilirubínu v krvi	Zvýšený počet eozinofilov	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		Reakcie súvisiace s infúziou		

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania sa odporúča podporná starostlivosť a symptomatická liečba so zachovaním homeostázy a vitálnych funkcií.

V klinickom skúšaní fázy 1 sa podávali jednotlivé dávky 600 mg a 1 400 mg bez hlásenej toxicity obmedzujúcej dávku. V klinickom skúšaní fázy 2 sa podávali dávky rezafungínu 400 mg jedenkrát týždenne maximálne 4 týždne bez hlásenej toxicity obmedzujúcej dávku.

Rezafungín sa vo veľkej miere viaže na proteíny a neočakáva sa, že bude dialyzovateľný (pozri časť 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotiká na systémové použitie, iné antimykotiká na systémové použitie, ATC kód: J02AX08

Mechanizmus účinku

Rezafungín selektívne inhibuje plesňovú 1,3-β-D-glukánsyntázu. To vedie k inhibícii tvorby 1,3-β-D-glukánu, základnej zložky bunkovej steny plesne, ktorá nie je prítomná v cicavčích bunkách. Inhibícia syntézy 1,3-β-D-glukánu vedie k rýchlej fungicídnej aktivite pri druhoch rodu *Candida* (spp.) v závislosti od koncentrácie.

Aktivita *in vitro*

Hodnoty MIC₉₀ rezafungínu (získané s použitím upravenej metodiky EUCAST) sú zvyčajne ≤ 0,016 mg/l u iných druhov ako *Candida parapsilosis* (MIC₉₀ *Candida parapsilosis* = 2 mg/l).

Pri testovaní v porovnaní so zbierkou klinických izolátov druhov *Candida* spp. obohatenú o kmene rezistentné voči echinokandínu a/alebo voči azolu bola aktivita rezafungínu podobná ako v prípade anidulafungínu.

Rezistencia

Znížená citlivosť na echinokandíny vrátane rezafungínu sú dôsledkom mutácií génov *FKS* kódujúcich katalytickú podjednotku glukánsyntázy (*FKS1* pre väčšinu druhov *Candida* spp.; *FKS1* a *FKS2* pre *C. glabrata*).

Interpretačné kritériá testovania citlivosti

Európsky výbor pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (EUCAST) stanovil interpretačné kritériá MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) na testovanie citlivosti pre rezafungín a sú uvedené tu: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Na testovanie citlivosti druhov *Candida* spp. na rezafungín, ako aj na získanie príslušných interpretačných bodov zlomu sa použila upravená metodika výboru EUCAST pre MIC mikroriedenia bujónu.

Klinická účinnosť

Kandidémia a invazívna kandidóza u dospelých pacientov

V jedinej štúdií fázy 3 sa hodnotila účinnosť rezafungínu pri liečbe pacientov s kandidémiou a/alebo invazívnou kandidózou (C/IC).

Táto štúdia fázy 3 bola multicentrická, prospektívna, randomizovaná a dvojito zaslepená. Zo štúdie boli vylúčení pacienti so septickou artritídou v kĺbe s protézou, s osteomyelitídou, endokarditídou alebo myokarditídou, meningitídou, endoftalmitídou, chorioretinitídou alebo akoukoľvek infekciou centrálnej nervovej sústavy, chronickou diseminovanou kandidózou a kandidózou močových ciest sekundárne po obštrukcii alebo v dôsledku chirurgických nástrojov. Účastníci boli randomizovaní v pomere 1 : 1 na podávanie rezafungínu ako nasycovacej dávky 400 mg na 1. deň, po ktorej nasledovala dávka 200 mg na 8. deň a potom jedenkrát týždenne počas celkovo 2 až 4 týždňov, alebo kaspofungínu ako jednej intravenózne nasycovacej dávky 70 mg na 1. deň, po ktorej nasledoval intravenóznym kaspofungín 50 mg jedenkrát denne s celkovým trvaním liečby 14 dní až 28 dní.

