

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

REZZAYO 200 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 200 mg rezafungin (som acetat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Vit till blekgul pulverkaka eller pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

REZZAYO är avsett för behandling av invasiv candidiasis hos vuxna.

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer gällande lämplig användning av antifungala läkemedel.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med REZZAYO ska initieras av en läkare med erfarenhet av behandling av invasiva svampinfektioner.

Dosering

En laddningsdos på 400 mg dag 1, följt av 200 mg dag 8 och därefter en gång i veckan.

Behandlingstiden ska baseras på patientens kliniska och mikrobiologiska svar. Antifungal behandling ska i allmänhet fortsätta i minst 14 dagar efter den sista positiva odlingen. Under kliniska prövningar behandlades patienter med rezafungin i upp till 28 dagar. Säkerhetsinformation om behandling med rezafungin längre än 4 veckor är begränsad.

Om en schemalagd dos missas (inte ges på den schemalagda dagen) ska den missade dosen administreras så snart som möjligt.

- Om den missade dosen administreras inom 3 dagar från den schemalagda dagen ska nästa veckodos ges enligt schemat.
- Om den missade dosen administreras mer än 3 dagar efter den schemalagda dagen, ska doseringsschemat ändras så att det går minst 4 dagar innan nästa dos ges.
- Om administrering startas om efter att doser missats i minst 2 veckor ska doseringen startas om från början med laddningsdosen på 400 mg.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs hos äldre patienter i åldern 65 år eller äldre (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion. Detta läkemedel kan ges utan hänsyn till tidpunkten för hemodialys (se avsnitt 5.2).

Övriga populationer

Ingen dosjustering krävs baserat på patientens vikt (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för REZZAYO för barn under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Endast för intravenös användning.

Efter beredning och spädning (se avsnitt 6.6) ska lösningen administreras som långsam intravenös infusion under cirka 1 timme, infusionstiden kan ökas till upp till 180 minuter för att hantera eventuell utveckling av symtom på infusionsrelaterade reaktioner (se avsnitt 4.4).

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot andra läkemedel i echinocandinklassen.

4.4 Varningar och försiktighet

Effekten av rezafungin har endast utvärderats hos ett begränsat antal patienter med neutropeni (se avsnitt 5.1).

Leverpåverkan

I kliniska studier har förhöjda leverenzymers setts hos vissa patienter som behandlats med rezafungin. Kliniskt signifikant leverdysfunktion har uppkommit hos vissa patienter med allvarliga underliggande medicinska tillstånd som fått flera andra läkemedel samtidigt med rezafungin. Något orsakssamband med rezafungin har inte fastställts. Patienter som utvecklar förhöjda leverenzymers under behandling med rezafungin ska övervakas och risken/nyttan med att fortsätta behandlingen med rezafungin ska bedömas på nytt.

Infusionsrelaterade reaktioner

Övergående infusionsrelaterade reaktioner har inträffat med rezafungin. De kännetecknas av rodnad, värmekänsla, illamående och tryck över bröstet.

I kliniska provningar försvann infusionsreaktionerna inom några minuter, vissa utan uppehåll eller avbrytande av infusionen. Patienter ska övervakas under infusionen. Om infusionen avbryts på grund av en reaktion kan man överväga att återuppta infusionen i en långsammare hastighet efter att symtomen har försvunnit.

Fototoxicitet

Rezafungin kan orsaka ökad risk för fototoxicitet. Patienter ska rådas att undvika solexponering och andra källor till UV-strålning utan adekvat skydd under behandlingen och i 7 dagar efter den senaste administreringen av rezafungin.

Natriuminhåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedelsinteraktionspotentialen för rezafungin med ett antal probsubstrat av cytokrom P450-enzym och/eller transportproteiner har utvärderats kliniskt. Behovet av dosjusteringar anses osannolikt för läkemedel som är substrat för CYP2C8-, CYP3A4-, CYP1A2- och CYP2B6-enzym och P-gp-, BCRP-, OATP-, OCT1-, OCT2-, MATE1- och MATE2-transportproteiner när de administreras med rezafungin.

Läkemedelsinteraktionspotentialen för rezafungin med ett antal samtidigt administrerade läkemedel har också utvärderats kliniskt. Behovet av dosjusteringar anses osannolikt för takrolimus, ciklosporin, ibrutinib, mykofenolatmofetil och venetoklax när de administreras tillsammans med rezafungin.

