



Rezzayo[®] (rezafungina)

Rezzayo[®]

rezafungina 200 mg

Pó para solução para infusão

Bula do Profissional de Saúde

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

REZZAYO®

rezafungina

APRESENTAÇÃO

REZZAYO® 200 mg (20 mg/mL) é um pó para solução para infusão.

REZZAYO® é apresentado em uma embalagem contendo um frasco-ampola de pó para solução para infusão.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém 200 mg de rezafungina (equivalente a 209,63 mg de acetato de rezafungina).

A solução reconstituída contém 20 mg/mL de rezafungina.

Excipientes: manitol, histidina, polissorbato 80, ácido clorídrico (para ajuste de pH), hidróxido de sódio (para ajuste de pH).

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS A PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÃO

REZZAYO® é indicado para tratamento de candidíase invasiva, incluindo candidemia, em adultos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia e segurança clínicas

Candidemia e candidíase invasiva em pacientes adultos

A segurança e eficácia de rezafungina no tratamento de pacientes com candidemia e/ou candidíase invasiva (C/IC) foram avaliadas em um estudo pivotal fase 3 [1].

O estudo fase 3 foi um estudo multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, de eficácia e segurança de rezafungina (IV) versus caspofungina (IV) seguido por terapia de redução gradual opcional de fluconazol oral (em indivíduos qualificados) em indivíduos com C/IC. Foram excluídos do estudo pacientes com: cateter permanente ou dispositivo vascular que não pudesse ser removido, abscesso que não pudesse ser drenado e poderia ser fonte de candidemia ou candidíase, artrite séptica em prótese articular, osteomielite, endocardite ou miocardite, meningite, endoftalmite, coriorretinite ou qualquer infecção do sistema nervoso central, candidíase crônica disseminada, candidíase do trato urinário secundária a obstrução ou instrumentação cirúrgica. Os indivíduos foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber rezafungina como uma dose de ataque de 400 mg no Dia 1, seguida por 200 mg no Dia 8 e uma vez por semana posteriormente, por um total de 2 a 4 semanas ou caspofungina como uma dose de ataque única de 70 mg IV no Dia 1, seguida por caspofungina 50 mg IV uma vez ao dia por um total de tratamento de 14 a 28 dias. As espécies isoladas na linha de base foram *C. albicans* (39,1% rezafungina, 39,3% caspofungina), *C. glabrata* (22,6%, 23,1%), *C. tropicalis* (23,5%, 18,8%), *C. parapsilosis* (10,4%, 18,8%), *C. dubliniensis* (2,6%, 0,9%), *C. krusei* (1,7%, 1,7%), *C. guilliermondii* (1,7%, 0,9%), *C. lusitaniae* (0,9%, 0,9%), *C. metapsilosis* (0,9%, 0,0%), *C. nivariensis* (0,0%, 0,9%) (alguns pacientes foram infectados com mais de uma espécie de *Candida*).

O desfecho primário de eficácia foi resposta global (confirmada pelo Comitês de Revisão de Dados [DRC]) no dia 14. A resposta global foi determinada a partir da resposta clínica, resposta micológica e resposta radiológica (para indivíduos qualificados com IC). A não inferioridade deveria ser concluída se o limite inferior do intervalo de confiança (IC) de 95% para a diferença nas taxas de cura do Dia 14 (rezafungina-caspofungina) fosse $> -20\%$. Os desfechos secundários de eficácia foram mortalidade por todas as causas no Dia 30 (-2 dias) [ACM aos 30 dias], resposta micológica, resposta clínica e resposta radiológica (para indivíduos com IC). Os resultados destes desfechos são mostrados na Tabela 1, que demonstram que rezafungina foi não inferior a caspofungina.

Tabela 1: Resumo de resultados do estudo fase 3 ReSTORE (Conjunto de Análise mITT)

	Rezafungina (R) (N = 115) n (%)	Caspofungina (C) (N = 117) n (%)	Diferença (R-C) (IC de 95%) [1]
Resposta Global (Cura) [1]			
Dia 5	60 (52,2)	57 (48,7)	3,5 (-9,4, 16,2)
Dia 14	65 (56,5)	67 (57,3)	-1,0 (-13,5, 11,6) *
Resposta Clínica (Cura) [2]			
Dia 5	65 (56,5)	73 (62,4)	-5,9 (-18,3, 6,8)
Dia 14	71 (61,7)	75 (64,1)	-2,4 (-14,7, 10,0)
Dia 30	59 (51,3)	60 (51,3)	0,0 (-12,8, 12,8)
Erradicação Micológica [2]			
Dia 5	79 (68,7)	74 (63,2)	5,4 (-6,8, 17,5)
Dia 14	76 (66,1)	77 (65,8)	0,3 (-11,9, 12,4)
ACM de 30 dias (Morto) [2, 3]			
	29 (25,2)	29 (24,8)	0,4 (-10,8, 11,6)

[1] Os intervalos de confiança (ICs) bicaudais de 95% para as diferenças observadas nas taxas de cura (rezafungina menos caspofungina) são calculados para os dois estratos de randomização (diagnóstico [apenas candidemia; candidíase invasiva] e pontuação APACHE II/ANC [pontuação APACHE II ≥ 20 OU ANC < 500 células/ μ L; pontuação APACHE II < 20 E ANC ≥ 500 células/ μ L] na triagem) com uso da metodologia de Miettinen e Nurminen. Os pesos de Cochran-Mantel-Haenszel são utilizados para os pesos dos estratos.