V skupine liečenej rezafungínom malo konečnú diagnózu iba kandidémia 70,0 % pacientov a v skupine liečenej kaspofungínom 68,7 % pacientov. Väčšina z nich mala modifikované skóre APACHE II < 20, čo predstavuje 84,0 % a 81,1 % pacientov s rezafungínom, resp. kaspofungínom. V skupine liečenej rezafungínom a kaspofungínom malo 88,0 %, resp. 93,9 % pacientov vo východiskovom bode ANC ≥ 500/mm³.

Primárnym výsledkom účinnosti bola globálna odpoveď (potvrdená komisiou na kontrolu údajov [DRC]) na 14. deň. Globálna odpoveď sa stanovila z klinickej odpovede, mykologickej odpovede a rádiologickej odpovede (pre oprávnených účastníkov s IC). K záveru o neinferiorite sa dospelo, ak bola dolná hranica 95 % intervalu spoľahlivosti (IS) pre rozdiel v mierach uzdravenia na 14. deň (rezafungín - kaspofungín) > -20 %. Sekundárne výsledky účinnosti zahŕňali mortalitu z akejkoľvek príčiny na 30. deň [30-denná ACM] a globálnu odpoveď na 5. deň. Výsledky týchto ukazovateľov sú uvedené v tabuľke 2 pre súbor analýzy mITT definovaný ako všetci účastníci so zdokumentovanou infekciou vyvolanou mikroorganizmom *Candida* na základe hodnotenia kultivácie krvi alebo kultivácie zo zvyčajne sterilného miesta získaného ≤ 4 dni (96 hodín) pred randomizáciou, ktorí dostali ≥ 1 dávku skúšaného lieku, v centrálnom laboratóriu.

Tabuľka 2. Zhrnutie výsledkov skúšania fázy 3 ReSTORE (súbor analýzy mITT)

	Rezafungín (R) (N = 93) n (%)	Kaspo fungín (C) (N = 94) n (%)	Rozdiel (R - K) (95 % IS) [1]
Globálna odpoveď (uzdravenie) [1]			
5. deň	52 (55,9)	49 (52,1)	3,8 (-10,5, 17,9)
14. deň	55 (59,1)	57 (60,6)	-1,1 (-14,9, 12,7)
ACM na 30. deň (mŕtvi) [2, 3]	22 (23,7)	20 (21,3)	2,4 (-9,7, 14,4)
<p>[1] Obojstranné 95 % intervaly spoľahlivosti (IS) pre pozorované rozdiely v mierach uzdravenia (rezafungín mínus kaspo fungín) sa vypočítali s prihliadnutím na dve randomizačné vrstvy (diagnóza [len kandidémia; invazívna kandidóza] a skóre APACHE II/ANC [skóre APACHE II \geq 20 ALEBO ANC < 500 buniek/mm³; skóre APACHE II < 20 A ANC \geq 500 buniek/mm³] pri skriningu) s použitím metódy podľa Miettinen a Nurminen. Pre váhy vrstiev sa použili Cochranove-Mantelove-Haenszelove váhy.</p> <p>[2] Obojstranný 95 % interval spoľahlivosti (IS) pre pozorovaný rozdiel v mierach úmrtia (liečebná skupina s rezafungínom mínus kaspo fungín) sa vypočítal s použitím neupravenej metódy podľa Miettinen a Nurminen.</p> <p>[3] Účastníci, ktorí zomreli na 30. deň alebo pred 30. dňom, alebo s neznámym stavom prežitia.</p>			

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom REZZAYO v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe invazívnej kandidózy (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecné farmakokinetické charakteristiky

Farmakokinetika rezafungínu bola charakterizovaná v prípade zdravých jedincov, špeciálnych populácií a pacientov. Rezafungín má dlhý polčas, čo umožňuje podávanie jedenkrát týždenne. Rovnovážny stav sa dosiahne pri prvej nasycovacej dávke (dvojnásobok týždennej udržiavacej dávky).

Distribúcia

Rezafungín sa rýchlo distribuuje s distribučným objemom, ktorý sa približne rovná telesnej vode (~ 40 l). Väzba rezafungínu na proteíny u ľudí je vysoká (> 97 %).

Biotransformácia

In vitro bol rezafungín stabilný medzi jednotlivými druhmi po inkubácii s pečenejmi a črevnými mikrozómami a s hepatocytmi.