In vitro är rezafungin metaboliskt stabilt och har visats inte vara ett substrat för transportproteinerna BCRP, P-gp, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCTN1 och OCTN2. Behovet av dosjusteringar av rezafungin anses därför osannolikt när rezafungin administreras tillsammans med andra läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av rezafungin hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på reproduktions- eller utvecklingstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Rezafungin har visats passera placentabarriären i djurstudier. Den potentiella risken för människor är okänd.

Rezafungin rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel om inte nytta uppväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Det finns inga data från användningen av rezafungin hos ammande kvinnor. Det är okänt om rezafungin eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Utsöndring av rezafungin i mjölk observerades hos råttor (se avsnitt 5.3).

En risk för det ammande barnet kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med rezafungin efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Inga data om effekten av rezafungin på mänsklig fertilitet finns tillgängliga. Rezafungin påverkade inte fertiliteten hos honråttor eller reproduktionsförmågan hos hanråttor trots reversibla effekter på testiklarna hos hanråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

REZZAYO har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Baserat på erfarenhet från kliniska prövningar var de vanligaste rapporterade biverkningarna för rezafungin hypokalemi, pyrexia och diarré (mycket vanliga biverkningar).

Övergående infusionsrelaterade reaktioner har inträffat med rezafungin. De kännetecknas av rodnad, värmekänsla, illamående och tryck över bröstet (se avsnitt 4.4).

Lista över biverkningar i tabellform

Följande tabell inkluderar biverkningar från 151 studiedeltagare som fick rezafungin 400/200 mg listade efter klassificering av organsystem (SOC) och föredragna MedDRA-termer med frekvens motsvarande mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och från spontana rapporter med ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvenskategori presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Tabell över biverkningar

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet		Anemi		
Metabolism och nutrition	Hypokalemi	Hypomagnesemi, hypofosfatemi	Hyperfosfatemi, hyponatremi	
Vaskulära sjukdomar		Hypotoni		
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar		Väsande andning		
Magtarmkanalen	Diarré	Kräkningar, illamående, buksmärta, förstoppning		
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad		Erytem, hudutslag	Fototoxicitet	Urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Tremor	
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe	Pyrexia			

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga ≥1/10	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1/1 000, <1/100	Ingen känd frekvens
Utredningar		Förhöjt alkaliskt fosfatas i blod, förhöjda leverenzym, förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt bilirubin i blod	Ökat antal eosinofiler	
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer		Infusionsrelaterade reaktioner		

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Vid överdosering rekommenderas stödbehandling och symtomatisk behandling med underhåll av homeostas och vitala funktioner.

I en klinisk fas 1-prövning administrerades engångsdoser på 600 mg och 1 400 mg utan rapporterad dosbegränsande toxicitet. Rezafungindoser på 400 mg en gång i veckan i upp till 4 veckor administrerades i en klinisk fas 2-prövning utan rapporterad dosbegränsande toxicitet.

Rezafungin är starkt proteinbundet och förväntas inte vara dialyserbart (se avsnitt 5.2).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotika för systemiskt bruk, övriga antimykotika för systemiskt bruk, ATC-kod: J02AX08

Verkningsmekanism

Rezafungin hämmar selektivt 1,3-β-D-glukansyntas hos svamp. Detta resulterar i hämning av bildningen av 1,3-β-D-glukan, en essentiell komponent i svamparnas cellvägg som inte finns i däggdjursceller. Hämning av 1,3-β-D-glukansyntes resulterar i snabb och koncentrationsberoende fungicid aktivitet i *Candida*-arter (spp.).

Aktivitet in vitro

Rezafungins MIC₉₀-värden (erhållna med en modifierad EUCAST-metod) är i allmänhet ≤ 0,016 mg/l för icke-*parapsilosis Candida* spp. (*Candida parapsilosis* MIC₉₀ = 2 mg/l).

Vid testning mot en samling kliniska isolat av *Candida* spp. berikad med echinocandinresistenta och/eller azolresistenta stammar var rezafungins aktivitet liknande den för anidulafungin.

Resistens

Minskad känslighet för echinocandiner, inklusive rezafungin, uppstår från mutationer i *FKS*-gener som kodar för den katalytiska subenheten i glukansyntas (*FKS1* för de flesta *Candida* spp. och *FKS1* och *FKS2* för *C. glabrata*).

