

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

REZZAYO® 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 200 mg Rezapungin (als Acetat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Weißer bis blassgelber Kuchen bzw. weißes bis blassgelbes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

REZZAYO wird angewendet zur Behandlung der invasiven Candidainfektion bei Erwachsenen.

Es sind die offiziellen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung von Antimykotika zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit REZZAYO sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung invasiver Pilzinfektionen eingeleitet werden.

Dosierung

Am 1. Tag wird eine Initialdosis von 400 mg als Einzeldosis angewendet, gefolgt von 200 mg an Tag 8 und anschließend einmal wöchentlich.

Die Dauer der Behandlung sollte sich nach dem klinischen und mikrobiologischen Ansprechen des Patienten richten. Im Allgemeinen sollte eine antimykotische Therapie über mindestens 14 Tage nach dem letzten positiven Kulturergebnis fortgesetzt werden. Während klinischer Studien wurden die Patienten bis zu 28 Tage lang mit Rezapungin behandelt. Die Sicherheitsinformationen zu einer Behandlung mit Rezapungin über mehr als 4 Wochen sind begrenzt.

Wenn eine geplante Dosis nicht am geplanten Tag angewendet wird, sollte die versäumte Dosis so bald wie möglich angewendet werden.

- Wenn die ausgelassene Dosis innerhalb von 3 Tagen nach dem geplanten Tag angewendet wird, kann die nächste wöchentliche Dosis plangemäß gegeben werden.
- Wenn die ausgelassene Dosis mehr als 3 Tage nach dem geplanten Tag angewendet wird, ist der Dosierungsplan zu ändern, um zu gewährleisten, dass bis zur nächsten Dosis mindestens 4 Tage vergehen.

- Wenn die Anwendung mehr als 2 Wochen nach der ausgelassenen Dosis wieder aufgenommen wird, ist die Behandlung mit der Initialdosis von 400 mg wieder aufzunehmen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ab einem Alter von 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Beeinträchtigung der Leberfunktion

Bei Patienten mit Beeinträchtigung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Bei Patienten mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Dieses Arzneimittel kann unabhängig vom Zeitpunkt einer Hämodialyse gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Sonstige Patientengruppen

Es ist keine Dosisanpassung abhängig vom Gewicht der Patienten erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von REZZAYO bei Kindern im Alter unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Anwendung.

Nach Rekonstitution und Verdünnung (siehe Abschnitt 6.6) sollte die Lösung mittels langsamer intravenöser Infusion über einen Zeitraum von ca. 1 Stunde angewendet werden. Die Infusionsdauer kann auf bis zu 180 Minuten verlängert werden, um etwaige auftretende Symptome einer infusionsbedingten Reaktion zu mildern (siehe Abschnitt 4.4).

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen andere Arzneimittel der Klasse der Echinocandine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Wirksamkeit von Rezapungin wurde nur an einer begrenzten Anzahl von Patienten mit Neutropenie untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

Wirkungen auf die Leber

In klinischen Studien wurden bei einigen mit Rezapungin behandelten Patienten erhöhte Leberenzymwerte beobachtet. Bei manchen Patienten mit schwerwiegenden Grunderkrankungen, die gleichzeitig mit Rezapungin mehrere Begleitmedikationen erhielten, ist eine klinisch signifikante Leberfunktionsstörung aufgetreten. Ein Kausalzusammenhang mit Rezapungin wurde dabei nicht festgestellt. Patienten, bei denen während der Rezapungin-Therapie erhöhte Leberenzym-

werte auftreten, sind zu überwachen, und das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Fortführung der Rezapungin-Therapie ist erneut zu überprüfen.

Infusionsbedingte Reaktionen

Bei der Anwendung von Rezapungin sind vorübergehende infusionsbedingte Reaktionen wie Rötung, Gefühl der Wärme, Übelkeit und Brustenge aufgetreten.

