

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

REZZAYO 200 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 200 mg rezafungina (v obliki acetata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat)

bela do bledo rumena pogača ali prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo REZZAYO je indicirano za zdravljenje invazivne kandidoze pri odraslih.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo antimikotikov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom REZZAYO mora uvesti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju invazivnih glivičnih okužb.

Odmerjanje

1. dan je potreben enkratni začetni odmerek 400 mg, ki mu sledi 200 mg na 8. dan in nato enkrat na teden.

Trajanje zdravljenja mora temeljiti na kliničnem in mikrobiološkem odzivu bolnika. Na splošno je treba zdravljenje z antimikotiki nadaljevati vsaj še 14 dni po zadnji pozitivni kulturi. Med kliničnimi preskušnji so bolnike zdravili z rezafunginom do 28 dni. Podatkov o varnosti zdravljenja z rezafunginom, daljšega od 4 tednov, je malo.

Če se načrtovani odmerek izpusti (če se ga ne da na predvideni dan), ga je treba dati čim prej.

- Če se izpuščeni odmerek da v 3 dneh po predvidenem dnevu, se naslednji tedenski odmerek lahko da po razporedu.
- Če se izpuščeni odmerek da več kot 3 dni po predvidenem dnevu, je treba razpored odmerjanja spremeniti tako, da pred naslednjim odmerkom minejo vsaj 4 dnevi.
- Če se zdravilo po vsaj 2 tednih izpuščenega odmerjanja začne ponovno dajati, je treba odmerjanje ponovno začeti z začetnim odmerkom 400 mg.

Posebne populacije

Starejši

Pri starejših bolnikih, starih 65 let ali več, prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Jetrna okvara

Pri bolnikih z jetrno okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna. To zdravilo je mogoče dati ne glede na čas hemodialize (glejte poglavje 5.2).

Druge populacije

Prilagoditev odmerka glede na telesno maso bolnika ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila REZZAYO pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Samo za intravensko uporabo.

Po rekonstituciji in redčenju (glejte poglavje 6.6) je treba raztopino dajati s počasnim intravenskim infundiranjem, ki naj traja približno 1 uro, čas infundiranja je mogoče podaljšati do 180 minut za obvladovanje morebitnega pojava simptomov z infuzijo povezane reakcije (glejte poglavje 4.4).

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Preobčutljivost na druge ehinokandine.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinkovitost rezafungina je bila ocenjena samo pri majhnem številu nevtropeničnih bolnikov (glejte poglavje 5.1).

Anafilaktične reakcije

Pri uporabi rezafungina so poročali o primerih anafilaktične reakcije. Ob pojavu anafilaktične reakcije je treba uporabo rezafungina prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Z infuzijo povezane reakcije

Pri uporabi rezafungina so se pojavile prehodne, z infuzijo povezane reakcije, za katere so bili značilni vročinski oblivi, občutek toplote, navzea in stiskanje v prsnem košu.

V kliničnih preskušanjih so z infuzijo povezane reakcije izzvenele v nekaj minutah, nekatere brez začasne ali trajne prekinitve infundiranja. Bolnike je treba med infundiranjem spremljati. Če je

infundiranje ustavljeno zaradi reakcije, je treba po tem, ko simptomi izzvenijo, razmisliti o nadaljevanju infundiranja z manjšo hitrostjo.

Učinki na jetra

V kliničnih preskušanjih so pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z rezafunginom, opazili zvišane vrednosti jetrnih encimov. Pri nekaterih bolnikih z resnimi osnovnimi boleznimi, ki so poleg rezafungina sočasno prejemali več zdravil, je prišlo do klinično pomembne jetrne disfunkcije; vzročne povezave z rezafunginom niso ugotovili. Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z rezafunginom pojavijo zvišane vrednosti jetrnih encimov, je treba spremljati in ponovno oceniti razmerje med koristmi in tveganji nadaljnjega zdravljenja z rezafunginom.

Fototoksičnost

Rezafungin lahko povzroči povečano tveganje fototoksičnosti. Bolnikom je treba svetovati, naj se med zdravljenjem in še 7 dni po zadnjem dajanju rezafungina izogibajo izpostavljanju soncu in drugim virom UV-sevanja brez ustrezne zaščite.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Možnost medsebojnega delovanja rezafungina s številnimi preskušanimi substrati encimov citokroma P450 in/ali prenašalnimi beljakovinami so klinično ocenili. Pri dajanju zdravil, ki so substrati za encime CYP2C8, CYP3A4, CYP1A2 in CYP2B6 in substrati prenašalnih beljakovin P-gp, BCRP, OATP, OCT1, OCT2, MATE1 in MATE2, skupaj z rezafunginom, je potreba po prilagoditvi odmerka malo verjetna.

Klinično so ocenili tudi možnost medsebojnega delovanja rezafungina s številnimi drugimi sočasno uporabljenimi zdravili. Pri sočasnem dajanju rezafungina s takrolimusom, ciklosporinom, ibrutinibom, mofetilmikofenolatom in venetoklaksom je potreba po prilagoditvi odmerka malo verjetna.

Rezafungin je *in vivo* presnovno stabilen in dokazano ni substrat prenašalnih beljakovin BCRP, P-gp, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCTN1 in OCTN2. Zato je potreba po prilagoditvi odmerka rezafungina pri sočasnem dajanju rezafungina z drugimi zdravili malo verjetna.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi rezafungina pri nosečnicah ni.