Tolkningskriterier för känslighetstestning

Tolkningskriterier för känslighetstestning avseende MIC (minsta hämmande koncentration) har fastställts av Europeiska kommittén för antimikrobiell resistensbestämning (EUCAST) för rezafungin och listas här:

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

En modifierad EUCAST-metod för mikrospädning av buljong för fastställande av MIC har använts för att testa känsligheten hos *Candida* spp. för rezafungin samt för att erhålla respektive tolkande brytpunkter.

Klinisk effekt

Candidemi och invasiv candidiasis hos vuxna patienter

Effekten av rezafungin vid behandling av patienter med candidemi och/eller invasiv candidiasis (C/IC) utvärderades i en enda fas 3-studie.

Fas 3-multicenterstudien var prospektiv, randomiserad och dubbelblind. Patienter med septisk artrit i en ledprotes, osteomyelit, endokardit eller myokardit, meningit, endoftalmit, korioretinit eller någon infektion i centrala nervsystemet, kroniskt spridd candidiasis och candidiasis i urinvägarna sekundärt till obstruktion eller kirurgisk instrumentering uteslöts från studien. Studiedeltagare randomiserades i förhållandet 1:1 för att få rezafungin som en laddningsdos på 400 mg dag 1, följt av 200 mg dag 8 och en gång i veckan därefter i totalt 2 till 4 veckor eller kaspofungin som en enstaka 70 mg intravenös laddningsdos dag 1 följt av kaspofungin 50 mg intravenöst en gång dagligen för en behandling på totalt 14 till 28 dagar.

I behandlingsgrupperna för rezafungin och kaspofungin hade 70,0 % respektive 68,7 % av patienterna en slutlig diagnos av endast candidemi. De flesta av dem hade en modifierad APACHE II-poäng < 20, vilket representerade 84,0 % respektive 81,8 % av rezafungin- och kaspofungin-patienterna. I rezafungin- och kaspofunginbehandlingsgrupperna hade 88,0 % respektive 93,9 % av patienterna en $\text{ANC} \geq 500/\text{mm}^3$ vid baslinjen.

Det primära effektmåttet var globalt svar (bekräftat av Data Review Committee [DRC]) dag 14. Globalt svar bestämdes från kliniskt svar, mykologiskt svar och radiologiskt svar (för kvalificerade patienter med IC). Non-inferiority skulle konstateras om den nedre gränsen för 95 % konfidensintervall (KI) för skillnaden för botfrekvenser vid dag 14 (rezafungin-kaspofungin) var > -20 %. Sekundära effektmått inkluderade dödlighet oavsett orsak vid dag 30 [30-dagars ACM] och globalt svar dag 5. Resultaten för dessa effektmått visas i tabell 2 för mITT-analysuppsättningen definierad som alla studiedeltagare med en dokumenterad *Candida*-infektion baserat på centrallaboratorieutvärdering av en blododling eller en odling från ett normalt sterilt ställe erhållen ≤ 4 dagar (96 timmar) före randomisering och som fick ≥ 1 dos av studieläkemedlet.

Tabell 2. Sammanfattning av resultat från fas 3-studien ReSTORE (mITT-analysuppsättning)

	Rezafungin (R) (N = 93) n (%)	Kaspofungin (C) (N = 94) n (%)	Skillnad (R-C) (95 % KI) [1]
Globalt svar (botad) [1]			
Dag 5	52 (55,9)	49 (52,1)	3,8 (-10,5, 17,9)
Dag 14	55 (59,1)	57 (60,6)	-1,1 (-14,9, 12,7)
Dag 30 ACM (avlidna) [2,3]	22 (23,7)	20 (21,3)	2,4 (-9,7, 14,4)
[1] Dubbelsidiga 95 % konfidensintervall (KI) för de observerade skillnaderna i botfrekvens (rezafungin minus kaspofungin) beräknas med justering för de två randomiseringsstrata (diagnos [endast candidemi; invasiv candidiasis] och APACHE II-poäng/ANC [APACHE II-poäng $\geq$ 20 ELLER ANC < 500 celler/mm³; APACHE II-poäng < 20 OCH ANC $\geq$ 500 celler/mm³] vid screening) med hjälp av Miettinen och Nurminen metod. Cochran-Mantel-Haenszel-vikter används för stratumvikterna. [2] Dubbelsidigt 95 % konfidensintervall (KI) för den observerade skillnaden i dödlighet, rezafungin minus kaspofungin-behandlingsgrupp, beräknas med hjälp av Miettinen och Nurminen ojusterade metod. [3] Studiedeltagare som dog vid eller före dag 30 eller med okänd överlevnadsstatus.			