[2] Intervalo de confiança (IC) bicaudal de 95% para a diferença observada nas taxas de morte, grupo de tratamento rezafungina menos caspofungina, é calculado com uso da metodologia não ajustada de Miettinen e Nurminen.

[3] Indivíduos que morreram no Dia 30 ou antes, ou com status de sobrevida desconhecido.

* Limite inferior de >-20%, demonstrando que rezafungina foi não inferior à caspofungina

O estudo fase 2 foi um estudo multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego de rezafungina ou caspofungina IV seguido por terapia de redução gradual de fluconazol oral para tratamento de indivíduos com C/IC [2]. Os indivíduos foram randomizados em 1:1:1, como segue:

- O Grupo 1 recebeu 1 dose de rezafungina 400 mg nos Dias 1 e 8, com uma terceira dose opcional (400 mg) no Dia 15. Foi permitida aos indivíduos com IC uma dose opcional (400 mg) no Dia 22.
- O Grupo 2 recebeu 1 dose de rezafungina (400 mg) no Dia 1 e 200 mg no Dia 8, com doses opcionais no Dia 15 de 200 mg e Dia 22 de 200 mg para pacientes com IC.
- Os indivíduos randomizados para caspofungina receberam uma dose de ataque de 70 mg no Dia 1 e então 50 mg/dia por ≥ 3 dias, com no máximo 21 dias para indivíduos apenas com candidemia ou até no máximo 28 dias para indivíduos com IC. Após ≥ 3 dias de terapia IV, os indivíduos poderiam ser transferidos para terapia de redução gradual oral (fluconazol).
- Na Parte A, os indivíduos foram randomizados em uma proporção de 1:1:1 para receber o Grupo 1, Grupo 2 ou caspofungina IV. Na Parte B, os indivíduos foram randomizados em 2:1 para receber o tratamento com rezafungina (Grupo 2) ou caspofungina IV.

Uma análise agrupada dos estudos STRIVE e ReSTORE foi concluída, onde permitido pelas semelhanças de definição de variável entre os 2 estudos [3]. As análises são ilustradas na Tabela 2, demonstrando resultados condizentes com o estudo fase 3 e tendência de benefício da primeira dose de ataque e meia-vida mais longa de rezafungina em termos de erradicação micológica precoce no dia 5. As taxas de ACM aos 30 dias são similares entre os dois grupos, com um limite superior do intervalo de confiança de 95% de <10%.

Tabela 2. Análises agrupadas dos estudos fase 2 (STRIVE) e fase 3 (ReSTORE) (Conjunto de Análise mITT)

	Rezafungina (R) (N = 161) n (%)	Caspofungina (C) (N = 178) n (%)	Diferença (R-C) (IC de 95%) [1]
Erradicação Micológica			
Dia 5	117 (72,7)	116 (65,2)	8,6 (-1,1, 18,3)
Dia 14	113 (70,2)	121 (68,0)	3,0 (-6,8, 12,8)
ACM de 30 dias (Morto) [2]			
ACM (morto)	33 (20,5)	39 (21,9)	-2,4 (-11,2, 6,4)
[1] O IC de 95% bicaudal para o cálculo da diferença do tratamento ponderada nas taxas de erradicação, rezafungina menos caspofungina, é calculado com uso da metodologia estratificada (por estudo e partes A e B) de Miettinen e Nurminen.			
[2] Indivíduos que morreram no Dia 30 ou antes, ou com status de sobrevida desconhecido.			
A população de intenção de tratamento modificada (mITT) incluiu todos os indivíduos que apresentavam uma infecção documentada por Candida com base na avaliação do laboratório central (ou local, na indisponibilidade de laboratório central) de uma hemocultura ou uma cultura de um local normalmente estéril obtida ≤ 4 dias (96 horas) antes da randomização e que receberam ≥ 1 dose do medicamento em estudo.			

Referências bibliográficas:

1. Thompson GR 3rd, Soriano A, Cornely OA, Kullberg BJ, Kollef M, Vazquez J, Honore PM, Bassetti M, Pullman J, Chayakulkeeree M, Poromanski I, Dignani C, Das AF, Sandison T, Pappas PG; ReSTORE trial investigators. Rezafungin versus caspofungin for treatment of candidaemia and invasive candidiasis (ReSTORE): a multicentre, double-blind, double-dummy randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Jan 7;401(10370):49-59. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02324-8. Epub 2022 Nov 25. PMID: 36442484.

2. Thompson GR, Soriano A, Skoutelis A, Vazquez JA, Honore PM, Horcajada JP, Spapen H, Bassetti M, Ostrosky-Zeichner L, Das AF, Viani RM, Sandison T, Pappas PG. Rezafungin Versus Caspofungin in a Phase 2, Randomized, Double-blind Study for the Treatment of Candidemia and Invasive Candidiasis: The STRIVE Trial. *Clin Infect Dis*. 2021 Dec 6;73(11):e3647-e3655. doi: 10.1093/cid/ciaa1380. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2021 Aug 2;73(3):561-562. PMID: 32955088; PMCID: PMC8662762.