V klinickom skúšaní, v ktorom sa podávala jedna dávka, sa rádioaktívne označený (¹⁴C) rezafungín (približne 400 mg/200 μ Ci rádioaktivity) podával zdravým dobrovoľníkom. Hlavnou cirkulujúcou zložkou bol materský rezafungín, plazmatická AUC rezafungínu predstavovala ~ 77 % celkovej rádiouhlíkovej AUC a jednotlivé metabolity predstavovali menej ako 10 % pre každý.

Eliminácia

Po jednotlivých dávkach rezafungínu (intravenózne infúzie trvajúca 1 hodinu; 50, 100, 200 a 400 mg) bol priemerný celkový telesný klírens rezafungínu nízky (približne 0,2 l/h) na všetkých úrovniach dávky s priemerným terminálnym polčasom 127 až 146 hodín. Frakcia dávky vylúčenej v moči vo

forme nezmeneného rezafungínu bola < 1 % na všetkých úrovniach dávky, čo poukazuje na malý podiel renálneho klírensu pri vylučovaní rezafungínu.

V klinickom skúšaní, v ktorom sa podávala jedna dávka, sa rádioaktívne označený (^{14}C) rezafungín (približne 400 mg/200 μCi rádioaktivity) podával zdravým dobrovoľníkom. Odhadovaná priemerná celková spätne získaná rádioaktivita na 60. deň na základe interpolovaných údajov (z opakovaných návštev klinického pracoviska na 29. deň a 60. deň) bola 88,3 %. Približne 74 % spätne získanej rádioaktívnej dávky sa zistilo v stolici (najmä ako nezmenený rezafungín) a 26 % v moči (najmä ako metabolity), z čoho vyplýva, že k eliminácii rezafungínu dochádza najmä vylúčením stolicou vo forme nezmeneného rezafungínu.

Linearita

Po intravenóznei infúzii jednej dávky je farmakokinetika rezafungínu lineárna v rozsahu dávok 50 až 1 400 mg. Čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie (T_{max}) sa pozoroval podľa očakávania na konci infúzie pre všetky dávky a AUC sa zvyšovala úmerne k dávke.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika rezafungínu sa skúmala u jedincov so stredne závažnou (trieda B podľa Childa-Pugha, $n = 8$) a závažnou (trieda C podľa Childa-Pugha, $n = 8$) poruchou funkcie pečene. Priemerná expozícia rezafungínu bola znížená približne o 30 % u jedincov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zodpovedajúcimi jedincami s normálnou funkciou pečene. Farmakokinetika rezafungínu u jedincov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene bola podobná a expozícia rezafungínu sa nemenila so zvyšujúcim sa stupňom poruchy funkcie pečene. Porucha funkcie pečene nemala klinicky významný vplyv na farmakokinetiku rezafungínu.

Porucha funkcie obličiek

Populačná farmakokinetická analýza zahŕňajúca údaje zo štúdií fázy 1, fázy 2 a fázy 3 preukázala, že klírens kreatinínu nebol významným kovariátom farmakokinetiky rezafungínu.

Starší pacienti

Populačná farmakokinetická analýza zahŕňajúca údaje zo štúdií fázy 1, fázy 2 a fázy 3 preukázala, že vek nebol významným kovariátom farmakokinetiky rezafungínu.

Telesná hmotnosť

Populačná farmakokinetická analýza zahŕňajúca údaje zo štúdií fázy 1, fázy 2 a fázy 3 preukázala, že plocha povrchu tela bola významným kovariátom farmakokinetiky rezafungínu. Simulácia expozície u klinicky obéznych pacientov (index telesnej hmotnosti (BMI) ≥ 30) preukázala, že expozícia bola u týchto jedincov znížená, ale zníženie sa nepovažuje za klinicky významné.

Pohlavie/etnická príslušnosť

Populačná farmakokinetická analýza zahŕňajúca údaje zo štúdií fázy 1, fázy 2 a fázy 3 preukázala, že pohlavie a etnická príslušnosť neboli významnými kovariátmi farmakokinetiky rezafungínu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Rezafungín indukoval akútnu odpoveď vo forme uvoľnenia histamínu u potkanov, ale nie u opíc.