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för REZZAYO för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av invasiv candidiasis (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmänna farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för rezafungin har karakteriserats hos friska personer, särskilda populationer och patienter. Rezafungin har en lång halveringstid, vilket möjliggör dosering en gång i veckan. Steady state uppnås med den första laddningsdosen (två gånger den veckovisa underhållsdosen).

Distribution

Rezafungin distribueras snabbt med en distributionsvolym som är ungefär lika med volymen av kroppsvatten (~ 40 l). Proteinbindningen av rezafungin är hög hos människor (> 97 %).

Metabolism

In vitro var rezafungin stabilt hos alla olika arter efter inkubation med lever- och tarmmikrosomer och med hepatocyter.

I en klinisk endosprövning administrerades radiomärkt (¹⁴C) rezafungin (cirka 400 mg/200 μ Ci radioaktivitet) till friska frivilliga. Den huvudsakliga cirkulerande delen var modersubstansen rezafungin. Plasma-AUC för rezafungin stod för ~ 77 % av total radiokol-AUC medan individuella metaboliter stod för mindre än 10 % vardera.

Eliminering

Efter engångsdoser av rezafungin (intravenös infusion under 1 timme; 50, 100, 200 och 400 mg) var genomsnittlig total kroppsclearance av rezafungin låg (cirka 0,2 l/timme) över hela dosnivå med en genomsnittlig terminal halveringstid på 127 till 146 timmar. Den del av dosen som utsöndrades i

urinen som oförändrat rezafungin var $< 1\%$ vid alla dosnivåer, vilket tyder på ett mindre bidrag av njurclearance vid utsöndring av rezafungin.

I en klinisk endosprövning administrerades radiomärkt (^{14}C) rezafungin (cirka 400 mg/200 μCi radioaktivitet) till friska frivilliga. Uppskattad genomsnittlig total återhämtning av radioaktivitet var 88,3 % vid dag 60 baserat på interpolerade data (från återbesök till kliniken dag 29 och dag 60). Cirka 74 % av den återvunna radioaktiva dosen fanns i feces (främst som oförändrat rezafungin) och 26 % i urin (främst som metaboliter), vilket tyder på att eliminering av rezafungin främst är fekal utsöndring som oförändrat rezafungin.

Linjäritet

Efter intravenös engångsinfusion är farmakokinetiken för rezafungin linjär över ett dosintervall på 50 till 1 400 mg. Tid till maximal plasmakoncentration (T_{max}) observerades vid slutet av infusionen, som förväntat, för alla doser och AUC ökade på ett dosproportionellt sätt.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för rezafungin undersöktes hos personer med måttligt (Child-Pugh B, $n = 8$) och svårt (Child-Pugh C, $n = 8$) nedsatt leverfunktion. Genomsnittlig exponering för rezafungin minskade med cirka 30 % hos patienter med måttligt och svårt nedsatt leverfunktion jämfört med matchade patienter med normal leverfunktion. Farmakokinetiken för rezafungin var likartad hos patienter med måttligt och svårt nedsatt leverfunktion och exponeringen för rezafungin förändrades inte med ökande grad av nedsatt leverfunktion. Nedsatt leverfunktion hade ingen kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken för rezafungin.

Nedsatt njurfunktion

En populationsfarmakokinetisk analys, inklusive data från fas 1-, fas 2- och fas 3-studier, visade att kreatininclearance inte var en signifikant kovariat av farmakokinetiken för rezafungin.

Äldre

En farmakokinetisk populationsanalys, inklusive data från fas 1-, fas 2- och fas 3-studier, visade att ålder inte var en signifikant kovariat för farmakokinetiken för rezafungin.

Vikt

En populationsfarmakokinetisk analys, inklusive data från fas 1-, fas 2- och fas 3-studier, visade att kroppsytan var en signifikant kovariat för farmakokinetiken för rezafungin. Simulering av exponering hos kliniskt överviktiga patienter (kroppsmasseindex (BMI) ≥ 30) visade att exponeringen minskade hos dessa patienter men minskningen anses inte vara kliniskt betydelsefull.

Kön/etnicitet

En populationsfarmakokinetisk analys, inklusive data från fas 1-, fas 2- och fas 3-studier, visade att kön och etnicitet inte var signifikanta kovariater för farmakokinetiken för rezafungin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Rezafungin inducerade ett akut histaminfrisättningsvar hos råttor men inte hos apor.