In klinischen Studien klangen Infusionsreaktionen innerhalb von Minuten ab, teilweise ohne Unterbrechung oder Abbruch der Infusion. Die Patienten sind während der Infusion zu überwachen. Wenn die Infusion aufgrund einer Reaktion unterbrochen wird, kann in Erwägung gezogen werden, die Infusion mit einer langsameren Infusionsrate wiederaufzunehmen, nachdem die Symptome abgeklungen sind.

Phototoxizität

Rezapungin kann zu einem erhöhten Phototoxizitätsrisiko führen. Die Patienten sind anzuweisen, während der Behandlung und während eines Zeitraums von 7 Tagen nach der letzten Anwendung von Rezapungin eine Exposition gegenüber Sonnenlicht und anderen Quellen von UV-Strahlung ohne angemessenen Schutz zu vermeiden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Das Potenzial von Rezapungin für Arzneimittelwechselwirkungen wurde mit einer Reihe von Testsubstraten von Cytochrom-P450-Enzymen und/oder Transporterproteinen klinisch untersucht. Es gilt als unwahrscheinlich, dass die Dosis von Arzneimitteln, die Substrate für die Enzyme CYP2C8, CYP3A4, CYP1A2 und CYP2B6 sowie für die Transporterproteine P-gp, BCRP, OATP, OCT1, OCT2, MATE1 und MATE2 sind, bei gleichzeitiger Anwendung mit Rezapungin angepasst werden muss.

Das Potenzial von Rezapungin für Arzneimittelwechselwirkungen wurde mit einer Reihe gleichzeitig angewendeter Arzneimittel ebenfalls klinisch untersucht. Es gilt als unwahrscheinlich, dass die Dosis von Tacrolimus, Ciclosporin, Ibrutinib, Mycophenolatmofetil und Venetoclax, bei gleichzeitiger Anwendung mit Rezapungin, angepasst werden muss.

In vitro ist Rezapungin metabolisch stabil, und es wurde festgestellt, dass es kein Substrat für die Transporterproteine BCRP, P-gp, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCTN1 und OCTN2 ist. Daher gilt es als unwahrscheinlich, dass die Dosis von Rezapungin bei gleichzeitiger Anwendung von Rezapungin mit anderen Arzneimitteln angepasst werden muss.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Rezafungin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass Rezafungin plazentagängig ist. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Die Anwendung von Rezafungin während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen überwiegt gegenüber dem potenziellen Risiko für den Fötus.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Rezafungin bei stillenden Frauen vor. Es ist nicht bekannt, ob Rezafungin oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Bei Ratten wurde ein Übergang von Rezafungin in die Muttermilch beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder die Behandlung mit Rezafungin zu unterbrechen ist/auf die Behandlung mit Rezafungin verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Rezafungin auf die menschliche Fertilität vor. Rezafungin hatte keine Auswirkungen auf die Fertilität bei weiblichen Ratten und, trotz reversibler Auswirkungen auf die Hoden bei männlichen Ratten, auch keine Auswirkungen auf die Fortpflanzungsleistung bei männlichen Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

REZZAYO hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Basierend auf Erfahrungen aus klinischen Studien waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Rezafungin Hypokaliämie, Fieber und Diarrhoe (sehr häufige Nebenwirkungen).

Bei der Anwendung von Rezafungin sind vorübergehende infusionsbedingte Reaktionen wie Rötung, Gefühl der Wärme, Übelkeit und Brustenge aufgetreten (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

In der nachfolgenden Tabelle sind die bei 151 Patienten unter Behandlung mit Rezafungin 400/200 mg aufgetretenen Nebenwirkungen nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und bevorzugten MedDRA-Begriffen genannt. Sie werden gemäß den Häufigkeitskategorien sehr häufig

fig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1\ 000$) und sehr selten ($< 1/10\ 000$) sowie aus Spontanmeldungen mit der Häufigkeit „nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)“ aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgelistet.