Rezafungín bol negatívny z hľadiska genotoxicity v *in vitro* štúdiách na bakteriálnych a cicavčích bunkách a v štúdií na mikrojadrách potkanov.

Počas reprodukčných toxikologických štúdií rezafungín neovplyvnil párenie ani fertilitu samcov ani samic potkanov po intravenóznom (krátky bolus) podávaní jedenkrát za 3 dni v dávkach do 45 mg/kg (6-násobok klinickej expozície na základe AUC určenej v samostatnej štúdií na potkanoch). Počas

štúdie fertility samcov sa zaznamenala znížená pohyblivosť spermii pri dávke ≥ 30 mg/kg a väčšina samcov pri dávke 45 mg/kg vykazovala miernu/stredne závažnú hypospermiu, pričom nemali žiadne detegovateľné pohyblivé spermie. Pri dávkach rezafungínu ≥ 30 mg/kg sa pozoroval zvýšený výskyt spermii s abnormálnou morfológiou, ako aj mierna až stredne závažná degenerácia semenotvorných kanálikov.

V 3-mesačnej toxikologickej štúdií na potkanoch sa rezafungín podával intravenózne (krátky bolus) jedenkrát za 3 dni. Samce, ktoré dostávali dávku 45 mg/kg, vykazovali na konci 3 mesiacov minimálnu tubulárnu degeneráciu/atrofiu semenníkov a bunkové zvyšky v nadsemenníkoch. Výskyt tohto zistenia sa znížil ku koncu 4-týždňového obdobia reverzibility.

Nepozorovali sa však žiadne účinky na semenníky, nadsemenníky ani spermatogézu pri dávkach 45 mg/kg (približne 4,7-násobok klinickej dávky na základe porovnaní AUC) u potkanov, ktoré dostávali intravenózne (krátky bolus) dávky jedenkrát týždenne počas 6 mesiacov alebo po 6-mesačnom období zotavovania.

U dospelých opíc, ktorým bol rezafungín podávaný jedenkrát týždenne v dávke do 30 mg/kg (približne 6-násobok klinickej dávky na základe porovnaní AUC) počas 11 alebo 22 týždňov alebo po 52-týždňovom období zotavovania, nebola ovplyvnená koncentrácia, rýchlosť produkcie, morfológia ani pohyblivosť spermii.

Po intravenóznom podaní rezafungínu gravidným potkanom a králikom pri $\geq 3,0$ -násobku predpokladanej plazmatickej koncentrácie AUC v rovnovážnom stave u ľudí sa nepozorovala reprodukčná ani vývojová toxicita.

V štúdií prenatalného a postnatalného vývinu u potkanov, ktorým bol podávaný rezafungín intravenózne v dávke až 45 mg/kg, sa nepozorovali nežiaduce účinky na rast, dozrievanie ani merania neurobehaviorálnej alebo reprodukčnej funkcie potomstva. Rezafungín bol merateľný pri nízkych koncentráciách v plazme plodov zvierat, ktorým bola podaná dávka (s koncentraciami v plazme plodov 2,0 – 3,6 % koncentracií zistených v plazme matiek), a vylučoval sa do materského mlieka (s koncentraciami v mlieku 22 – 26 % koncentracií zistených v plazme matiek).

V jednej 3-mesačnej štúdií na opiciach s podávaním jedenkrát za 3 dni sa pozoroval reverzibilný zámerný tremor (definovaný ako tremor, ktorý je výraznejší pri začatí pohybov), ktorý mal vyšší výskyt pri dávke ≥ 30 mg/kg. Za hladinu bez pozorovaného účinku (NOEL) pre zámerný tremor sa v tejto štúdií považuje 10 mg/kg (približne 2,5-násobok klinickej dávky na základe porovnaní AUC). Zámerný tremor sa nepozoroval -v 6-mesačnej štúdií na opiciach, v ktorej sa zvieratám podávala intravenózna dávka jedenkrát týždenne až 30 mg/kg (približne 5,8-násobok klinickej dávky na základe porovnaní AUC) ani v žiadnych štúdiách na potkanoch.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol,
histidín,
polysorbát 80,
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH),
hydroxid sodný (na úpravu pH).