Rezafungin var negativt för genotoxicitet i *in vitro*-studier av bakterier och däggdjursceller och i en mikrokärnstudie på råtta.

Under reproduktionstoxikologiska studier påverkade rezafungin inte parningsbeteendet eller fertiliteten hos han- och honråttor efter intravenös (snabb bolus) administrering en gång var 3:e dag i doser upp till 45 mg/kg (6 gånger den kliniska exponeringen, baserat på AUC fastställd i en separat studie på råtta). Under studien av hanars fertilitet minskade spermimotoiliteten vid ≥ 30 mg/kg och vid 45 mg/kg uppvisade de flesta hanarna mild/måttlig hypospermi och hade inga påvisbara motila

spermier. Vid rezafungindoser ≥ 30 mg/kg sågs en ökad incidens av spermier med abnorm morfologi liksom mild till måttlig degenerering av sädeskanalerna.

I en 3-månaders toxikologisk studie på råttor doserades rezafungin intravenöst (snabb bolus) en gång var 3:e dag. Hanar som gavs dosen 45 mg/kg uppvisade minimal tubulär degenerering/atrofi i testiklarna och celldebris i bitestiklarna vid 3-månadersperiodens slut. Incidensen av detta fynd minskade i slutet av en 4-veckors återhämningsperiod.

Däremot sågs inga effekter på testiklarna, bitestiklarna eller spermatogenesisen vid 45 mg/kg (cirka 4,7 gånger den kliniska dosen baserat på AUC-jämförelser) hos råttor som doserades intravenöst (snabb bolus) en gång i veckan under 6 månader eller efter en 6-månaders återhämningsperiod.

Spermiekoncentration, produktionstakt, morfologi och motilitet var opåverkade hos vuxna apor som en gång i veckan doserades med rezafungin upp till 30 mg/kg (cirka 6 gånger den kliniska dosen baserat på AUC-jämförelser) i 11 eller 22 veckor eller efter en 52-veckors återhämningsperiod.

Ingen reproduktions- eller utvecklingstoxicitet observerades med rezafungin efter intravenös administrering till dräktiga råttor och kaniner vid $\geq 3,0$ gånger den förväntade humana AUC-plasmakoncentrationen vid steady state.

I en pre- och postnatal utvecklingsstudie på råttor som administrerades upp till 45 mg/kg rezafungin intravenöst fanns det inga negativa effekter på avkommans tillväxt, mognad eller mätningar av neurobeteende eller reproduktiv funktion. Rezafungin var mätbart vid låga koncentrationer i plasma hos fostret från doserade djur (med koncentrationer i fosterplasma på 2,0–3,6 % av de som hittades i moderns plasma) och utsöndrades i modersmjölk (med koncentrationer i mjölk på 22–26 % av de som hittades i moderns plasma).

Reversibel intentionstremor (definierad som tremor som är mer uttalad vid initiering av rörelser) observerades i en 3-månaders studie på apa med administrering en gång var tredje dag och incidensen var högre vid ≥ 30 mg/kg. Nivån utan observerad effekt (NOEL) för intentionstremor anses vara 10 mg/kg i denna studie (cirka 2,5 gånger den kliniska dosen baserat på AUC-jämförelser). Intentionstremor observerades inte i 6-månaders studien på apa, där djuren doserades intravenöst en gång i veckan med upp till 30 mg/kg (cirka 5,8 gånger den kliniska dosen baserat på AUC-jämförelser) eller i någon studie på råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Histidin
Polysorbat 80
Saltsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

3 år.

Stabiliteten för den beredda lösningen i injektionsflaskan och den spädda lösningen för infusion

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning, efter beredning med vatten för injektionsvätskor, har påvisats i upp till 24 timmar vid 25 °C och 2 till 8 °C.

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning av den spädda lösningen för infusion (omedelbart efter beredning) har påvisats i 48 timmar vid 25 °C och 2 till 8 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska den beredda lösningen och den spädda lösningen för infusion användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringsförhållandena före användning användarens ansvar och ska vanligtvis inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C från första öppnandet, såvida inte beredning och spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av glas med klorbutylgummipropp och aluminiumförsegling med snäpplock av plast.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

REZZAYO ska administreras separat via intravenös infusion i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvätska, lösning eller 5 % glukos.