Študije na živalih niso pokazale škodljivega vpliva na razmnoževanje ali razvoj (glejte poglavje 5.3). Študije na živalih so pokazale, da rezafungin prehaja skozi posteljico. Morebitno tveganje za ljudi ni znano.

Uporaba rezafungina ni priporočljiva med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, razen če so koristi večje od morebitnega tveganja za plod.

Dojenje

Podatkov o uporabi rezafungina pri doječih materah ni. Ni znano, ali se rezafungin ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Izločanje rezafungina v mleko so opazili pri podganah (glejte poglavje 5.3).

Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z rezafunginom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o škodljivem vplivu rezafungina na razmnoževanje pri ljudeh ni. Rezafungin pri podganah ni vplival na plodnost samic ali na razmnoževanje pri samcih, kljub reverzibilnim učinkom na testise pri samcih podgan (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo REZZAYO nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki rezafungina, o katerih so najpogosteje poročali na podlagi izkušenj iz kliničnih preskušanj, so bili hipokaliemija, pireksija, anemija in driska (zelo pogosti neželeni učinki).

Pri uporabi rezafungina so se pojavile prehodne z infuzijo povezane reakcije, za katere so bili značilni vročinski oblivi, občutek toplote, navzea in stiskanje v prsnem košu (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov, prikazan v preglednici

Naslednja preglednica vključuje neželene učinke pri 173 preskušancih, ki so prejeli rezafungin 400/200 mg, pri čemer so le ti razvrščeni po organskih sistemih (SOC) in prednostnih izrazih MedDRA z naslednjo pogostnostjo: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in iz spontanega poročila z neznano pogostnostjo (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1. Preglednica neželenih učinkov

Organski sistem	Zelo pogosti $\geq 1/10$	Pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Občasni $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija			
Bolezni imunskega sistema				anafilaktična reakcija*
Presnovne in prehranske motnje	hipokaliemija	hipomagneziemija, hipofosfatemija	hiperfosfatemija, hiponatriemija	
Žilne bolezni		hipotenzija		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		piskajoče dihanje		
Bolezni prebavil	driska	bruhanje, navzea, bolečine v trebuhu, zaprtje		
Bolezni kože in podkožja		eritem, izpuščaj	fototoksičnost	urtikarija

Organski sistem	Zelo pogosti ≥ 1/10	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1000 do < 1/100	Neznana pogostnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			tremor	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija			
Preiskave		zvišanje alkalne fosfataze v krvi, zvišanje jetrnih encimov, zvišanje alanin aminotransferaze, zvišanje aspartat aminotransferaze, zvišanje vrednosti bilirubina v krvi	povečano število eozinofilcev	
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		z infuzijo povezane reakcije		

*glejte poglavje 4.4

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja se svetuje podporna nega in simptomatsko zdravljenje z vzdrževanjem homeostaze in vitalnih funkcij.

V kliničnem preskušanju faze 1 so dajali enkratne odmerke 600 mg in 1400 mg, pri čemer niso poročali o toksičnosti, zaradi katere bi bilo treba omejiti odmerek. V kliničnem preskušanju faze 2 so dajali odmerke rezafungina 400 mg enkrat na teden do 4 tedne, pri čemer niso poročali o toksičnosti, zaradi katere bi bilo treba omejiti odmerek.

Rezafungin se močno veže na beljakovine in ni pričakovati, da bi se z dializo odstranil iz telesa (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antimikotiki za sistemsko zdravljenje, drugi antimikotiki za sistemsko zdravljenje; oznaka ATC: J02AX08

Mehanizem delovanja

Rezafungin selektivno zavira glivni encim 1,3-β-D-glukan sintazo. To povzroči zaviranje nastajanja 1,3-β-D-glukana, ki je bistvena sestavina celične stene gliv in ni prisoten v sesalskih celicah. Zaviranje sinteze 1,3-β-D-glukana povzroči hitro fungicidno delovanje, odvisno od koncentracije proti vrstam gliv iz rodu *Candida* (spp.).

Delovanje *in vitro*

Vrednosti MIC₉₀ rezafungina (določene z uporabo modificirane metodologije EUCAST) pri glivah *Candida* spp., ki niso vrste *parapsilosis*, so običajno $\leq 0,016$ mg/l (vrednosti MIC₉₀ pri vrsti *Candida parapsilosis* = 2 mg/l).

Pri testiranju na zbirki kliničnih izolatov gliv *Candida* spp., obogatenih s sevi, odpornimi proti ehinokandinu in/ali azolu, je bilo delovanje rezafungina podobno kot pri anidulafunginu.

Odpornost

Zmanjšana občutljivost na ehinokandine, vključno z rezafunginom, je posledica mutacij v genih *FKS*, ki kodirajo katalitično podenoto glukana sintaze (*FKS1* pri večini gliv *Candida* spp.; *FKS1* in *FKS2* pri *C. glabrata*).

Razlagalni kriteriji testiranja občutljivosti

Razlagalne kriterije MIK (minimalna inhibitorna koncentracija) za testiranje občutljivosti je določil Evropski odbor za testiranje občutljivosti na protimikrobna zdravila (EUCAST – *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) za rezafungin in so navedeni tukaj

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

Za testiranje občutljivosti gliv *Candida* spp. na rezafungin ter pridobitev ustreznih interpretativnih mejnih vrednosti je bila uporabljena modificirana metodologija EUCAST za določitev MIK z mikrodilucijo v tekočem gojišču.