3. Thompson GR 3rd, Soriano A, Honore PM, Bassetti M, Cornely OA, Kollef M, Kullberg BJ, Pullman J, Hites M, Fortún J, Horcajada JP, Kotanidou A, Das AF, Sandison T, Aram JA, Vazquez JA, Pappas PG. Efficacy and safety of rezafungin and caspofungin in candidaemia and invasive candidiasis: pooled data from two prospective randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2024 Mar;24(3):319-328. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00551-0. Epub 2023 Nov 23. PMID: 38008099.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

3.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antimicóticos para uso sistêmico, outros antimicóticos para uso sistêmico, código ATC: J02AX08.

Mecanismo de ação

A rezafungina é uma equinocandina semissintética de alta exposição, longa ação, com atividade antifúngica, sintetizada a partir de um produto de fermentação de *Aspergillus nidulans*.

A rezafungina inibe seletivamente a 1,3-β-D-glucano sintase, uma enzima presente em células fúngicas, porém não em células mamíferas. Isto resulta na inibição da formação de 1,3-β-D-glucano, um componente essencial da parede celular fúngica, que não está presente em células mamíferas. A síntese de 1,3-β-D-glucano depende da atividade do complexo sintase, no qual a subunidade catalítica é codificada pelos genes *FKS1*, *FKS2* e *FKS3*. A inibição da síntese de 1,3-β-D-glucano resulta em atividade fungicida rápida e dependente da concentração em espécies de *Candida* (spp.). O espectro de atividade de rezafungina abrange várias spp. fúngicas, incluindo *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Pneumocystis* spp. e dermatófitos. É observada baixa atividade de rezafungina contra *Cryptococcus neoformans* e mofo raros (isto é, Mucorales, *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp.), similar à das demais equinocandinas.

Atividade *in vitro*

A rezafungina foi incluída no Programa internacional anual de Vigilância Antimicrobiana SENTRY do JMI Laboratories desde 2014. Sua atividade antifúngica com o tempo tem sido potente e consistente, com valores cumulativos de CIM₉₀ de ≤ 0,125 µg/mL em *Candida* spp. não *parapsilosis* (CIM₉₀ de *Candida parapsilosis* = 2 µg/mL) e valores de MEC₉₀ de ≤ 0,015 µg/mL para *A. fumigatus* e *A. flavus*.

Quando testada contra uma coleção de isolados clínicos de *Candida* spp. enriquecidos para cepas resistentes a equinocandina e/ou resistentes a azóis, a atividade de rezafungina foi similar à de anidulafungina versus todas as cepas testadas com valores de concentração inibidora mínima necessária para inibir o crescimento de 90% dos isolados testados (CIM₉₀) de ≤ 1 µg/mL para todas as spp., exceto *C. parapsilosis*, que foi de 2 µg/mL. A potência de rezafungina contra cepas com mutações *fks* documentadas foi 2 a 8 vezes mais elevada que a de caspofungina e similar a de anidulafungina.

Atividade *in vivo*

Uma série de estudos no modelo de candidíase sistêmica em camundongo neutropênico demonstra que rezafungina é eficaz quando administrada via intravenosa (IV), intraperitoneal (IP) ou subcutânea (SC) em uma ampla gama de doses. Foram observadas reduções dependentes de dose da carga renal de *C. albicans* em todos os estudos. O menor nível de dose única de rezafungina para atingir uma redução significativa na carga renal em relação ao controle neste modelo foi de 0,5 mg/kg IP e 0,6 mg/kg IV. Doses elevadas (≥ 1 mg/kg) demonstraram uma redução significativa na carga renal fúngica em relação ao controle com veículo por até 7 dias após uma dose única IP. A rezafungina também demonstrou ser eficaz em doses de 3 a 30 mg/kg contra cepas de *C. albicans* resistentes a azóis R357 e DPL001 em estudos separados.

A eficácia *in vivo* de rezafungina foi demonstrada em modelos animais de *C. auris*. Uma dose única de rezafungina, em uma exposição em humanos equivalente à dose de 400 mg (20 mg/kg IP em camundongo), foi eficaz como tratamento em modelos de candidíase disseminada por *C. auris* em camundongo neutropênico, conforme medida pelo aumento da taxa de sobrevivência ou por redução de unidades formadoras de colônia (UFC) nos rins em comparação à micafungina, anfotericina B ou fluconazol.

A rezafungina, administrada IV duas vezes ao dia por 5 dias no tratamento de sepse em camundongo por *A. fumigatus*, foi associada a um aumento significativo na sobrevivência aos 10 dias em comparação ao grupo veículo.

Mecanismo de resistência

A redução da suscetibilidade a equinocandinas surge de mutações na subunidade catalítica de glucano sintase que codifica os genes *FKS* (*FKS1* para a maior parte de *Candida* spp.; *FKS1* e *FKS2* para *C. glabrata*), que afetam resíduos que abrangem regiões “hotspot” (HS) da proteína Fks. A frequência de mutações espontâneas de etapa única que conferem algum nível de suscetibilidade reduzida à rezafungina em *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, e *C. parapsilosis* foi baixa e comparável a outras equinocandinas em $1 \times$ CIM, variando entre 10^{-8} e 10^{-9} . A repicagem seriada destas mesmas cepas em placas de gradiente de medicamento antifúngica também demonstrou um baixo potencial para desenvolvimento de resistência com os valores de CIM da repicagem número 20 de rezafungina, todos de ≤ 1 $\mu\text{g/mL}$ (4 $\mu\text{g/mL}$ para *C. parapsilosis*). A rezafungina apresenta algum grau de resistência cruzada a todas as mutações de *fks* que conferem redução da suscetibilidade a equinocandinas.