INSTRUKTIONER FÖR ANVÄNDNING TILL VUXNA PATIENTER

REZZAYO måste beredas och spädas före administrering.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska den beredda lösningen och den spädda lösningen för infusion användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringsförhållandena före användning användarens ansvar och ska vanligtvis inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C från första öppnandet, såvida inte beredning och spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Bered varje injektionsflaska med 9,5 ml vatten för injektionsvätskor med användning av aseptiska tekniker. Koncentrationen av den beredda injektionsflaskan kommer att vara 20 mg/ml. Använd inte steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning för att bereda injektionsflaskan, använd endast vatten för injektionsvätskor.

Skaka eller blanda inte kraftigt för att minimera skumbildning. Det vita till blekgula pulvret kommer att lösas upp helt. Blanda med en försiktig virvlande rörelse i upp till 5 minuter tills den beredda lösningen är en klar färglös till blekgul lösning. Den beredda lösningen ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar eller missfärgning. Använd inte injektionsflaskan om avvikelser upptäcks.

Injektionsflaskan är endast avsedd för engångsbruk. Därför måste oanvänt berett koncentrat omedelbart kasseras.

För laddningsdosen på 400 mg ska beredningssteget upprepas för ytterligare en injektionsflaska med REZZAYO (se doseringstabellen).

Den totala infunderade volymen ska vara 250 ml. Därför ska volymen på den intravenösa infusionspåsen (eller flaskan) justeras i enlighet med detta, som visas i doseringstabellen. Överför aseptiskt 10 ml från var och en av de beredda injektionsflaskorna till en intravenös infusionspåse (eller flaskan) som innehåller antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvätska, lösning eller 5 % glukos. Den totala beredda volymen som ska tillsättas till infusionspåsen eller flaskan visas i doseringstabellen. Blanda lösningen genom att försiktigt vända infusionspåsen (eller flaskan) upp och ned. Undvik överdriven omskakning.

Efter spädning ska lösningen kasseras om partiklar eller missfärgning identifieras.

DOSERINGSTABELL – BEREDNING AV INFUSIONSVÄTSKA, LÖSNING TILL VUXNA

Dos (mg)	Antal injektion sflaskor	Volym som ska tas bort från 250 ml infusionspåse/ flaska (ml)	Volym vatten för injektionsvätskor som ska tillsättas till varje injektionsflaska (ml)	Total beredd volym att tillsätta till infusionspåse/ flaska (ml)	Total infusionsvolym (ml)	Slutlig koncentration av infusionsvätska, lösning (mg/ml)
400	2	20	9,5	20*	250	1,6
200	1	10	9,5	10	250	0,8

* 10 ml från var och en av två injektionsflaskor, totalt 20 ml.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1775/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

Fareva Mirabel
Route de Marsat Riom
Clermont-Ferrand
63963
Frankrike

ELLER

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningssatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

REZZAYO 200 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
rezafungin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 200 mg rezafungin (som acetat)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även, mannitol, histidin, polysorbat 80, saltsyra, natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1775/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR MÄRKNING PÅ INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG
--

REZZAYO 200 mg pulver till koncentrat
rezafungin
i.v. användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

REZZAYO 200 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning rezafungin

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du ges detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad REZZAYO är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges REZZAYO
3. Hur du ges REZZAYO
4. Eventuella biverkningar
5. Hur REZZAYO ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad REZZAYO är och vad det används för

Vad REZZAYO är

REZZAYO innehåller den aktiva substansen rezafungin som är ett medel mot svamp. Rezafungin tillhör en grupp läkemedel som kallas echinocandiner.

Vad REZZAYO används för

Detta läkemedel ges till vuxna för att behandla invasiv candidiasis, en allvarlig svampinfektion i dina vävnader eller organ som orsakas av en typ av jästsvamp som kallas *Candida*.

Hur REZZAYO fungerar

Detta läkemedel blockerar aktiviteten hos ett enzym (en typ av protein) som svampceller behöver för att producera en molekyl som stärker deras cellväggar. Detta gör svampcellerna sköra och hindrar svampen från att växa. Detta stoppar infektionen från att spridas och ger kroppens naturliga försvar en chans att avlägsna infektionen.

2. Vad du behöver veta innan du ges REZZAYO

REZZAYO får inte ges

- om du är allergisk mot rezafungin, andra echinocandiner (som kaspofungin, anidulafungin) eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du får REZZAYO.