Klinična učinkovitost

Kandidemija in invazivna kandidoza pri odraslih bolnikih

Učinkovitost rezafungina pri zdravljenju bolnikov s kandidemijo in/ali invazivno kandidozo (K/IK) je bila ocenjena v eni študiji faze 3.

Študija faze 3 je bila multicentrična, prospektivna, randomizirana in dvojno slepa. Bolniki s septičnim artritisom v sklepu s protezo, osteomielitisom, endokarditisom ali miokarditisom, meningitisom, endoftalmitisom, horioretinitisom ali kakršno koli okužbo osrednjega živčnega sistema, kronično diseminirano kandidozo in kandidozo sečil zaradi zapore ali kirurških instrumentov so bili izključeni iz študije. Preskušanci so bili randomizirani v razmerju 1 : 1 na prejetje rezafungina z začetnim odmerkom 400 mg na 1. dan, ki mu sledi 200 mg na 8. dan in nato enkrat na teden, v skupnem trajanju od 2 do 4 tedne, ali na prejetje kaspofungina z enkratnim začetnim intravenskim odmerkom 70 mg na 1. dan, ki mu sledi kaspofungin 50 mg intravensko enkrat na dan v skupnem trajanju od 14 dni do 28 dni.

V skupinah zdravljenja z rezafunginom in kaspofunginom je imelo 77,0 % oz. 74,2 % bolnikov samo končno diagnozo kandidemije. Večina bolnikov je imela modificirano oceno APACHE II < 20, v skupini z rezafunginom 84,4 % preskušancev, v skupini s kaspofunginom pa 81,5 % preskušancev. V skupinah zdravljenja z rezafunginom in kaspofunginom je imelo 88,5 % oz. 91,1 % bolnikov izhodiščno vrednost ANC $\geq 500/\text{mm}^3$.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil globalni odziv (potrjen s strani Odbora za pregled podatkov (DRC – *Data Review Committee*) na 14. dan. Globalni odziv je bil določen na podlagi kliničnega odziva, mikološkega odziva in radiološkega odziva (za ustrezne preskušance z IK). Neinferiornost je bila dokazana, če je bila spodnja ocena za 95-% interval zaupanja (IZ) za razliko stopnje ozdravitve (rezafungin – kaspofungin) na 14. dan > –20 %. Sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti so vključevali smrtnost iz vseh razlogov (ACM – *all-cause mortality*) do 30. dne [ACM do 30. dne] in globalni odziv na 5. dan. Rezultati teh izidov so prikazani v preglednici 2 za nabor za

analizo mITT, ki je opredeljen kot vsi preskušanci z dokumentirano okužbo z glivo *Candida* na podlagi ocene centralnega laboratorija, pridobljene na podlagi preiskav krvi za kulture ali preiskav za kulture iz običajno sterilnega mesta, pridobljenih ≤ 4 dni (96 ur) pred randomizacijo, in ki so prejeli ≥ 1 odmerek zdravila v preskušanju.

Preglednica 2. Povzetek rezultatov iz študije ReSTORE faze 3 (nabor za analizo mITT)

	Rezafungin (R) (N = 115) n (%)	Kaspofungin (K) (N = 117) n (%)	Razlika (R–K) (95-% IZ)
Globalni odziv (ozdravitev) [1]			
5. dan	60 (52,2)	57 (48,7)	3,5 (–9,4; 16,2)
14. dan	65 (56,5)	67 (57,3)	–1,0 (–13,5; 11,6)
ACM do 30. dne (preminuli) [2, 3]	29 (25,2)	29 (24,8)	0,4 (–10,8; 11,6)
[1] Dvostranski 95-% intervali zaupanja (IZ) za opazovane razlike v stopnji ozdravitve (rezafungin minus kaspofungin) so izračunani z neprilagojeno metodologijo Miettinen in Nurminen, razen za globalno ozdravitev na 14. dan, ki se izračuna s prilagoditvijo za dva randomizacijska stratuma (diagnoza [samo kandidemija; invazivna kandidoza] in oceno APACHE II/ANC [ocena APACHE II ≥ 20 ALI ANC < 500 celic/mm³; ocena APACHE II < 20 IN ANC ≥ 500 celic/mm³] ob presejanju) z uporabo metodologije Miettinen in Nurminen. Za izračun uteži na ravni stratuma je uporabljena metoda Cochran-Mantel-Haenszel. [2] Dvostranski 95-% interval zaupanja (IZ) za opazovano razliko v stopnji smrti, skupina zdravljenja rezafungin minus kaspofungin, je izračunan z uporabo neprilagojene metodologije Miettinen in Nurminen. [3] Preskušanci, ki so umrli na 30. dan ali pred tem dnevom ali z neznanim stanjem preživetja.			

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom REZZAYO za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju invazivne kandidoze (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Splošne farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko rezafungina so ovrednotili pri zdravih preskušancih, posebnih populacijah in bolnikih. Rezafungin ima dolgo razpolovno dobo, kar omogoča odmerjanje enkrat na teden. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo s prvim začetnim odmerkom (dvakratni tedenski vzdrževalni odmerek).