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

3 roky.

Stabilita rekonštituovaného roztoku v injekčnej liekovke a zriedeného infúzneho roztoku

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania po rekonštitúcii s vodou na injekcie bola preukázaná do 24 hodín pri teplote 25 °C a pri teplote 2 až 8 °C.

Chemická a fyzikálna stabilita zriedeného infúzneho roztoku počas používania (okamžite po rekonštitúcii) bola preukázaná počas 48 hodín pri teplote 25 °C a pri teplote 2 až 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má rekonštituovaný roztok a zriedený infúzny roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužijú okamžite, za podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a uchovávanie by zvyčajne nemalo trvať dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C po prvom otvorení, pokiaľ sa rekonštitúcia a riedenie nevykonali za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenená injekčná liekovka s chlórbutylovou gumenou zátkou a hliníkovým uzáverom s plastovým odklápacím viečkom.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Liek REZZAYO sa má podávať ako jeden liek prostredníctvom intravenózneho infúzie v injekčnom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), injekčnom roztoku chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) alebo 5 % glukóze.

POKYNY NA POUŽITIE U DOSPELÝCH PACIENTOV

Liek REZZAYO sa musí pred podaním rekonštituovať a zriediť.

Z mikrobiologického hľadiska sa majú rekonštituovaný roztok a zriedený infúzny roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužijú okamžite, za podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a uchovávanie by zvyčajne nemalo trvať dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C po prvom otvorení, pokiaľ sa rekonštitúcia a riedenie nevykonali za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Pomocou aseptického techniky rekonštituujte každú injekčnú liekovku s 9,5 ml vody na injekcie. Koncentrácia rekonštituovanej injekčnej liekovky bude 20 mg/ml. Na rekonštitúciu injekčnej liekovky nepoužívajte sterilný injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), použite len vodu na injekcie.

Aby ste minimalizovali tvorbu peny, netraste ani nemiešajte intenzívne. Biely až bledožltý prášok sa úplne rozpustí. Miešajte jemným krúživým pohybom do 5 minút, kým rekonštituovaný roztok nie je

čirý, bezfarebný až bledožltý. Rekonštituovaný roztok sa má vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc alebo zmenu sfarbenia. Ak sa zistia nezrovnalosti, injekčnú liekovku nepoužívajte.

Injekčná liekovka je určená len na jedno použitie. Nepoužitý rekonštituovaný koncentrát sa preto musí okamžite zlikvidovať.

Pokiaľ ide o nasycovaciu dávku 400 mg, krok rekonštitúcie sa má zopakovať pre ďalšiu injekčnú liekovku lieku REZZAYO (pozri tabuľku s dávkovaním).

Celkový objem podaný infúziou má byť 250 ml, preto sa má zodpovedajúcim spôsobom upraviť objem vaku (alebo fľaše) na intravenóznou infúziou, ako je uvedené v tabuľke s dávkovaním. Asepticky prenete 10 ml z každej rekonštituovanej injekčnej liekovky do intravenózneho infúzneho vaku (alebo fľaše) obsahujúceho buď injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), injekčný roztok chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %), alebo 5 % glukózu. Celkový rekonštituovaný objem, ktorý sa má pridať do intravenózneho vaku alebo fľaše, je uvedený v tabuľke s dávkovaním. Zamiešajte roztok jemným prevrátením intravenózneho vaku (alebo fľaše). Vyhnite sa nadmernému miešaniu.

Po zriedení sa má roztok zlikvidovať, ak sa zistí prítomnosť častíc alebo zmena sfarbenia.