Siehe Tabelle 1

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung werden unterstützende Therapiemaßnahmen und eine symptomatische Behandlung mit Aufrechterhaltung der Homöostase und der Vitalfunktionen empfohlen.

In einer klinischen Phase-I-Studie wurden Einzeldosen von 600 mg und 1 400 mg angewendet, ohne dass über eine dosislimitierende Toxizität berichtet wurde. In einer klinischen Phase-II-Studie wurden Rezafungin-Dosen von einmal wöchentlich 400 mg über einen Zeitraum von bis zu 4 Wochen angewendet, ohne dass über eine dosislimitierende Toxizität berichtet wurde.

Tabelle 1. Tabelle der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig $\geq 1/10$	Häufig $\geq 1/100, < 1/10$	Gelegentlich $\geq 1/1\ 000, < 1/100$	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie	Hypomagnesiämie, Hypophosphatämie	Hyperphosphatämie, Hyponatriämie	
Gefäßerkrankungen		Hypotonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Giemen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerz, Obstipation		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Erythem, Ausschlag	Phototoxizität	Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Tremor	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber			
Untersuchungen		erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhte Leberenzyme, erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhtes Bilirubin im Blut	erhöhte Eosinophilenzahl	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Infusionsbedingte Reaktionen		



Rezafungin ist in hohem Maße an Proteine gebunden und es wird davon ausgegangen, dass es nicht dialysierbar ist (siehe Abschnitt 5.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung; andere Antimykotika zur systemischen Anwendung, ATC-Code: J02AX08

Wirksamkeitsmechanismus

Rezafungin hemmt selektiv die 1,3-β-D-Glucansynthese des Pilzes. Daraus resultiert eine Hemmung der Bildung von 1,3-β-D-Glucan, einem essenziellen Bestandteil der Zellwand von Pilzen, der in Säugetierzellen nicht vorhanden ist. Die Hemmung der Synthese von 1,3-β-D-Glucan führt zu einer schnellen und konzentrationsabhängigen fungiziden Aktivität in *Candida*-Arten (spp.).

In-vitro-Aktivität

Die MHK₉₀-Werte von Rezafungin (die anhand einer modifizierten EUCAST-Methode ermittelt wurden) betragen im Allgemeinen für alle Arten, bei denen es sich nicht um *Candida parapsilosis* handelt, ≤ 0,016 mg/l (*Candida parapsilosis*-MHK₉₀ = 2 mg/l).

Bei einer Untersuchung anhand einer Sammlung klinischer Isolate von *Candida* spp., bei denen eine Anreicherung mit Echinocandin-resistenten und/oder Azol-resistenten Stämmen vorgenommen worden war, war die Aktivität von Rezafungin mit der von Anidulafungin vergleichbar.

Resistenz

Eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Echinocandinen, einschließlich Rezafungin, ist auf Mutationen der für die katalytischen Untereinheiten der Glucansynthese kodierenden *FKS*-Gene (*FKS1* für die meisten *Candida* spp.; *FKS1* und *FKS2* für *C. glabrata*) zurückzuführen.

Interpretationskriterien bei Empfindlichkeitstests

Für Rezafungin wurden vom Europäischen Ausschuss für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit (EUCAST) Interpretationskriterien für die Minimale Hemmkonzentration (MHK) bei Empfindlichkeitstests etabliert. Diese sind hier aufgeführt: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Zur Untersuchung der Empfindlichkeit von *Candida* spp. gegenüber Rezafungin sowie zur Ermittlung der jeweiligen interpretativen Breakpoints wurde eine modifizierte EUCAST Bouillon-Mikroverdünnungsmethode angewendet.

Klinische Wirksamkeit

Candidämie und invasive Candidainfektion bei erwachsenen Patienten

Die Wirksamkeit von Rezafungin bei der Behandlung von Patienten mit Candidämie und/oder invasiver Candidainfektion (C/IC) wurde in einer einzelnen Phase-III-Studie untersucht.