Porazdelitev

Rezafungin se hitro porazdeli, z vrednostjo volumna porazdelitve, ki je približno enaka vrednosti vode v telesu (~ 40 l). Vezava rezafungina na beljakovine pri ljudeh je visoka (> 97 %).

Biotransformacija

Po *in vitro* inkubaciji z jetrnimi in črevesnimi mikrosomi in s hepatociti je bil rezafungin stabilen pri vseh vrstah.

V kliničnem preskušanju enkratnega odmerka so zdravim prostovoljcem dali radioaktivno označen (^{14}C) rezafungin (približno 400 mg/200 μCi radioaktivnosti). Glavni krožeči del rezafungina je bila izhodna učinkovina; vrednost AUC rezafungina v plazmi je predstavljala $\sim 77\%$ vrednosti AUC vsega radioaktivnega ogljika, pri čemer so posamezni presnovki predstavljali vsak po manj kot 10 %.

Izločanje

Po enkratnih odmerkih rezafungina (1-urno intravensko infundiranje; 50, 100, 200 in 400 mg) je bil povprečni skupni očistek rezafungina iz telesa majhen (približno 0,2 l/h) pri vseh stopnjah odmerka, povprečni končni razpolovni čas pa od 127 do 146 ur. Delež odmerka, izločenega z urinom v obliki nespremenjenega rezafungina, je bil pri vseh stopnjah odmerka $< 1\%$, kar kaže, da se rezafungin v manjši meri izloči preko ledvic.

V kliničnem preskušanju enkratnega odmerka so zdravim prostovoljcem dali radioaktivno označen (^{14}C) rezafungin (približno 400 mg/200 μCi radioaktivnosti). Na podlagi interpoliranih podatkov je bila ocenjena povprečna popolna obnovitev radioaktivnosti 88,3 % na 60. dan (od kontrolnih obiskov kliničnega oddelka na 29. dan in 60. dan). Približno 74 % rekuperiranega radioaktivnega odmerka je bilo v blatu (pretežno v obliki nespremenjenega rezafungina) in 26 % v urinu (v glavnem v obliki presnovkov), kar kaže, da se rezafungin izloča pretežno z blatom v obliki nespremenjenega rezafungina.

Linearnost

Po enkratnem intravenskem infundiranju je farmakokinetika rezafungina linearna v razponu odmerkov od 50 do 1400 mg. Čas do doseganja največje koncentracije v plazmi ($T_{\max}$) so opazili ob koncu infundiranja, kot je bilo pričakovano, pri vseh odmerkih, vrednost AUC pa se je povečevala sorazmerno z odmerkom.

Posebne populacije

Jetrna okvara

Farmakokinetiko rezafungina so raziskali pri preiskovancih z zmerno (Child-Pugh B, $n = 8$) in hudo (Child-Pugh C, $n = 8$) jetrno okvaro. Povprečna izpostavljenost rezafunginu se je pri preskušancih z zmerno in hudo jetrno okvaro zmanjšala za približno 30 % v primerjavi s primerljivimi preskušanci z normalnim delovanjem jeter. Farmakokinetika rezafungina je bila pri preskušancih z zmerno in hudo jetrno okvaro podobna, izpostavljenost rezafunginu pa se z naraščajočo stopnjo jetrne okvare ni spremenila. Jetrna okvara ni imela klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko rezafungina.

Ledvična okvara

Populacijska analiza farmakokinetike, ki je vključevala podatke iz študij faze 1, faze 2 in faze 3, je pokazala, da očistek kreatinina ni bil pomembna sospremenljivka farmakokinetike rezafungina.

Starejši

Populacijska analiza farmakokinetike, ki je vključevala podatke iz študij faze 1, faze 2 in faze 3, je pokazala, da starost ni bila pomembna sospremenljivka farmakokinetike rezafungina.

Telesna masa

Populacijska analiza farmakokinetike, ki je vključevala podatke iz študij faze 1, faze 2 in faze 3, je pokazala, da površina telesa pa je bila pomembna sospremenljivka farmakokinetike rezafungina. Simulacija izpostavljenosti pri bolnikih s klinično prekomerno telesno maso (indeks telesne mase (ITM) ≥ 30) je pokazala, da se je izpostavljenost pri teh preskušancih zmanjšala, vendar se zmanjšanje ne šteje za klinično pomembno.

Spol/etnična pripadnost

Populacijska analiza farmakokinetike, ki je vključevala podatke iz študij faze 1, faze 2 in faze 3, je pokazala, da spol in etnična pripadnost nista bili pomembni sospremenljivki farmakokinetike rezafungina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Rezafungin je povzročil akutni odziv na sproščanje histamina pri podganah, ne pa tudi pri opicah.

Rezafungin je bil negativen za genotoksičnost v študijah *in vitro* bakterijskih in sesalskih celic ter v študiji mikrojedr pri podganah.