Leverpåverkan

Läkaren kan besluta att övervaka din leverfunktion noggrannare om du utvecklar leverbesvär under behandlingen.

Infusionsrelaterade biverkningar

REZZAYO kan orsaka infusionsrelaterade biverkningar, som kan inkludera rodnad, värmekänsla, illamående och tryck över bröstet. Läkaren kan besluta att övervaka dig under infusionen för tecken på en infusionsrelaterad biverkning. Läkaren kan besluta att sakta ned din infusion (dropp) om en infusionsrelaterad biverkning inträffar.

Ljuskänslighet

REZZAYO kan öka risken för ljuskänslighet (ett tillstånd som innebär att huden eller ögonen blir mycket känsliga för solljus eller andra typer av ljus). Under din behandling och i 7 dagar efter att du har fått den sista dosen av detta läkemedel ska du undvika att vara ute i solen eller utsätta dig för konstgjort solljus utan skydd (som solskyddsmedel).

Andra läkemedel och REZZAYO

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet, amning och fertilitet

Du ska inte använda detta läkemedel om inte din läkare specifikt har sagt att du ska göra det. Om du är gravid eller ammar, eller tror att du kan vara gravid, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel. Om du är en fertil kvinna, kan läkaren råda dig att använda preventivmedel under behandlingen med REZZAYO.

Effekten av REZZAYO på gravida eller ammande kvinnor är inte känd.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är osannolikt att detta läkemedel påverkar din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

REZZAYO innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du ges REZZAYO

Detta läkemedel kommer att beredas och ges till dig av en läkare eller hälso- och sjukvårdspersonal.

Rekommenderad dos

Din behandling börjar med en laddningsdos (en första dos av ett läkemedel som är högre än underhållsdosen) på 400 mg den första dagen. Detta följs av en underhållsdos på 200 mg dag 8 av din behandling och därefter en gång i veckan.

REZZAYO ska ges till dig en gång i veckan genom infusion (ett dropp) i din ven. Detta tar minst 1 timme. Din läkare kommer att avgöra hur lång infusionstiden kommer att vara och kan öka den till upp till 3 timmar för att undvika infusionsrelaterade biverkningar.

Läkaren kommer att bestämma hur länge du behöver få behandling beroende på ditt svar på läkemedlet och ditt tillstånd.

I allmänhet kommer din behandling fortsätta i minst 14 dagar efter den sista dagen som *Candida* påträffades i ditt blod.

Om symtomen på invasiv candidiasis kommer tillbaka, berätta omedelbart för läkare eller annan sjukvårdspersonal.

Om du har getts för stor mängd av REZZAYO

Du ska inte få detta läkemedel mer än en gång i veckan. Om du är orolig för att du kan ha fått för mycket REZZAYO, berätta omedelbart för läkaren eller annan sjukvårdspersonal.

Om du har missat en dos REZZAYO

Eftersom du kommer att få detta läkemedel under noggrann medicinsk övervakning är det osannolikt att en dos skulle missas. Men om du missar ett besök då du skulle få detta läkemedel, ska du så snart som möjligt kontakta din läkare eller annan sjukvårdspersonal för att boka ett nytt besök.

Om du slutar att använda REZZAYO

Läkaren kommer att övervaka ditt svar och tillstånd för att avgöra när behandlingen med detta läkemedel ska avbrytas. Du bör inte uppleva några biverkningar efter detta.

Om du har ytterligare frågor om användningen av detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar – berätta omedelbart för läkare eller annan sjukvårdspersonal om du upplever någon av följande biverkningar:

- rodnad av huden, värmekänsla, illamående, tryck över bröstet – dessa kan vara tecken på att du har en infusionsrelaterad biverkning (vanliga – kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer).

Övriga biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- låg kaliumnivå i blodet (hypokalemi)
- diarré
- feber (pyrexia).