Critérios de interpretação de teste de suscetibilidade e pontos de viragem (breakpoints)

Uma técnica padronizada para teste de suscetibilidade de espécies de *Candida* à rezafungina e respectivos pontos de viragem (breakpoints) de interpretação foi estabelecida pelo Comitê Europeu sobre Teste de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST). A tabela dos pontos de viragem do EUCAST é listada no website do EUCAST (<http://www.EUCAST.org>).

3.2 Propriedades farmacocinéticas

Características farmacocinéticas gerais

A farmacocinética de rezafungina foi caracterizada em indivíduos hígidos, populações especiais e pacientes. A rezafungina possui uma meia-vida longa, permitindo a administração uma vez por semana. O estado de equilíbrio é atingido com a primeira dose de ataque (duas vezes a dose de manutenção semanal).

Distribuição

A rezafungina é rapidamente distribuída, com um volume de distribuição aproximadamente igual à água corporal (~40 L). A ligação às proteínas de rezafungina é elevada em diferentes espécies animais e humanos (>97%).

Biotransformação

In vitro, rezafungina foi estável entre as espécies após incubação com microsomas hepáticos e intestinais e com hepatócitos.

A rezafungina não causa inibição significativa (valores de IC_{50} de >25 μM) de isoformas de citocromo P450

humano (CYP) (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4).

A rezafungina também não é um inibidor dependente do tempo destas principais isoformas CYP humanas quando testada até seu limite de solubilidade de 25 µM. Não há evidência de indução de CYP (conforme medida por aumento de <2 vezes na expressão de mRNA) para CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4.

A rezafungina não é um substrato para os transportadores a seguir: MDR1 (glicoproteína P [P-gp]), proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP) e MRP2 (ABC), transportadores de carreador de soluto humano (SLC), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCTN1 ou OCTN2. Contudo, foi determinado que rezafungina é um inibidor de transportadores P-gp, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OCT2, MATE1 e MATE2-K, porém não inibiu BCRP, OAT3 ou BSEP.

Vale ressaltar que estudos *in vitro* não descartaram totalmente possíveis interações *in vivo*. Portanto, foram realizados dois estudos clínicos com uma variedade de substratos teste para uma variedade de enzimas CYP450 e transportadores de medicamentos e medicações concomitantes de rezafungina. Não foram identificadas interações clinicamente relevantes (vide seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Em um estudo clínico de dose única, rezafungina radiomarcada (¹⁴C) (aproximadamente 400 mg/200 µCi de radioatividade) foi administrada a voluntários hígidos. A principal metade circulante foi rezafungina precursora; a AUC plasmática de rezafungina totalizou ~77% da AUC do radiocarbono total, com metabólitos individuais representando menos de 10% cada.

Eliminação

Após doses únicas de rezafungina (infusão IV por 1 h; 50, 100, 200 e 400 mg), a depuração corporal total média de rezafungina foi baixa (aproximadamente 0,2 L/h) em todos os níveis de dose, com uma meia-vida terminal média de 127 a 146 horas. A fração de dose excretada na urina foi de <1% em todos os níveis de dose, indicando contribuição mínima da depuração renal na excreção de rezafungina.

Em um estudo clínico de dose única, rezafungina radiomarcada (¹⁴C) (aproximadamente 400 mg/200 µCi de radioatividade) foi administrada a voluntários hígidos. A recuperação total média calculada de radioatividade foi de 88,3% no Dia 60, com base em dados interpolados (a partir de visitas de retorno à unidade clínica) nos Dias 29 e 60). Aproximadamente 74% da dose radioativa recuperada estavam nas fezes (primariamente como rezafungina não metabolizada) e 26% na urina (principalmente como metabólitos), indicando que a eliminação é primariamente não renal.

Linearidade

Após infusão IV de dose única, a farmacocinética de rezafungina é linear em uma variação de dose de 50 a 1400 mg. O tempo até atingir a concentração plasmática máxima (T_{max}) foi observado ao final da infusão, conforme esperado, para todas as doses, e a AUC aumentou de modo proporcional à dose.

3.3 Populações especiais

Pacientes com insuficiência hepática

A farmacocinética (PK) de rezafungina foi examinada em indivíduos com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B, n=8) e grave (Child-Pugh C, n=8). A exposição média a rezafungina foi reduzida em aproximadamente 30% em indivíduos com insuficiência hepática moderada e grave, em comparação a indivíduos correspondentes com função hepática normal. A PK de rezafungina foi similar em indivíduos com insuficiência hepática moderada e grave. A insuficiência hepática não causou um efeito clinicamente significativo na PK de rezafungina, portanto, não são necessários ajustes de dose em pacientes com insuficiência hepática.

Pacientes com insuficiência renal

Uma análise de PK populacional, incluindo dados de estudos fases 1, 2 e 3, demonstrou que a depuração de creatinina não foi uma covariável significativa da PK de rezafungina. Não são necessários ajustes de dose para indivíduos com insuficiência renal.

A rezafungina pode ser administrada independentemente do horário de hemodiálise

Pacientes idosos

Uma análise de PK populacional, incluindo dados de estudos fases 1, 2 e 3, demonstrou que a idade não foi uma covariável significativa da PK de rezafungina. Não são necessários ajustes de dose em pacientes idosos de 65 anos de idade ou mais.