V študijah škodljivega vpliva na razmnoževanje rezafungin po intravenskem (s kratkim bolusom) dajanju na vsake 3 dni v odmerkih do 45 mg/kg (6-kratnik klinične izpostavljenosti na podlagi AUC, določene v ločeni študiji pri podganah) ni vplival na parjenje ali plodnost pri samcih in samicah podgan. V študiji plodnosti pri samcih so pri odmerku ≥ 30 mg/kg opazili zmanjšano gibljivost sperme, pri večini samcev je pri odmerku 45 mg/kg prišlo do blage/zmerne hipospermije in gibljive sperme ni bilo zaznati. Pri odmerkih rezafungina ≥ 30 mg/kg je prišlo do povečane pojavnosti sperme z nenormalno morfologijo in blage do zmerne degeneracije semenskih cevčic.

V 3-mesečni toksikološki študiji pri podganah so rezafungin dajali intravensko (s kratkim bolusom) enkrat na vsake 3 dni. Pri samcih, ki so prejeli odmerek 45 mg/kg, je ob koncu 3 mesecev prišlo do minimalne degeneracije/atrofije cevčic v testisih in celičnega drobirja v epididimisu. Pojavnost tega izsledka se je do konca 4-tedenskega obdobja reverzibilnosti zmanjšala.

Nasprotno pri podganah, ki so jim zdravilo v odmerku 45 mg/kg (približno 4,7-kratnik kliničnega odmerka na podlagi primerjav AUC) 6 mesecev dajali intravensko (s kratkim bolusom) enkrat na teden, ali po 6-mesečnem obdobju okrevanja ni bilo učinkov na testise, epididimis ali spermatogenezo.

Vpliva na koncentracijo, hitrost nastajanja, morfologijo in gibljivost sperme pri odraslih opicah, ki so jim rezafungin dajali enkrat na teden v odmerku do 30 mg/kg (približno 6-kratnik kliničnega odmerka na podlagi primerjav AUC) v obdobju 11 ali 22 tednov ali po 52-tedenskem obdobju okrevanja ni bilo.

Pri rezafunginu niso opazili škodljivega vpliva na razmnoževanje ali na razvoj po intravenskem dajanju brejim podganam in kuncem v odmerkih, ki so bili enakovredni $\geq 3,0$ -kratniku predvidene izpostavljenosti v stanju dinamičnega ravnovesja glede na vrednost AUC v plazmi pri človeku.

V študijah pred- in poporodnega razvoja pri podganah, ki so jim dajali do 45 mg/kg rezafungina intravensko, ni bilo neželenih učinkov na rast, razvoj ali meritve nevrovedenjske ali reproduktivne funkcije pri mladičih. Rezafungin je bilo mogoče izmeriti v majhnih koncentracijah v plazmi plodov živali, ki so prejemale odmerke zdravila (s koncentracijami v plazmi plodov 2,0–3,6 % od vrednosti, ki so jih našli v plazmi mater), in se je izločil z materinim mlekom (s koncentracijami v mleku 22–26 % od vrednosti, ki so jih našli v plazmi mater).

V 3-mesečni študiji na opicah so po dajanju enkrat na vsake 3 dni opazili reverzibilne intencijske tremorje (opredeljene kot tremor, ki je izrazitejši ob začetku premikanja), njihova pojavnost pa je bila večja pri odmerku ≥ 30 mg/kg. V tej študiji so presodili, da je raven brez opaženega učinka (NOEL – *No Observed Effect Level*) za intencijske tremorje 10 mg/kg (približno 2,5-kratnik kliničnega odmerka na podlagi primerjav AUC). Intencijskih tremorjev niso opazili v 6-mesečni študiji na opicah, v kateri so živalim enkrat na teden dajali intravenske odmerke do 30 mg/kg (približno 5,8-kratnik kliničnega odmerka na podlagi primerjav AUC), in v kateri koli študiji na podganah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
histidin
polisorbat 80
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

4 leta

Stabilnost rekonstituirane raztopine v viali in razredčene raztopine za infundiranje

Kemijsko in fizikalno stabilnost pri rekonstituciji z vodo za injekcije med uporabo so dokazali za do 24 ur pri temperaturi 25 °C in 2 °C–8 °C.

Kemijsko in fizikalno stabilnost razredčene raztopine za infundiranje (takoj po rekonstituciji) med uporabo so dokazali za 48 ur pri temperaturi 25 °C in 2 °C–8 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba rekonstituirano raztopino in razredčeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je za pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik, običajno pa shranjevanje ne sme biti daljše od 24 ur pri temperaturi 2 °C–8 °C od prvega odprtja, razen če sta rekonstitucija in redčenje potekala v nadzorovanih in potrjenih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklena viala s klorobutilnim gumijastim zamaškom in aluminijastim tesnilom s plastično snemljivo zaporko.

Velikost pakiranja: 1 viala.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zdravilo REZZAYO je treba dati kot samostojno zdravilo z intravenskim infundiranjem v raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, raztopini natrijevega klorida 4,5 mg/ml (0,45 %) za injiciranje ali 5 % glukozi.

NAVODILA ZA UPORABO PRI ODRASLIH BOLNIKI

Zdravilo REZZAYO je treba pred dajanjem rekonstituirati in razredčiti.

Z mikrobiološkega vidika je treba rekonstituirano raztopino in razredčeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je za pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik, običajno pa shranjevanje ne sme biti daljše od 24 ur pri temperaturi 2 °C–8 °C od prvega odprtja, razen če sta rekonstitucija in redčenje potekala v nadzorovanih in potrjenih aseptičnih pogojih.