Die Phase-III-Studie war eine multizentrische, prospektive, randomisierte und doppelblinde Studie. Patienten mit septischer Arthritis in einer Gelenkprothese, Osteomyelitis, Endokarditis oder Myokarditis, Meningitis, Endophthalmitis, Chorioretinitis oder Infektion des Zentralnervensystems, chronischer disseminierter Candidose und Harnwegs-Candidose, die auf eine Obstruktion oder chirurgische Instrumente zurückzuführen war, waren von der Studie ausgeschlossen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert, um Rezafungin als Initialdosis von 400 mg an Tag 1 gefolgt von 200 mg an Tag 8 und anschließend einmal wöchentlich zu erhalten, für eine Gesamtdauer von 2 bis 4 Wochen, oder Caspofungin als einzelne intravenöse 70-mg-Initialdosis an Tag 1 gefolgt von Caspofungin 50 mg i.v. einmal täglich, für eine Gesamt-Behandlungsdauer von 14 bis 28 Tagen.

In der Rezafungin- und Caspofungin-Behandlungsgruppe wiesen nur 70,0% bzw. 68,7% der Patienten im Rahmen der abschließenden Diagnose eine Candidämie auf. Bei den meisten lag ein modifizierter APACHE-II-Score von < 20 vor; dies entsprach 84,0% bzw. 81,8% der Rezafungin- bzw. Caspofungin-Patienten. In der Rezafungin- und Caspofungin-Behandlungsgruppe hatten 88,0% bzw. 93,9% der Patienten eine absolute Neutrophilenzahl (ANC) ≥ 500/mm³ bei Studienbeginn.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das Gesamtansprechen (bestätigt durch das Datenüberprüfungskomitee [Data Review Committee, DRC]) an Tag 14. Das Gesamtansprechen wurde anhand des klinischen Ansprechens, des mykologischen Ansprechens und des radiologischen Ansprechens (für Patienten mit IC, die sich für die Studie qualifizierten) bestimmt. Die Schlussfolgerung einer Nichtunterlegenheit wurde gezogen, wenn die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls (KI) für die Differenz der Heilungsraten an Tag 14 (Rezafungin-Caspofungin) > -20% betrug. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte umfassten Gesamt mortalität an Tag 30 [ACM (All Cause Mortality) an

Tag 30] und Gesamtansprechen an Tag 5. Die Ergebnisse dieser Endpunkte sind in Tabelle 2 für das mITT-Analyseset gezeigt. Dieses war definiert als alle Patienten mit einer dokumentierten *Candidainfektion* basierend auf einer durch das Zentrallabor durchgeführten Auswertung einer Blutkultur oder einer Kultur aus einer normalerweise sterilen Stelle, die ≤ 4 Tage (96 Stunden) vor der Randomisierung gewonnen wurde. Die Patienten in diesem Analyseset mussten ≥ 1 Dosis des Prüfpräparats erhalten haben.

Siehe Tabelle 2

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für REZZAYO eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der invasiven Candidainfektion gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine pharmakokinetische Merkmale

Die Pharmakokinetik von Rezafungin wurde bei gesunden Probanden, besonderen Patientengruppen und Patienten beschrieben. Rezafungin hat eine lange Halbwertszeit, die eine einmal wöchentliche Dosierung ermöglicht. Der *Steady-State* wird mit der Initialdosis (das Zweifache der wöchentlichen Erhaltungsdosis) erreicht.

Verteilung

Rezafungin wird schnell verteilt, mit einem Verteilungsvolumen, das etwa dem Gesamtkörperwasser (~ 40 l) entspricht. Die Proteinbindung von Rezafungin ist beim Menschen hoch (> 97%).

Biotransformation

In vitro war Rezafungin nach Inkubation mit Leber- und Darmmikrosomen sowie mit Hepatozyten über alle Tierarten hinweg stabil.