TABUĽKA S DÁVKOVANÍM – PRÍPRAVA INFÚZNEHO ROZTOKU U DOSPELÝCH

Dávka (mg)	Počet injekčných liekoviek	Objem, ktorý sa má odobrať z 250 ml intravenózneho vaku/fľaše (ml)	Objem vody na injekcie, ktorý sa má pridať do každej injekčnej liekovky (ml)	Celkový rekonštituovaný objem, ktorý sa má pridať do intravenózneho vaku/fľaše (ml)	Celkový objem infúzie (ml)	Konečná koncentrácia infúzneho roztoku (mg/ml)
400	2	20	9,5	20*	250	1,6
200	1	10	9,5	10	250	0,8

* 10 ml z každej z dvoch injekčných liekoviek s celkovým objemom 20 ml.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/23/1775/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ)
ZA UVOLENENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Fareva Mirabel
Route de Marsat Riom
Clermont-Ferrand
63963
Francúzsko

ALEBO

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

REZZAYO 200 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
rezafungín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 200 mg rezafungínu (ako acetát)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež, manitol, histidín, polysorbát 80, kyselinu chlorovodíkovú, hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúzny roztok

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/23/1775/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

REZZAYO 200 mg prášok na koncentrát
rezafungín
i. v. použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

REZZAYO 200 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok rezafungín

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je liek REZZAYO a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný liek REZZAYO
3. Ako sa liek REZZAYO podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek REZZAYO
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je liek REZZAYO a na čo sa používa

Čo je liek REZZAYO

Liek REZZAYO obsahuje liečivo rezafungín, čo je antimykotikum. Rezafungín patrí do skupiny liekov nazývaných echinokandíny.

Na čo sa liek REZZAYO používa

Tento liek sa podáva dospelým na liečbu invazívnej kandidózy, závažnej plesňovej infekcie v tkanivách alebo orgánoch, ktorá je spôsobená druhom kvasinky nazývanej *Candida*.

Ako liek REZZAYO pôsobí

Tento liek blokuje pôsobenie enzýmu (druh bielkoviny), ktorý bunky plesne potrebujú na vytvorenie molekuly, ktorá posilňuje ich bunkové steny. To spôsobuje krehkosť buniek plesne a zastavuje rast plesne. Tým sa zastaví šírenie infekcie a telu sa poskytne šanca odstrániť infekciu prirodzenou obranyschopnosťou.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný liek REZZAYO

Liek REZZAYO sa nesmie podávať

- ak ste alergický na rezafungín, iné echinokandíny (ako je kaspofungín, anidulafungín) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám bude podaný liek REZZAYO, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Účinky na pečeň

Ak sa u vás vyskytnú počas liečby problémy s pečeňou, váš lekár sa môže rozhodnúť pozornejšie sledovať funkciu vašej pečene.

Reakcie súvisiace s infúziou

REZZAYO môže spôsobiť reakcie súvisiace s infúziou, ktoré by mohli zahŕňať začervenanie kože (sčervenanie), pocit tepla, nauzeu (pocit nevoľnosti) a tlak na hrudníku. Váš lekár sa môže rozhodnúť sledovať vás počas infúzie z hľadiska prejavov reakcie súvisiacej s infúziou. Ak sa vyskytne reakcia súvisiaca s infúziou, váš lekár sa môže rozhodnúť spomaliť vám infúziu.

Citlivosť na svetlo

Liek REZZAYO môže u vás zvýšiť riziko fototoxicity (stav, pri ktorom sú koža alebo oči veľmi citlivé na slnečné svetlo alebo na iné formy svetla). Počas liečby a 7 dní po podaní vašej poslednej dávky tohto lieku by ste sa mali vyhýbať pobytu na slnku alebo používaniu solárií bez ochrany (ako je opaľovací krém).

Iné lieky a REZZAYO

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Tento liek by ste nemali užívať, ak vám to konkrétne nenariadil lekár. Ak ste tehotná alebo dojčíte, alebo ak si myslíte, že ste tehotná, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Ak ste žena v plodnom veku, váš lekár vám možno odporučí používať počas vašej liečby liekom REZZAYO antikoncepciu.

Účinok lieku REZZAYO u tehotných alebo dojčiacich žien nie je známy.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek pravdepodobne nebude mať účinok na vedenie vozidiel a obsluhu strojov.

REZZAYO obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako sa liek REZZAYO podáva

Tento liek bude pripravovať a podávať lekár alebo zdravotnícky pracovník.