Z uporabo aseptičnih tehnik vsako vialo rekonstituirajte z 9,5 ml vode za injekcije. Koncentracija rekonstituirane viala bo 20 mg/ml. Za rekonstitucijo viala ne uporabljajte sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, uporabite samo vodo za injekcije.

Za čim manjše penjenje ne stresajte ali mešajte močno. Bel do blede rumen prašek se bo v celoti raztopil. Mešajte z nežnim vrtnčenjem do 5 minut, dokler rekonstituirana raztopina ni bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina. Rekonstituirano raztopino je treba vizualno pregledati za prisotnost delcev ali obarvanja. Če ugotovite nepravilnosti, viala ne uporabite.

Viala je namenjena samo za enkratno uporabo. Zato je treba neuporabljeni rekonstituirani koncentrat nemudoma zavreči.

Za začetni odmerek 400 mg je treba postopek rekonstitucije ponoviti z dodatno vialo zdravila REZZAYO (glejte preglednico odmerjanja).

Infundirani skupni volumen mora biti 250 ml, zato je treba volumen vreče (ali steklenice) za intravensko infundiranje ustrezno prilagoditi, kot je prikazano v preglednici odmerjanja. Iz vsake rekonstituirane viala aseptično prenesite 10 ml v vrečo (ali steklenico) za intravensko infundiranje, ki vsebuje bodisi raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, raztopino natrijevega klorida 4,5 mg/ml (0,45 %) za injiciranje ali 5 % glukozo. Skupni rekonstituirani volumen, ki ga je treba dati v intravensko vrečo ali steklenico, je prikazan v preglednici odmerjanja. Raztopino premešajte z nežnim obračanjem intravenske vreče (ali steklenice). Izogibajte se prekomernemu mešanju.

Po redčenju je treba raztopino zavreči, če v njej opazite delce ali obarvanje.

PREGLEDNICA ODMERJANJA – PRIPRAVA RAZTOPINE ZA INFUNDIRANJE PRI ODRASLIH

Odmerek (mg)	Število vial	Volumen, ki ga je treba odstraniti iz 250-ml intravenske vreče/steklenice (ml)	Volumen vode za injekcije, ki ga je treba dodati v vsako vialo (ml)	Skupni rekonstituirani volumen, ki ga je treba dodati v intravensko vrečo/steklenico (ml)	Skupni volumen za infundiranje (ml)	Končna koncentracija raztopine za infundiranje (mg/ml)
400	2	20	9,5	20*	250	1,6
200	1	10	9,5	10	250	0,8

* 10 ml iz vsake od dveh vial, torej skupno 20 ml.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mundipharma GmbH,
De-Saint-Exupery-Strasse 10,
Frankfurt am Main,
60549
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/23/1775/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. december 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN
(ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Fareva Mirabel
Route de Marsat Riom
Clermont-Ferrand
63963
Francija

ALI

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvi PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med

koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

REZZAYO 200 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
rezafungin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 200 mg rezafungina (v obliki acetata)

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi, manitol, histidin, polisorbat 80, klorovodikovo kislino, natrijev hidroksid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

intravenska uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Mundipharma GmbH,
De-Saint-Exupery-Strasse 10,
Frankfurt am Main,
60549
Nemčija

12. ŠTEVILKA (E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1775/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

REZZAYO 200 mg prašek za koncentrat
rezafungin
i.v. uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

REZZAYO 200 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje rezafungin

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden prejmete to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo REZZAYO in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo REZZAYO
3. Kako dajemo zdravilo REZZAYO
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila REZZAYO
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo REZZAYO in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo REZZAYO

Zdravilo REZZAYO vsebuje učinkovino rezafungin, ki je antimikotik. Rezafungin spada v skupino zdravil, imenovanih ehinokandini.

Za kaj se uporablja zdravilo REZZAYO

To zdravilo se daje odraslim za zdravljenje invazivne kandidoze, resne glivne okužbe v vašem tkivu ali organih, ki jo povzroča tip kvasovk, imenovanih *Candida*.

Kako deluje zdravilo REZZAYO

To zdravilo zavira delovanje encima (vrste beljakovine), ki ga glivične celice potrebujejo za izdelovanje molekule, ki krepí njihove celične stene. To oslabi celice gliv in prepreči rast gliv. To prepreči širjenje okužbe in telesu omogoči naravno obrambo, da odstrani okužbo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo REZZAYO

Zdravila REZZAYO ne smete prejeti

- če ste alergični na rezafungin, druge ehinokandine (na primer kaspofungin, anidulafungin) ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden prejmete zdravilo REZZAYO, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Zdravilo REZZAYO lahko povzroči nenadno hudo alergijsko reakcijo (anafilaktično reakcijo), za katero so značilni oteženo dihanje, otekanje, omotičnost, pospešeno bitje srca, potenje in izguba zavesti. Zdravnik vas bo med prejemanjem zdravila REZZAYO skrbno spremljal. Če pride do resne alergijske reakcije, bo zdravnik trajno prekinil vaše zdravljenje.

Z infuzijo povezane reakcije

Zdravilo REZZAYO lahko povzroči z infuzijo povezane reakcije, kar lahko vključuje pordelost kože (zardevanje), občutek toplote, navzeo (občutek siljenja na bruhanje) in stiskanje v prsnem košu. Vaš zdravnik se lahko odloči, da vas bo med infundiranjem spremljal glede znakov z infuzijo povezane reakcije. Če se pojavi z infuzijo povezana reakcija, se zdravnik lahko odloči za upočasnitev infundiranja (kapalne infuzije).