Peso

Uma análise de PK populacional, incluindo dados de estudos fases 1, 2 e 3, demonstrou que a área de superfície corporal não foi uma covariável significativa da PK de rezafungina. A simulação de exposição em pacientes clinicamente obesos ($IMC \geq 30$) demonstrou que a exposição foi reduzida nestes indivíduos, porém a redução não é considerada clinicamente significativa. Não são exigidos ajustes de dose para indivíduos obesos.

Gênero/Etnia

Uma análise de PK populacional, incluindo dados de estudos fases 1, 2 e 3, demonstrou que o gênero e a etnia não foram covariáveis significativas da PK de rezafungina.

3.4 Dados de segurança pré-clínica

Rezafungina induziu uma resposta aguda de liberação de histamina em ratos, mas não em macacos, o que condiz com a resposta de outras equinocandinas.

Rezafungina foi negativa para genotoxicidade nos estudos *in vitro* em células bacterianas e mamíferas e em um estudo de micronúcleo em ratos.

A rezafungina não afetou o acasalamento ou a fertilidade em ratos machos e fêmeas após administração IV uma vez a cada 3 dias em doses de até 45 mg/kg (6 vezes a exposição clínica, com base na AUC determinada em um estudo separado em ratos). A diminuição da motilidade espermática foi observada em ≥ 30 mg/kg e a maioria dos machos com 45 mg/kg apresentou hipospermia leve/moderada e não apresentou espermatozoides móveis detectáveis. Em doses de rezafungina ≥ 30 mg/kg houve um aumento da incidência de espermatozoides com morfologia anormal, bem como degeneração leve a moderada dos túbulos seminíferos. Em um estudo de 3 meses de rezafungina IV a cada 3 dias em ratos, os machos tratados com 45 mg/kg apresentaram degeneração/atrofia tubular mínima nos testículos e restos celulares nos epidídimos ao final de 3 meses. A incidência desse achado diminuiu ao final de um período de reversibilidade de 4 semanas. Em contraste, a concentração de esperma, taxa de produção, morfologia e motilidade não foram afetadas em macacos adultos tratados semanalmente com rezafungina, até 30 mg/kg (cerca de 6 vezes a dose clínica com base em comparações de AUC) por 11 ou 22 semanas ou após um período de recuperação de 52 semanas.

Não foi observada toxicidade reprodutora ou do desenvolvimento com rezafungina após administração IV a ratas e coelhas prenhes em $\geq 3,0$ vezes a concentração plasmática em AUC em estado de equilíbrio humana prevista.

Em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos até 45 mg/kg IV, não houve efeitos adversos no crescimento, maturação ou medidas de função neurocomportamental ou reprodutora da prole. Rezafungina foi mensurável em baixas concentrações no leite materno e no plasma da prole de animais tratados. Conforme esperado, foi observada uma resposta temporária de liberação de histamina nas fêmeas precocemente no estudo, sendo uma resposta esperada a equinocandinas em ratos.

Em um estudo de 3 meses em macacos usando dosagem a cada 3 dias, foram observados tremores, começando 35 a 43 dias após o início da dosagem de 30 mg/kg ou mais (9 vezes a exposição clínica com base na comparação da AUC). Aumento da celularidade/hiperplasia das células de Schwann e degeneração das fibras nervosas (afetando axônios e/ou mielina) foram observados com 30 mg/kg ou mais (9 vezes a exposição clínica com base na comparação da AUC). Tremores e desmielinização persistiram na quarta semana de um período de reversibilidade de 4 semanas. Um estudo subsequente de 26 semanas em macacos usando dosagem semanal de rezafungina de até 30 mg/kg (6 vezes a exposição clínica com base na comparação da AUC) mostrou um aumento não dependente da dose em tremores, degeneração axonal ou desmielinização em comparação com controles começando com doses semelhantes a exposições humanas

(5 mg/kg). Em um animal na coorte de 15 mg/kg (3 vezes a exposição clínica com base na comparação da AUC), os tremores persistiram até o final do período de reversibilidade de 52 semanas. Em ratos administrados semanalmente por 26 semanas, a rezafungina intravenosa foi associada a um aumento da incidência de degeneração axonal/fibra nervosa em 25 e 45 mg/kg (2 e 4 vezes a dose clínica com base na comparação da AUC) no final de um período de reversibilidade de 26 semanas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

REZZAYO® é contraindicado em pacientes que apresentam:

- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes listados na Composição.
- hipersensibilidade a outros medicamentos da classe equinocandina.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

REZZAYO® não deverá ser administrado como uma injeção em bolus (vide seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USO).

REZZAYO® não foi estudado em pacientes com as seguintes formas de candidíase invasiva:

- Artrite séptica em uma articulação protética (artrite séptica em uma articulação nativa era permitida)
- Osteomielite
- Endocardite ou Miocardite
- Meningite, endoftalmite, coriorretinite ou qualquer infecção do sistema nervoso central
- Candidíase crônica disseminada
- Candidíase do trato urinário secundária a obstrução ou instrumentação cirúrgica

Efeitos hepáticos

Em ensaios clínicos foram observadas elevações das enzimas hepáticas em alguns pacientes tratados com rezafungina. Em alguns pacientes com condições médicas subjacentes graves, que receberam vários medicamentos concomitantes com rezafungina, ocorreram alterações hepáticas clinicamente significativas. Os doentes que desenvolvem elevações das enzimas hepáticas durante a terapêutica com rezafungina devem ser monitorizados e o risco/benefício da continuação da terapia com rezafungina deve ser reavaliado.