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- minskat antal röda blodkroppar (anemi)
- låg magnesiumnivå i blodet (hypomagnesemi)
- låg fosfatnivå i blodet (hypofosfatemi)
- lågt blodtryck (hypotoni)
- väsande andning
- kräkningar
- illamående
- magont (buksmärta)
- förstoppning
- hudrodnad (erytem)
- hudutslag
- ökade nivåer i blodet av alkaliskt fosfat, ett enzym (protein) som tillverkas i levern, skelettet, njurarna och tarmen
- ökade nivåer av leverenzymerna (inklusive alaninaminotransferas och aspartataminotransferas)
- ökade nivåer i blodet av bilirubin, en nedbrytningsprodukt från röda blodkroppar.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- hög fosfatnivå i blodet (hyperfosfatemi)
- låg natriumnivå i blodet (hyponatremi)
- hud eller ögon blir mycket känsliga för solljus eller andra typer av ljus (ljuskänslighet)
- skakningar (tremor)
- höga nivåer av eosinofiler i blodet (eosinofiler är en typ av vita blodkroppar).

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- nässelutslag (urtikaria).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur REZZAYO ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskans etikett efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Endast utbildad sjukvårdspersonal som har läst de fullständiga instruktionerna får bereda detta läkemedel för användning. När REZZAYO har beretts ska det vanligtvis användas omedelbart. Beredd och spädd infusionsvätska, lösning kan dock förvaras i upp till 24 timmar i kylskåp.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är rezafungin. En injektionsflaska innehåller 200 mg rezafungin (som acetat).
- Övriga innehållsämnen är mannitol, histidin, polysorbat 80, saltsyra, natriumhydroxid (se avsnitt 2 "REZZAYO innehåller natrium").

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

REZZAYO är ett pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning, i en injektionsflaska av glas med en gummiprop och en aluminiumförsegling med snäpplock av plast. Det är en vit till blekgul pulverkaka eller pulver. En förpackning innehåller 1 injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Fareva Mirabel
Route de Marsat Riom
Clermont-Ferrand
63963
Frankrike

ELLER

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

REZZAYO ska administreras separat via intravenös infusion i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvätska, lösning eller 5 % glukos.

INSTRUKTIONER FÖR ANVÄNDNING TILL VUXNA PATIENTER

REZZAYO måste beredas och spädas före administrering.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska den beredda lösningen och den spädda lösningen för infusion användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringsförhållandena före användning användarens ansvar och ska vanligtvis inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C från första öppnandet, såvida inte beredning och spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Bered varje injektionsflaska med 9,5 ml vatten för injektionsvätskor med användning av aseptiska tekniker. Koncentrationen av den beredda injektionsflaskan kommer att vara 20 mg/ml. Använd inte steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning för att bereda injektionsflaskan, använd endast vatten för injektionsvätskor.

Skaka eller blanda inte kraftigt för att minimera skumbildning. Det vita till blekgula pulvret kommer att lösas upp helt. Blanda med en försiktig virvlande rörelse i upp till 5 minuter tills den beredda lösningen är en klar färglös till blekgul lösning. Den beredda lösningen ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar eller missfärgning. Använd inte injektionsflaskan om avvikelser upptäcks.

Injektionsflaskan är endast avsedd för engångsbruk. Därför måste oanvänt berett koncentrat omedelbart kasseras.

För laddningsdosen på 400 mg ska beredningssteget upprepas för ytterligare en injektionsflaska med REZZAYO (se doseringstabellen).

Den totala infunderade volymen ska vara 250 ml. Därför ska volymen på den intravenösa infusionspåsen (eller flaskan) justeras i enlighet med detta, som visas i doseringstabellen. Överför aseptiskt 10 ml från var och en av de beredda injektionsflaskorna till en intravenös infusionspåse (eller flaskan) som innehåller antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning

ellernatriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvätska, lösning eller 5 % glukos. Den totala beredda volymen som ska tillsättas till infusionspåsen eller flaskan visas i doseringstabellen. Blanda lösningen genom att försiktigt vända infusionspåsen (eller flaskan) upp och ned. Undvik överdriven omskakning.

Efter spädning ska lösningen kasseras om partiklar eller missfärgning identifieras.

DOSERINGSTABELL – BEREDNING AV INFUSIONSVÄTSKA, LÖSNING TILL VUXNA

Dos (mg)	Antal injektion sflaskor	Volym som ska tas bort från 250 ml infusionspåse/ flaska (ml)	Volym vatten för injektionsväts kor som ska tillsättas till varje injektionsflas ka (ml)	Total beredd volym att tillsätta till infusionspåse/ flaska (ml)	Total infusion svolym (ml)	Slutlig koncentration av infusionsvätsk a, lösning (mg/ml)
400	2	20	9,5	20*	250	1,6
200	1	10	9,5	10	250	0,8

* 10 ml från var och en av två injektionsflaskor, totalt 20 ml.