In einer klinischen Einzeldosis-Studie wurde radioaktiv markiertes (¹⁴C)-Rezafungin

Tabelle 2. Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Phase-III-Studie ReSTORE (mITT-Analyseset)

	Rezafungin (R) (N = 93) n (%)	Caspofungin (C) (N = 94) n (%)	Differenz (R - C) (95%-KI) [1]
Gesamtansprechen (Heilung) [1]			
Tag 5	52 (55,9)	49 (52,1)	3,8 (-10,5; 17,9)
Tag 14	55 (59,1)	57 (60,6)	-1,1 (-14,9; 12,7)
ACM an Tag 30 (verstorben) [2, 3]	22 (23,7)	20 (21,3)	2,4 (-9,7, 14,4)

[1] Zweiseitige 95%-Konfidenzintervalle (KI) für die beobachteten Differenzen bei den Heilungsraten (Rezafungin minus Caspofungin) werden unter Bereinigung um die zwei Randomisierungsstrata (Diagnose [nur Candidämie; invasive Candidainfektion] und APACHE II-Score/ANC [APACHE II-Score ≥ 20 ODER ANC < 500 Zellen/mm³; APACHE-II-Score < 20 UND ANC ≥ 500 Zellen/mm³] beim Screening) unter Verwendung der Methodik nach Miettinen und Nurminen berechnet. Für die Stratungewichtungen werden Cochran-Mantel-Haenszel-Gewichtungen verwendet.

[2] Zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall (KI) für die beobachtete Differenz bei den Todesraten, Rezafungin- minus Caspofungin-Behandlungsgruppe, wird unter Verwendung der unbereinigten Methodik nach Miettinen und Nurminen berechnet.

[3] Patienten, die an oder vor Tag 30 starben, oder mit unbekanntem Überlebensstatus.

(ca. 400 mg/200 µCi Radioaktivität) gesunden Freiwilligen gegeben. Der zirkulierende Hauptanteil war der Rezafungin-Ausgangsstoff. Auf die Plasma-AUC von Rezafungin entfielen ~ 77 % der AUC des Gesamt-Radiokohlenstoffs, wobei auf die einzelnen Metaboliten jeweils weniger als 10 % entfielen.

Elimination

Nach Gabe von Rezafungin-Einzeldosen (intravenöse Infusion über 1 Stunde; 50, 100, 200 und 400 mg) war die mittlere Gesamt-Körperclearance von Rezafungin mit ca. 0,2 l/Stunde über alle Dosisstufen hinweg niedrig, mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von 127 bis 146 Stunden. Die über den Urin als unverändertes Rezafungin ausgeschiedene Fraktion der Dosis betrug bei allen Dosisstufen < 1 %, was darauf hinweist, dass der Beitrag der renalen Clearance bei der Ausscheidung von Rezafungin gering ist.

In einer klinischen Einzeldosis-Studie wurde radioaktiv markiertes (¹⁴C)-Rezafungin (ca. 400 mg/200 µCi Radioaktivität) gesunden Freiwilligen gegeben. Die geschätzte mittlere Gesamt-Wiederfindung der Radioaktivität betrug an Tag 60 88,3 %; dies basierte auf interpolierten Daten (ermittelt an erneuten Terminen in der klinischen Einrichtung an Tag 29 und Tag 60). Ca. 74 % der radioaktiven Dosis wurden in den Fäzes (primär als unverändertes Rezafungin) und 26 % im Urin (hauptsächlich als Metaboliten) wiedergefunden. Dies weist darauf hin, dass die Elimination von Rezafungin primär über die Fäzes in Form unveränderten Rezafungins erfolgt.

Linearität

Nach intravenöser Infusion einer Einzeldosis ist die Pharmakokinetik von Rezafungin über einen Dosisbereich von 50 bis 1 400 mg hinweg linear. Die beobachtete Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (T_{max}) war bei allen Dosen die Zeit bis zum Ende der Infusion (wie erwartet), und die AUC stieg dosisproportional an.