Reações relacionadas à infusão

Houve reações temporárias relacionadas à infusão com rezafungina, caracterizadas por rubor, sensação de calor, náusea e opressão torácica.

As reações à infusão se resolveram em minutos, algumas sem interrupção ou descontinuação da infusão. Para aqueles que necessitarem de interrupção da infusão, a infusão deverá ser reiniciada em uma velocidade menor após a resolução dos sintomas.

Monitorar quanto a reações à infusão e reduzir a velocidade de infusão, se considerado clinicamente necessário (vide seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USO).

Fototoxicidade

Rezafungina poderá causar maior risco de fototoxicidade. Os pacientes deverão ser aconselhados a evitar a exposição solar e demais fontes de radiação UV sem proteção adequada durante o tratamento e por 7 dias após a última administração de rezafungina.

Teor de sódio

REZZAYO® contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco-ampola. Pacientes em dietas hipossódicas podem ser informados que este medicamento é essencialmente 'sem sódio'.

Fertilidade, Gestação e Lactação

Gestação

Não há dados sobre o uso de rezafungina em gestantes.

Estudos em ratos e coelhos não revelaram toxicidade reprodutora ou do desenvolvimento (vide dados de segurança pré-clínica na seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

REZZAYO® não é recomendado para uso durante a gestação, salvo se o benefício superar o possível risco ao feto.

Gestação Categoria de Risco B

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Não há dados sobre o uso de rezafungina em lactantes. Não se sabe se rezafungina ou seus metabólitos são excretados no leite humano. A excreção de rezafungina no leite foi observada em ratos (vide dados de segurança pré-clínica na seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Um risco ao neonato/bebês não pode ser excluído.

Deverá ser tomada uma decisão de descontinuar a lactação ou descontinuar/se abster da terapia com REZZAYO®, considerando o benefício da lactação à criança e o benefício da terapia para a mulher.

Fertilidade

Não há dados disponíveis sobre o efeito de rezafungina na fertilidade humana. Rezafungina não afetou a fertilidade em ratos ou o desempenho reprodutor em ratos machos, apesar dos efeitos testiculares reversíveis em ratos machos (vide dados de segurança pré-clínica na seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Foi realizado um estudo de interação medicamentosa para avaliar o efeito de rezafungina em vários substratos teste de enzimas do citocromo P450 e/ou proteínas transportadoras de fármaco. Os indivíduos receberam cada um de três coquetéis: tacrolimo (CYP3A e P-gp) e repaglinida (CYP2C8 e OATP); metformina (OCT-1 e OCT-2 e MATE1 e MATE2), rosuvastatina (BCRP e OATP) e pitavastatina (OATP); cafeína (CYP1A2), efavirenz (CYP2B6), midazolam (CYP3A4) e digoxina (P-gp), isoladamente e em combinação com rezafungina, em um estudo de cruzamento de sequência única.

Não foram observadas interações medicamentosas clinicamente relevantes. A necessidade de ajustes de dose é considerada improvável para medicamentos substratos para estas enzimas do citocromo P450 e proteínas transportadoras de fármaco, quando administradas com rezafungina. Rezafungina provavelmente será administrada como uma medicação concomitante a pacientes tratados com tacrolimo. Uma vez que não foi observada interação medicamentosa clinicamente relevante, não são necessários ajustes de dose para tacrolimo quando administrado com rezafungina.

Outro estudo de interação medicamentosa em indivíduos hígidos foi realizado para avaliar o efeito de

rezafungina em ciclosporina, ibrutinibe, micofenolato de mofetila e venetoclax, uma vez que estes medicamentos provavelmente serão administrados concomitantemente com rezafungina. Os indivíduos receberam os medicamentos isoladamente e em combinação com rezafungina em um desenho cruzado sequencial.

Não foram observadas interações medicamentosas clinicamente significativas, e não são necessários ajustes de dose para ciclosporina, ibrutinibe, micofenolato de mofetila e venetoclax quando administrados com rezafungina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Frasco-ampola fechado: armazenar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

O produto pode ser sensível à luz. Conservar na embalagem original para proteger da luz.

Estabilidade da solução reconstituída no frasco-ampola

A estabilidade química e física em uso, quando reconstituída com água para injetáveis, foi demonstrada por até 24 horas a 25°C e 2°C-8°C.

Da perspectiva microbiológica, a solução reconstituída deverá ser utilizada imediatamente. Caso não utilizada imediatamente, dados de estabilidade demonstraram que, após reconstituição com água para injetáveis, a solução reconstituída poderá ser armazenada por até 24 horas de 2°C-8°C.

Estabilidade da solução reconstituída após diluição:

A bolsa IV/frasco-ampola preparado deverá ser administrado assim que possível após a preparação.

A estabilidade química e física em uso da solução para infusão foi demonstrada por até 48 horas a 25°C e 2°C-8°C.

REZZAYO® não contém conservantes. Da perspectiva microbiológica, a solução diluída deverá ser utilizada imediatamente. Se não utilizada imediatamente, os períodos e condições de armazenamento durante o uso serão de responsabilidade do usuário. Caso as boas práticas assépticas sejam seguidas, a solução para infusão poderá ser utilizada por até 48 horas após o preparo quando armazenada de 2°C-8°C.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

REZZAYO® 200 mg pó para solução para infusão é um bolo ou pó branco a amarelo pálido.