Odporúčaná dávka

Vaša liečba sa začína tzv. nasycovacou dávkou (úvodná dávka lieku, ktorá je vyššia ako udržiavacia dávka) 400 mg na prvý deň. Potom bude nasledovať udržiavacia dávka 200 mg na 8. deň vašej liečby a následne jedenkrát týždenne.

Liek REZZAYO sa má podávať jedenkrát týždenne infúziou (kvapkaním) do žily. Bude to trvať aspoň 1 hodinu. Váš lekár určí, ako dlho bude infúzia trvať, pričom sa môže predĺžiť až na 3 hodiny, aby sa predišlo reakciám súvisiacim s infúziou.

Váš lekár určí, ako dlho musíte dostávať liečbu na základe vašej reakcie na liek a vášho stavu.

Vaša liečba bude zvyčajne pokračovať aspoň 14 dní po poslednom dni, keď vám v krvi zistili mikroorganizmus *Candida*.

Ak sa vrátia príznaky invazívnej kandidózy, okamžite o tom informujte svojho lekára alebo iného zdravotníckeho pracovníka.

Ak dostanete viac lieku REZZAYO, ako máte

Tento liek by ste nemali užívať viac ako jedenkrát týždenne. Ak máte obavy, že ste možno dostali príliš veľa lieku REZZAYO, okamžite o tom informujte svojho lekára alebo iného zdravotníckeho pracovníka.

Ak vynecháte dávku lieku REZZAYO

Keďže tento liek vám bude podávaný pod prísny lekárskym dohľadom, nie je pravdepodobné, že by ste vynechali dávku. Ak však vynecháte návštevu lekára na podanie tohto lieku, čo najskôr kontaktujte svojho lekára alebo iného zdravotníckeho pracovníka a naplánujte si novú návštevu.

Ak prestanete používať REZZAYO

Váš lekár bude sledovať vašu reakciu a stav, aby určil, kedy zastaviť vašu liečbu týmto liekom. Nemali by sa potom u vás vyskytovať žiadne vedľajšie účinky.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky – ak by sa u vás vyskytol ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, okamžite o tom informujte svojho lekára alebo iného zdravotníckeho pracovníka:

- začervenanie kože, pocit tepla, nauzea (pocit nevoľnosti), tlak na hrudníku – môžu to byť prejavy reakcie súvisiacej s infúziou (časté – môžu postihnúť až 1 osobu z 10).

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 osobu z 10)

- nízka hladina draslíka v krvi (hypokaliémia)
- hnačka
- horúčka (pyrexia)

Časté (môžu postihnúť až 1 osobu z 10)

- znížený počet červených krviniek (anémia)
- nízka hladina horčíka v krvi (hypomagneziémia)
- nízka hladina fosfátu v krvi (hypofosfatémia)
- nízky tlak krvi (hypotenzia)
- sipot
- vracanie
- pocit nevoľnosti (nauzea)
- bolesť žalúdka (abdominálna bolesť)
- zápcha
- začervenanie kože (erytém)
- vyrážka
- zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy v krvi, enzýmu (bielkoviny) vytváraného v pečeni, kostiach, obličkách a črevách
- zvýšená hladina pečenej enzýmov (vrátane alanínaminotransferázy a aspartátaminotransferázy)
- zvýšená hladina bilirubínu v krvi, produktu rozpadu červených krviniek

Menej časté (môžu postihnúť až 1 osobu zo 100)

- vysoká hladina fosfátov v krvi (hyperfosfatémia)
- nízka hladina sodíka v krvi (hyponatriémia)
- vysoká citlivosť kože a očí na slnečné svetlo alebo iné formy svetla (fototoxicita)
- triaška (tremor)
- vysoká hladina eozinofilov (druh bielych krviniek) v krvi

Neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- žihľavka (urtikária)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek REZZAYO

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a označení injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Tento liek môže pripraviť na použitie len vyškolený zdravotnícky pracovník, ktorý si prečítal úplné pokyny. Za normálnych okolností sa má liek REZZAYO po príprave použiť okamžite. Rekonštituovaný a zriedený infúzny roztok sa však môže uchovávať maximálne 24 hodín v chladničke.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo liek REZZAYO obsahuje

- Liečivo je rezafungín. Každá injekčná liekovka obsahuje 200 mg rezafungínu (ako acetát).
- Ďalšie zložky sú manitol, histidín, polysorbát 80, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný (pozri časť 2 „REZZAYO obsahuje sodík“).