Učinki na jetra

Zdravnik se lahko odloči, da bo skrbneje spremljal delovanje vaših jeter, če se vam med zdravljenjem pojavijo težave z jetri.

Občutljivost na svetlobo

Zdravilo REZZAYO lahko poveča vaše tveganje za fototoksičnost (stanje, pri katerem koža ali oči postanejo zelo občutljivi na sončno svetlobo ali druge oblike svetlobe). Med zdravljenjem in še 7 dni po tem, ko ste prejeli zadnji odmerek tega zdravila, se morate izogibati soncu ali uporabi umetnih luči za sončenje, če ne uporabljate zaščite (na primer sončne kreme).

Druga zdravila in zdravilo REZZAYO

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Tega zdravila ne uporabljajte, razen če vam je tako naročil zdravnik. Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Če ste ženska v rodni dobi, vam bo zdravnik morda svetoval, da med zdravljenjem z zdravilom REZZAYO uporabljate kontracepcijo.

Vpliv zdravila REZZAYO pri nosečnicah ali doječih materah ni znan.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Malo verjetno je, da bi to zdravilo vplivalo na upravljanje vozil ali strojev.

Zdravilo REZZAYO vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija.'

3. Kako dajemo zdravilo REZZAYO

To zdravilo bo pripravil in vam ga dal zdravnik ali zdravstveni delavec.

Priporočeni odmerek

Vaše zdravljenje se bo začelo z začetnim odmerkom (prvi odmerek zdravila, ki je večji od vzdrževalnega odmerka) 400 mg na prvi dan. Temu sledi vzdrževalni odmerek 200 mg na 8. dan vašega zdravljenja in nato enkrat na teden.

Zdravilo REZZAYO boste prejeli enkrat na teden, z infundiranjem (kapalno infuzijo) v veno. To bo trajalo vsaj 1 uro. Zdravnik bo določil, kako dolgo bo trajalo infundiranje, in ga lahko podaljša do 3 ure, da prepreči z infuzijo povezane reakcije.

Zdravnik bo na podlagi vašega odziva na zdravilo in vašega stanja določil, kako dolgo boste morali prejemati zdravljenje.

Na splošno se bo zdravljenje nadaljevalo še vsaj 14 dni po zadnjem dnevu, ko so vam v krvi odkrili *Candido*.

Če se pri vas znova pojavijo simptomi invazivne kandidoze, nemudoma obvestite zdravnika ali drugega zdravstvenega delavca.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila REZZAYO, kot bi smeli

Tega zdravila ne smete prejemati več kot enkrat na teden. Če vas skrbi, da ste prejeli prevelik odmerek zdravila REZZAYO, nemudoma obvestite zdravnika ali drugega zdravstvenega delavca.

Če ste izpustili odmerek zdravila REZZAYO

To zdravilo boste prejeli pod skrbnim zdravniškim nadzorom, zato ni verjetno, da bi izpustili odmerek. Če zamudite termin za prejem zdravila, se čim prej obrnite na zdravnika ali drugega zdravstvenega delavca, da se dogovorite za nov termin.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo REZZAYO

Zdravnik bo spremljal vaš odziv in stanje ter bo določil, kdaj je treba prekiniti zdravljenje s tem zdravilom. Po tem ne bi smeli imeti nobenih neželenih učinkov.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki – nemudoma obvestite zdravnika ali drugega zdravstvenega delavca, če se pri vas pojavi kateri koli od naslednjih neželenih učinkov:

- pordelost kože, občutek toplote, navzea (občutek siljenja na bruhanje), stiskanje v prsnem košu – to so lahko znaki, da imate z infuzijo povezano reakcijo (pogosti – lahko se pojavi pri največ 1 od 10 bolnikov).

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nizka raven kalija v krvi (hipokaliemija)
- driska
- zvišana telesna temperatura (pireksija)
- zmanjšano število rdečih krvnih celic (anemija)

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- nizka raven magnezija v krvi (hipomagneziemija)
- nizka raven fosfatov v krvi (hipofosfatemija)
- nizek krvni tlak (hipotenzija)
- piskajoče dihanje
- bruhanje
- občutek siljenja na bruhanje (navzea)
- bolečine v trebuhu
- zaprtje
- pordelost kože (eritem)
- izpuščaj
- zvišane ravni alkalne fosfataze v krvi, tj. encim (beljakovina), ki nastaja v jetrih, kosteh, ledvicah in črevesju
- zvišane ravni jetrnih encimov (vključno z alanin aminotransferazo in aspartat aminotransferazo)
- zvišane ravni bilirubina v krvi, tj. razgradni produkt rdečih krvnih celic

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- visoke ravni fosfatov v krvi (hiperfosfatemija)
- nizka raven natrija v krvi (hiponatriemija)
- koža ali oči postanejo zelo občutljive na sončno svetlobo ali druge oblike svetlobe (fototoksičnost)

- tresavica (tremor)
- visoke ravni eozinofilcev v krvi (vrsta belih krvnih celic)

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti na podlagi razpoložljivih podatkov)

- nenadna huda alergijska reakcija (anafilaktična reakcija)
- koprivnica (urtikarija)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila REZZAYO

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na nalepki na viali poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

To zdravilo lahko za uporabo pripravi samo izobražen zdravstveni delavec, ki je prebral celotna navodila. Ko je zdravilo REZZAYO pripravljeno, ga je običajno treba uporabiti takoj. Rekonstituirano in razredčeno raztopino za infundiranje lahko shranjujete v hladilniku do 24 ur.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo REZZAYO

- Učinkovina je rezafungin. Ena viala vsebuje 200 mg rezafungina (v obliki acetata).
- Druge sestavine so manitol, histidin, polisorbit 80, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid (glejte poglavje 2 »Zdravilo REZZAYO vsebuje natrij«).