A solução reconstituída possui um pH de 5 a 7.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com REZZAYO® deverá ser iniciado por um médico com experiência no tratamento de infecções fúngicas invasivas.

8.1 Posologia

População adulta (administração e duração do tratamento)

As amostras para cultura fúngica deverão ser obtidas antes da terapia. A terapia poderá ser iniciada antes do conhecimento dos resultados da cultura e pode ser ajustada adequadamente após sua disponibilidade.

Uma dose de ataque única de 400 mg no Dia 1, seguida por dose de 200 mg no Dia 8 e uma vez por semana

posteriormente.

A duração do tratamento deverá se basear na resposta clínica e microbiológica do paciente. De modo geral, a terapia antifúngica deverá continuar por no mínimo 14 dias após a última cultura positiva. Durante os ensaios clínicos, os pacientes foram tratados com rezafungina por até 28 dias.

Se uma dose programada for esquecida (não administrada no dia designado), a dose esquecida deve ser administrada o mais rápido possível.

- Se a dose esquecida for administrada dentro de 3 dias a partir do dia designado, a próxima dose semanal pode ser administrada no horário.
- Se a dose esquecida for administrada mais de 3 dias após o dia designado, o esquema de dosagem deve ser revisado para garantir que haja pelo menos 4 dias antes da próxima dose.
- Se a administração for reiniciada após pelo menos 2 semanas da dosagem perdida, a dosagem deve ser reiniciada na dose de ataque de 400 mg.

REZZAYO® deverá ser administrado como uma infusão, e não como uma injeção em bolus.

Pacientes idosos

Não são necessários ajustes de dose em pacientes idosos de 65 anos de idade ou mais (vide Propriedades farmacocinéticas na seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Pacientes com insuficiência hepática

Não são necessários ajustes de dose em pacientes com insuficiência hepática (vide Propriedades farmacocinéticas na seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Pacientes com insuficiência renal

Não são necessários ajustes de dose para pacientes com insuficiência renal. REZZAYO® pode ser administrado independentemente do horário de hemodiálise (vide Propriedades farmacocinéticas na seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

População pediátrica

A segurança e eficácia de REZZAYO® em crianças/adolescentes com idade inferior a 18 anos ainda não foram estabelecidas.

Não há dados disponíveis.

8.2 Método de Administração

Apenas para uso intravenoso.

Após reconstituição e diluição, a solução deverá ser administrada por infusão intravenosa lenta por aproximadamente 1 hora, o período de infusão poderá ser aumentado até 180 minutos para controlar quaisquer sintomas em evolução de reação relacionada à infusão (vide Seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, o medicamento não deverá ser misturado ou adicionado fisicamente a soluções contendo outros medicamentos.

Precauções especiais para descarte e outro manuseio

Qualquer produto não utilizado ou material residual deverá ser descartado de acordo com as exigências locais.

A compatibilidade físico-química de REZZAYO® com outros medicamentos não foi estabelecida. Na ausência destes dados, REZZAYO® não deverá ser misturado ou adicionado fisicamente a soluções contendo outros medicamentos. REZZAYO® deverá ser administrado como um agente único via infusão intravenosa em solução de cloreto de sódio 0,45%, solução de cloreto de sódio 0,9% ou dextrose a 5%.

Instruções para uso em pacientes adultos

Utilizando técnicas assépticas, reconstitua cada frasco-ampola com 9,5 mL de água para injetáveis, o que resultará em aproximadamente 10,5 mL de solução reconstituída. Para fornecer a dose completa indicada no rótulo do frasco-ampola (200 mg) de rezafungina, apenas 10 mL da solução reconstituída devem ser retirados do frasco-ampola.

Não agitar ou misturar vigorosamente, para minimizar a formação de espuma. O pó liofilizado branco a amarelo pálido se dissolverá completamente. Misturar utilizando um movimento de giros suaves até que seja obtida uma solução límpida incolor a amarelo pálido. A solução reconstituída deverá ser inspecionada visualmente quanto a material particulado ou descoloração. Não utilizar o frasco-ampola caso sejam encontradas irregularidades. Da perspectiva microbiológica, a solução reconstituída deverá ser utilizada imediatamente. Caso não utilizada imediatamente, dados de estabilidade demonstraram que, após reconstituição com água para injetáveis, a solução reconstituída poderá ser armazenada por até 24 horas de 2°C-8°C.

O frasco-ampola é apenas para uso único. Portanto, o concentrado reconstituído não usado deverá ser descartado imediatamente.

Para a dose de ataque de 400 mg, a etapa de reconstituição deverá ser repetida para o frasco-ampola adicional de REZZAYO® (consultar a tabela de administração).

O volume infundido total deverá ser de 250 mL, portanto, o volume da bolsa (ou frasco-ampola) de infusão intravenosa deverá ser ajustado de acordo, conforme ilustrado na tabela de administração. Transferir de modo asséptico 10 mL de cada um dos frascos-ampola reconstituídos para uma bolsa (ou frasco-ampola) de infusão intravenosa contendo solução de cloreto de sódio 0,45%, solução de cloreto de sódio 0,9% ou dextrose a 5%. O volume reconstituído total a ser adicionada à bolsa ou frasco-ampola IV é mostrado na tabela de administração. Misturar a solução por inversão suave da bolsa (ou frasco-ampola) intravenosa. Evitar agitação excessiva.