Ako vyzerá liek REZZAYO a obsah balenia

Liek REZZAYO je koncentrát na infúzny roztok v sklenenej injekčnej liekovke s gumenou zátkou a hliníkovým uzáverom s plastovým odklápacím viečkom. Je to biely až bledozltý koláč alebo prášok. Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Fareva Mirabel
Route de Marsat Riom
Clermont-Ferrand
63963
Francúzsko

ALEBO

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <http://www.ema.europa.eu>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Liek REZZAYO sa má podávať ako jeden liek prostredníctvom intravenózneho infúzie v injekčnom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), injekčnom roztoku chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) alebo 5 % glukóze.

POKYNY NA POUŽITIE U DOSPELÝCH PACIENTOV

Liek REZZAYO sa musí pred podaním rekonštituovať a zriediť.

Z mikrobiologického hľadiska sa majú rekonštituovaný roztok a zriedený infúzný roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužijú okamžite, za podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a uchovávanie by zvyčajne nemalo trvať dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C po prvom otvorení, pokiaľ sa rekonštitúcia a riedenie nevykonali za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Pomocou aseptickú techniku rekonštituujte každú injekčnú liekovku s 9,5 ml vody na injekcie. Koncentrácia rekonštituovanej injekčnej liekovky bude 20 mg/ml. Na rekonštitúciu injekčnej liekovky nepoužívajte sterilný injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), použite len vodu na injekcie.

Aby ste minimalizovali tvorbu peny, netraste ani nemiešajte silno. Biely až bledožltý prášok sa úplne rozpustí. Miešajte jemným krúživým pohybom do 5 minút, kým rekonštituovaný roztok nie je číry, bezfarebný až bledožltý. Rekonštituovaný roztok sa má vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc alebo zmenu sfarbenia. Ak sa zistia nezrovnalosti, injekčnú liekovku nepoužívajte.

Injekčná liekovka je určená len na jedno použitie. Nepoužitý rekonštituovaný koncentrát sa preto musí okamžite zlikvidovať.

Pokiaľ ide o nasycovaciu dávku 400 mg, krok rekonštitúcie sa má zopakovať pre ďalšiu injekčnú liekovku lieku REZZAYO (pozri tabuľku s dávkovaním).

Celkový objem podaný infúziou má byť 250 ml, preto sa má zodpovedajúcim spôsobom upraviť objem vaku (alebo fľaše) na intravenóznú infúziu, ako je uvedené v tabuľke s dávkovaním. Asepticky prenete 10 ml z každej rekonštituovanej injekčnej liekovky do intravenózneho infúzneho vaku (alebo fľaše) obsahujúceho buď injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), injekčný roztok chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %), alebo 5 % glukózu. Celkový rekonštituovaný objem, ktorý sa má pridať

do intravenózneho vaku alebo fľaše, je uvedený v tabuľke s dávkovaním. Zamiešajte roztok jemným prevrátením intravenózneho vaku (alebo fľaše). Vyhnite sa nadmernému miešaniu.

Po zriedení sa má roztok zlikvidovať, ak sa zistí prítomnosť častíc alebo zmena sfarbenia.

TABUĽKA S DÁVKOVANÍM – PRÍPRAVA INFÚZNEHO ROZTOKU U DOSPELÝCH

Dávka (mg)	Počet injekčných liekoviek	Objem, ktorý sa má odobrať z 250 ml intravenózneho vaku/fľaše (ml)	Objem vody na injekcie, ktorý sa má pridať do každej injekčnej liekovky (ml)	Celkový rekonštituovaný objem, ktorý sa má pridať do intravenózneho vaku/fľaše (ml)	Celkový objem infúzie (ml)	Konečná koncentrácia infúzneho roztoku (mg/ml)
400	2	20	9,5	20*	250	1,6
200	1	10	9,5	10	250	0,8

* 10 ml z každej z dvoch injekčných liekoviek s celkovým objemom 20 ml.