Izgled zdravila REZZAYO in vsebina pakiranja

Zdravilo REZZAYO je prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat) v stekleni viali z gumijastim zamaškom in aluminijastim pokrovčkom s plastično snemljivo zaporko. Je bela do blede rumena pogača ali prašek. Eno pakiranje vsebuje 1 vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec
Fareva Mirabel
Route de Marsat Riom
Clermont-Ferrand
63963
Francija

ALI

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zdravilo REZZAYO je treba dati kot samostojno zdravilo, z intravenskim infundiranjem v raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, raztopini natrijevega klorida 4,5 mg/ml (0,45 %) za injiciranje ali 5 % glukozi.

NAVODILA ZA UPORABO PRI ODRASLIH BOLNIKI

Zdravilo REZZAYO je treba pred dajanjem rekonstituirati in razredčiti.

Z mikrobiološkega vidika je treba rekonstituirano raztopino in razredčeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je za pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik, običajno pa shranjevanje ne sme biti daljše od 24 ur pri temperaturi 2 °C–8 °C od prvega odprtja, razen če sta rekonstitucija in redčenje potekala v nadzorovanih in potrjenih aseptičnih pogojih.

Z uporabo aseptičnih tehnik vsako vialo rekonstituirajte z 9,5 ml vode za injekcije. Koncentracija rekonstituirane viala bo 20 mg/ml. Za rekonstitucijo viala ne uporabljajte sterilne raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, uporabite samo vodo za injekcije.

Za čim manjše penjenje ne stresajte ali mešajte močno. Bel do blede rumen prašek se bo v celoti raztopil. Mešajte z nežnim vrtnčenjem do 5 minut, dokler rekonstituirana raztopina ni bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina. Rekonstituirano raztopino je treba vizualno pregledati za prisotnost delcev ali obarvanja. Če ugotovite nepravilnosti, viala ne uporabite.

Viala je namenjena samo za enkratno uporabo. Zato je treba neuporabljeni rekonstituirani koncentrat nemudoma zavreči.

Za začetni odmerek 400 mg je treba postopek rekonstitucije ponoviti z dodatno vialo zdravila REZZAYO (glejte preglednico odmerjanja).

Infundirani skupni volumen mora biti 250 ml, zato je treba volumen vreče (ali steklenice) za intravensko infundiranje ustrezno prilagoditi, kot je prikazano v preglednici odmerjanja. Iz vsake rekonstituirane viale aseptično prenesite 10 ml v vrečo (ali steklenico) za intravensko infundiranje, ki vsebuje bodisi raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, raztopino natrijevega klorida 4,5 mg/ml (0,45 %) za injiciranje ali 5 % glukozo. Skupni rekonstituirani volumen, ki ga je treba dati v intravensko vrečo ali steklenico, je prikazan v preglednici odmerjanja. Raztopino premešajte z nežnim obračanjem intravenske vreče (ali steklenice). Izogibajte se prekomernemu mešanju.

Po redčenju je treba raztopino zavreči, če v njej opazite delce ali obarvanje.

PREGLEDNICA ODMERJANJA – PRIPRAVA RAZTOPINE ZA INFUNDIRANJE PRI ODRASLIH

Odmerek (mg)	Število vial	Volumen, ki ga je treba odstraniti iz 250-ml intravenske vreče/steklenice (ml)	Volumen vode za injekcije, ki ga je treba dodati v vsako vialo (ml)	Skupni rekonstituirani volumen, ki ga je treba dodati v intravensko vrečo/steklenico (ml)	Skupni volumen za infundiranje (ml)	Končna koncentracija raztopine za infundiranje (mg/ml)
400	2	20	9,5	20*	250	1,6
200	1	10	9,5	10	250	0,8

* 10 ml iz vsake od dveh vial, torej skupno 20 ml.

PRILOGA IV

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila (PSUR) za rezafungin so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na razpoložljive podatke o anafilaktični reakciji iz spontanah poročil, vključno s tesno časovno povezanostjo in primeri, pri katerih so učinki izzveneli po prenehanju uporabe zdravila, ter ob upoštevanju verjetnega mehanizma delovanja je odbor PRAC ocenil, da je vzročna povezava med rezafunginom in anafilaktično reakcijo vsaj razumno mogoča. Odbor PRAC je zato sklenil, da je treba ustrezno prilagoditi informacije za zdravila, ki vsebujejo rezafungin.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se odbor CHMP strinja s splošnimi zaključki odbora PRAC in njegovo podlago za priporočilo

Podlaga za spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za rezafungin odbor CHMP meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil, ki vsebujejo rezafungin, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.