Besondere Patientengruppen

Beeinträchtigung der Leberfunktion

Die Pharmakokinetik von Rezafungin wurde bei Patienten mit mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B, n = 8) und schwerer (Child-Pugh-Klasse C, n = 8) Beeinträchtigung der Leberfunktion untersucht. Die mittlere Exposition gegenüber Rezafungin war bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion im Vergleich zu entsprechenden Patienten mit normaler Leberfunktion um ca. 30 % reduziert. Die Pharmakokinetik von Rezafungin war bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion ähnlich, und die Exposition gegenüber Rezafungin änderte sich mit zunehmendem Grad der Beeinträchtigung der Leberfunktion nicht. Eine Beeinträchtigung der Leberfunktion hatte keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Rezafungin.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse, die Daten aus Phase-I-, Phase-II- und Phase-III-Studien umfasste, zeigte, dass die Kreatinin-Clearance keine signifikante Kova-

riate der Pharmakokinetik von Rezafungin ist.

Ältere Patienten

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse, die Daten aus Phase-I-, Phase-II- und Phase-III-Studien umfasste, zeigte, dass das Alter keine signifikante Kovariate der Pharmakokinetik von Rezafungin ist.

Gewicht

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse, die Daten aus Phase-I-, Phase-II- und Phase-III-Studien umfasste, zeigte, dass die Körperoberfläche eine signifikante Kovariate der Pharmakokinetik von Rezafungin ist. Eine Simulation der Exposition bei klinisch adipösen Patienten (Body-Mass-Index (BMI) ≥ 30) zeigte, dass die Exposition bei diesen Patienten reduziert ist; diese Reduktion wird jedoch nicht als klinisch bedeutsam angesehen.

Geschlecht/ethnische Herkunft

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse, die Daten aus Phase-I-, Phase-II- und Phase-III-Studien umfasste, zeigte, dass Geschlecht und ethnische Herkunft keine signifikanten Kovariaten der Pharmakokinetik von Rezafungin sind.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Rezafungin induzierte bei Ratten eine akute Histamin-Freisetzungreaktion, diese Reaktion wurde bei Affen nicht induziert.

Rezafungin wurde in den an Bakterien- und Säugetierzellen durchgeführten *In-vitro*-Studien und in einem Mikronukleus-Test an Ratten negativ auf Genotoxizität getestet.

Im Rahmen von Studien zur Reproduktionstoxizität hatte Rezafungin keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten oder die Fertilität bei männlichen und weiblichen Ratten nach intravenöser Verabreichung (schnelle Bolusinjektion) einmal alle 3 Tage bei Dosen von bis zu 45 mg/kg (das 6-Fache der klinischen Exposition basierend auf der in einer separaten Studie an Ratten ermittelten AUC). Im Rahmen der Fertilitätsstudie bei männlichen Tieren wurde bei ≥ 30 mg/kg eine verringerte Motilität der Spermien festgestellt, und bei 45 mg/kg zeigten die meisten männlichen Tiere eine leichte/mittelschwere Hypospermie und wiesen keine nachweisbaren motilen Spermien auf. Bei Rezafungin-Dosen von ≥ 30 mg/kg war die Inzidenz von Spermien mit abnormer Morphologie sowie die Inzidenz von leichter bis mittelgradiger Degeneration der Samenkanälchen erhöht.

In einer 3-monatigen toxikologischen Studie an Ratten wurde Rezafungin einmal alle 3 Tage intravenös (mittels schneller Bolusinjektion) verabreicht. Männliche Tiere, die eine Dosis von 45 mg/kg erhielten, zeigten nach 3 Monaten eine minimale Kanälchende-generation/Atrophie in den Hoden und Zelltrümmer in den Nebenhoden. Die Inzidenz dieses Befundes ging bis zum Ende einer 4-wöchigen Reversibilitätsperiode zurück.