Após a diluição, a solução deverá ser descartada se for identificado material particulado ou descoloração.

Da perspectiva microbiológica, a solução diluída deverá ser utilizada imediatamente. Se não utilizada imediatamente, os períodos e condições de armazenamento durante o uso serão de responsabilidade do usuário.

Segundo as boas práticas assépticas, a solução para infusão poderá ser utilizada por até 48 horas desde a preparação quando armazenada de 2°C-8°C.

Tabela 3 Tabela de administração - Preparação da solução para infusão em adultos

Dose (mg)	Número de frascos-ampola	Volume a ser retirado da bolsa/frasco-ampola IV de 250 mL** (mL)	Volume de água para injetáveis a ser adicionado a cada frasco - ampola (mL)	Volume total reconstituído a adicionar à bolsa/frasco-ampola IV (mL)	Volume total de infusão (mL)	Concentração final da solução para infusão (mg/mL)
400	2	20	9,5	20***	250	1,6
200	1	10	9,5	10	250	0,8

** Caso esteja utilizado uma bolsa/frasco-ampola IV de 500 mL, retirar mais 250 mL.

*** 10 mL de cada dois frascos-ampola, totalizando 20 mL.

9. REAÇÕES ADVERSAS

9.1 Resumo do perfil de segurança

Com base na experiência de estudos clínicos, as reações adversas mais frequentemente relatadas foram diarreia, hipocalcemia, anemia e pirexia, todas ocorridas em mais de 10% dos pacientes.

9.2 Lista tabulada de reações adversas

A lista a seguir inclui reações adversas listadas por classe de sistemas e órgãos (SOC) e termos preferidos MedDRA com frequência correspondente a muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$) e de relatos espontâneos com frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Em cada agrupamento de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados em ordem de seriedade decrescente.

Tabela 4 Tabela de Reações Adversas

Classe de Sistemas e Órgãos	Muito comum $\geq 1/10$	Comum $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Incomum $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Desconhecida
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia	Vômito, náusea, dor abdominal, constipação		
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		Eritema, rash	Fototoxicidade	Urticária
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais		Sibilância		
Distúrbios musculoesquelético e tecidos conectivos			Tremor	
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Hipocalemia	Hipomagnesemia, hipofosfatemia	Hiponatremia, hiperfosfatemia	
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Pirexia			
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Anemia			
Distúrbios vasculares		Hipotensão		
Investigações		Enzimas hepáticas aumentadas, Aumento de fosfatase alcalina sérica, Alanina aminotransferase aumentada, Aspartato aminotransferase aumentada, Aumento da bilirrubina no sangue	Contagem de eosinófilos aumentada	
Lesão, intoxicação e complicações de procedimento		Reações relacionadas à infusão		

9.3 Descrição de reações adversas selecionadas

Houve reações temporárias relacionadas à infusão com rezafungina, caracterizadas por rubor, sensação de calor, náusea e opressão torácica.

As reações à infusão se resolveram em minutos, algumas sem interrupção ou descontinuação da infusão. Para aqueles que necessitem de interrupção da infusão, a infusão deverá ser reiniciada em uma velocidade menor após a resolução dos sintomas (vide Seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e Posologia na seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USO).

Relato de suspeitas de reações adversas

O relato de suspeitas de reação adversa após registro do medicamento é importante. Permite o monitoramento contínuo do equilíbrio de risco/benefício do medicamento.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSAGEM

Não foram relatados casos de superdosagem durante os estudos clínicos. No caso de suporte, são aconselhados tratamento de suporte e sintomático com manutenção da homeostase e funções vitais.

Em um estudo clínico fase 1, doses únicas de 600 mg e 1400 mg foram administradas sem toxicidade limitante de dose relatada. Foi administrada dose semanal de 400 mg por até 4 semanas em um estudo clínico fase 2 sem toxicidade limitante de dose relatada.

A rezafungina é altamente ligada às proteínas e não se espera que seja dialisável (vide Propriedades farmacocinéticas na seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

Registro - 1.9198.0014

Registrado e Importado por:

Mundipharma Brasil Produtos Médicos e Farmacêuticos Ltda.

Av. Guido Caloi, 1.935 – Bloco B – Parte A – Jardim São Luís

São Paulo - SP - Brasil

CNPJ: 15.127.898/0001-30

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) 0800 038 6040

sac@mundipharma.com.br

Produzido por:

Patheon Italia S.p.A.

Monza– Itália

Rezzayo® (rezafungina)



**USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE
VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

VE0324





Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula			Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	No. Expediente	Assunto	Data do expediente	No. Do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29/04/2024	0563489/24-3	Inclusão Inicial de Texto de Bula	23/12/2022	5091874/22-5	Registro de Medicamento Novo	29/04/2024	N/A	N/A	N/A
27/05/2024	0696772248	Notificação de Alteração de Texto de Bula	27/05/2024	0696772248	Notificação de Alteração de Texto de Bula	27/05/2024	N/A	N/A	N/A
Esta petição	Esta petição	Notificação de Alteração de Texto de Bula	Esta petição	Esta petição	Notificação de Alteração de Texto de Bula	Esta petição	Itens: 2, 5, 9 Item: 8	VPS VP	200mg