Im Gegensatz dazu gab es bei Ratten, die 6 Monate lang einmal wöchentlich eine intravenöse Dosis (mittels schneller Bolusinjektion) erhielten, bzw. nach einer 6-monatigen

Erholungsperiode bei einer Dosis von 45 mg/kg (d. h. bei etwa dem 4,7-Fachen der klinischen Dosis basierend auf einem Vergleich der AUC) keine Auswirkungen auf Hoden, Nebenhoden oder Spermatogenese.

Konzentration, Produktionsrate, Morphologie und Motilität der Spermien waren bei erwachsenen Affen, die 11 oder 22 Wochen lang einmal wöchentlich Rezafungin in einer Dosis von bis zu 30 mg/kg (etwa das 6-Fache der klinischen Dosis basierend auf einem Vergleich der AUC) erhielten, bzw. nach einer 52-wöchigen Erholungsperiode nicht beeinträchtigt.

Es wurde nach intravenöser Verabreichung von Rezafungin an trächtige Ratten und Kaninchen bei ≥ dem 3,0-fachen der prognostizierten AUC-Plasmakonzentration im Steady-State beim Menschen keine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität beobachtet.

In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten, denen bis zu 45 mg/kg Rezafungin intravenös verabreicht wurden, wurden keine unerwünschten Wirkungen auf das Wachstum, die Reifung oder die Indikatoren für verhaltensneurologische oder reproduktive Funktion beobachtet. Rezafungin war im Plasma der Föten behandelte Tiere in niedrigen Konzentrationen messbar (wobei die Konzentrationen im fötalen Plasma 2,0–3,6 % der im maternalen Plasma festgestellten Konzentrationen betrugten), und es ging in die Muttermilch über (wobei die Konzentrationen in der Milch 22–26 % der im maternalen Plasma festgestellten Konzentrationen betrugten).

Reversible Intentionstremores (definiert als ein Tremor, der ausgeprägter ist, wenn zielgerichtete Bewegungen ausgeführt werden) wurden in einer 3-monatigen Studie an Affen bei Verabreichung einmal alle 3 Tage beobachtet und traten bei ≥ 30 mg/kg häufiger auf. Die Dosis ohne beobachtbare Wirkung (*No Observed Effect Level*, NOEL) für Intentionstremores wird in dieser Studie auf 10 mg/kg (etwa das 2,5-Fache der klinischen Dosis basierend auf einem Vergleich der AUC) festgelegt. Intentionstremores wurden in der 6-monatigen Studie an Affen, in der die Tiere einmal wöchentlich eine intravenöse Dosis von bis zu 30 mg/kg (etwa das 5,8-Fache der klinischen Dosis basierend auf einem Vergleich der AUC) erhielten, oder in Studien an Ratten nicht beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Mannitol
- Histidin
- Polysorbat 80
- Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)
- Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, gemischt werden.

DOSIERUNGSTABELLE – HERSTELLUNG DER INFUSIONSLÖSUNG BEI ERWACHSENEN

Dosis (mg)	Anzahl Durchstechflaschen	Aus dem 250-ml-Beutel/der 250-ml-Flasche für die intravenöse Infusion zu entnehmendes Volumen	Zu jeder Durchstechflasche zu gebendes Volumen Wasser für Injektionszwecke (ml)	Zu dem Beutel/der Flasche für die intravenöse Infusion zu gebendes rekonstituiertes Gesamtvolumen (ml)	Gesamt-Infusionsvolumen (ml)	Endkonzentration der Infusionslösung (mg/ml)
400	2	20	9,5	20*	250	1,6
200	1	10	9,5	10	250	0,8

* 10 ml aus jeder der zwei Durchstechflaschen, insgesamt 20 ml.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
 3 Jahre.

Stabilität der rekonstituierten Lösung in der Durchstechflasche und der verdünnten Infusionslösung

Die chemische und physikalische Stabilität nach Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke wurde für bis zu 24 Stunden bei 25 °C und 2 °C bis 8 °C gezeigt.

Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösung (unmittelbar nach der Rekonstitution) wurde für 48 Stunden bei 25 °C und 2 °C bis 8 °C gezeigt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollten die rekonstituierte Lösung und die verdünnte Infusionslösung sofort angewendet werden. Falls das Arzneimittel nicht sofort angewendet wird, liegen die Bedingungen der Aufbewahrung nach Anbruch und vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders. Die Aufbewahrung sollte nach dem ersten Öffnen normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen, es sei denn, Rekonstitution und Verdünnung sind unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Glas mit Chlorobutyl-Gummistopfen und Aluminiumsiegel mit Flip-off-Schutzkappe aus Kunststoff.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

REZZAYO sollte als Einzelwirkstoff mittels intravenöser Infusion in Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9%), Natriumchlorid-Injektionslösung 4,5 mg/ml (0,45%) oder 5%iger Glucose-Lösung angewendet werden.

ANWEISUNGEN ZUR ANWENDUNG BEI ERWACHSENEN PATIENTEN

REZZAYO muss vor der Anwendung rekonstituiert und verdünnt werden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollten die rekonstituierte Lösung und die verdünnte Infusionslösung sofort angewendet werden. Falls das Arzneimittel nicht sofort angewendet wird, liegen die Bedingungen der Aufbewahrung nach Anbruch und vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders. Die Aufbewahrung sollte nach dem ersten Öffnen normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen, es sei denn, Rekonstitution und Verdünnung sind unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt.

Jede Durchstechflasche sollte, unter aseptischen Bedingungen, mit 9,5 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden. Die Konzentration der rekonstituierten Durchstechflasche beträgt dann 20 mg/ml. Für die Rekonstitution des Inhalts der Durchstechflasche keine sterile Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9%), sondern ausschließlich Wasser für Injektionszwecke verwenden.

Um Schaumbildung vorzubeugen, darf das Arzneimittel nicht geschüttelt oder heftig gemischt werden. Das weiße bis blassgelbe Pulver löst sich vollständig auf. Das Arzneimittel mit vorsichtig kreisender Bewegung 5 Minuten lang mischen, bis die rekonstituierte Lösung klar und farblos bis blassgelb ist. Die rekonstituierte Lösung muss einer Sichtprüfung auf Partikel oder Verfärbung unterzogen werden. Wenn Unregelmäßigkeiten festgestellt werden, die Durchstechflasche nicht verwenden.

Die Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Daher muss nicht aufgebrauchtes rekonstituiertes Konzentrat unverzüglich entsorgt werden.

Für die 400-mg-Initialdosis ist der Rekonstitutionsschritt für eine weitere REZZAYO-Durchstechflasche zu wiederholen (siehe Dosierungstabelle).

Das infundierte Gesamtvolumen sollte 250 ml betragen; daher ist das Volumen des Beutels (oder der Flasche) für die intravenöse Infusion entsprechend anzupassen, wie in der Dosierungstabelle gezeigt. Unter Anwendung einer aseptischen Technik 10 ml aus jeder der rekonstituierten Durchstechflaschen in einen Beutel (oder eine Flasche) für die intravenöse Infusion überführen, der/die Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9%), Natriumchlorid-Injektionslösung 4,5 mg/ml (0,45%) oder 5%ige Glucose-Lösung enthält. Das rekonstituierte Gesamt-

volumen, das zu dem Beutel oder der Flasche für die intravenöse Infusion zu geben ist, ist in der Dosierungstabelle aufgeführt. Die Lösung mischen, indem der Beutel (oder die Flasche) für die intravenöse Infusion vorsichtig umgedreht wird. Nicht übermäßig schütteln.

Nach der Verdünnung ist die Lösung zu verworfen, wenn Partikel oder Verfärbung festgestellt werden.

Siehe Dosierungstabelle oben

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mundipharma GmbH
 De-Saint-Exupéry-Straße 10
 60549 Frankfurt am Main
 Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1775/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 22. Dezember 2023

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt