

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

REZZAYO 200 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 200 mg resafungiini (atsetaadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber

Valge kuni helekollane kook või pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

REZZAYO on näidustatud invasiivse kandidiaasi raviks täiskasvanutel.

Seenevastaste ainete õigeks kasutamiseks tuleb jälgida kohalikke juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi REZZAYOga peab alustama invasiivsete seeninfektsioonide ravis kogenud arst.

Annustamine

1. päeval ühekordne 400 mg küllastusannus, seejärel 200 mg 8. päeval ja edasi üks kord nädalas.

Ravi kestus peab põhinema patsiendi kliinilisel ja mikrobioloogilisel ravivastusel. Üldjuhul tuleb seenevastast ravi jätkata vähemalt 14 päeva pärast viimast positiivset kultuuri. Kliinilistes uuringutes raviti patsiente resafungiiniga kuni 28 päeva. Ohutusalane teave ravi kohta resafungiiniga kauem kui 4 nädalat on piiratud.

Kui ettenähtud annus jääb vahele (ei anta määratud päeval), tuleb vahelejäanud annus manustada niipea kui võimalik.

- Kui vahelejäanud annus manustatakse 3 päeva jooksul alates määratud päevast, võib järgmise nädala annuse anda ettenähtud ajal.
- Kui vahelejäanud annus manustatakse rohkem kui 3 päeva pärast määratud päeva, tuleb annustamisskeem üle vaadata, et tagada vähemalt 4-päevane vahe enne järgmist annust.
- Kui manustamist alustatakse uuesti pärast vähemalt 2-nädalast vahet, tuleb annustamist uuesti alustada 400 mg küllastusannusest.

Erirühmad

Eakad

65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustuse korral ei ole annuse kohandamine vajalik. Seda ravimit võib manustada olenemata hemodialüüsi ajast (vt lõik 5.2).

Muud rühmad

Patsientide kehakaalu põhjal ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

REZZAYO ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ainult intravenoosseks kasutamiseks.

Lahus tuleb manustada pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist (vt lõik 6.6) aeglase intravenoosse infusioonina ligikaudu 1 tunni jooksul, võimalike infusiooniga seotud sümptomite tekkimisel võib infusiooni kestust pikendada kuni 180 minutini (vt lõik 4.4).

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Ülitundlikkus teiste ehhinokandiinide rühma kuuluvate ravimite suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Resafungiini efektiivsust on hinnatud ainult piiratud arvul neutropeeniaga patsientidel (vt lõik 5.1).

Toimed maksale

Kliinilistes uuringutes täheldati mõnel resafungiiniga ravitud patsiendil maksaensüümide aktiivsuse suurenemist. Mõnel tõsise kaasuva haigusega patsiendil, kes said lisaks resafungiinile mitut kaasuvat ravimit, tekkis kliiniliselt oluline maksa düsfunktsioon; põhjuslikku seost resafungiiniga ei ole tõestatud. Patsiente, kellel tekib resafungiiniga ravi ajal maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, tuleb jälgida ning resafungiiniga saadava ravi jätkamise kasu/riski suhet uuesti hinnata.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Resafungiini kasutamisel on esinenud mööduvaid infusiooniga seotud reaktsioone, millele on iseloomulikud õhetuse tekkimine, soojatunne, iiveldus ja pitsitustunne rinnus.

Kliinilistes uuringutes möödusid infusiooniga seotud reaktsioonid mõne minuti jooksul, mõned ka infusiooni katkestamata või lõpetamata. Patsiente tuleb infusiooni ajal jälgida. Kui infusioon reaktsiooni tõttu katkestatakse, võib pärast sümptomite kadumist kaaluda infusiooni uuesti alustamist aeglasema kiirusega.

Fototoksilisus

Resafungiin võib suurendada fototoksilisuse tekkimise riski. Patsientidel tuleb soovitada vältida ravi ajal ja 7 päeva jooksul pärast resafungiini viimast manustamist ilma piisavate kaitsevahenditeta päikese käes viibimist ja kokkupuudet muude ultraviolettkiirguse allikatega.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliiniliselt on hinnatud resafungiini potentsiaalseid ravimitevahelisi koostoimeid mitme tsütokroom P450 ensüümi ja/või transportervalgu test substraadiga. CYP2C8, CYP3A4, CYP1A2 ja CYP2B6 ensüümide ja P-gp, BCRP, OATP, OCT1, OCT2, MATE1 ja MATE2 transportervalkude substraadiks olevate ravimite annuste kohandamine samaaegsel manustamisel resafungiiniga ei ole tõenäoliselt vajalik.

Samuti on kliiniliselt hinnatud resafungiini potentsiaalseid koostoimeid mitme samaaegselt manustatava ravimiga. Vajadust kohandada takroliimuse, tsüklosporiini, ibrutiniibi, mükofenolaatmofetiili ja venetoklaksi annust samaaegsel manustamisel resafungiiniga loetakse ebatõenäoliseks.

In vitro on resafungiin metaboolselt stabiilne ning ei ole BCRP, P-gp, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCTN1 ega OCTN2 transportervalkude substraat. Seepärast ei ole annuste kohandamine resafungiini samaaegsel manustamisel teiste ravimitega tõenäoliselt vajalik.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Resafungiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

Loomkatsetes ei näita kahjulikku toimet reproduktiivsusele ega arengule (vt lõik 5.3). Loomkatsetes läbis resafungiin platsentaarbarjääri. Võimalik oht inimestele ei ole teada.

Resafungiini ei soovitata kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid, välja arvatud, kui saadav kasu ületab potentsiaalset riski lootele.

Imetamine

Resafungiini kasutamise kohta imetamise ajal andmed puuduvad. Ei ole teada, kas resafungiin või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Rottidel täheldati resafungiini eritumist piima (vt lõik 5.3).

Riski imikule ei saa välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine / ravist loobumine resafungiiniga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Andmed resafungiini mõju kohta inimeste fertiilsusele puuduvad. Resafungiin ei kahjustanud rottide emasloomade fertiilsust ega rottide isasloomade reproduktioonivõimet, hoolimata pöörduvast mõjust isaste rottide munanditele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

REZZAYO ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kliinilistest uuringutest saadud kogemuste põhjal olid resafungiini kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed hüpokaleemia, palavik ja kõhulahtisus (väga sagedad kõrvaltoimed).

Resafungiini kasutamisel on esinenud mööduvaid infusiooniga seotud reaktsioone, millele on iseloomulikud õhetuse tekkimine, soojatunne, iiveldus ja pitsitustunne rinnus (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loend tabelina

Järgmises tabelis on loetletud 400/200 mg resafungiini kasutanud 151 uuringus osalejale esinenud kõrvaltoimed organsüsteemi klasside ja MedDRA eelistamine järgi esinemissagedustega: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), ja spontaansete teatiste põhjal teadmata esinemissagedusega (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimete tabel

Organsüsteemi klass	Väga sage $\geq 1/10$	Sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$	Aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired		Aneemia		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpokaleemia	Hüpomagneseemia, hüpofosfateemia	Hüperfosfateemia, hüponatreemia	
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Vilistav hingamine		
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Oksendamine, iiveldus, kõhuvalu, kõhukinnisus		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Erüteem, lööve	Fototoksilisus	Urtikaaria
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			Treemor	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik			

Organsüsteemi klass	Väga sage ≥ 1/10	Sage ≥ 1/100 kuni < 1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni < 1/100	Teadmata
Uuringud		Aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere bilirubiinisalduse suurenemine	Eosinofiilide arvu suurenemine	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Infusiooniga seotud reaktsioonid		

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral on soovitatav anda toetavat ja sümptomaatilist ravi koos homöostaasi ja elutähtsate funktsioonide alalhoidmisega.

I faasi kliinilises uuringus manustati ühekordseid 600 mg ja 1400 mg annuseid annust piirava toksilisuse tekkimiseta. II faasi kliinilises uuringus manustati resafungiini 400 mg annuseid üks kord nädalas kuni 4 nädala jooksul annust piirava toksilisuse tekkimiseta.

Resafungiin seondub ulatuslikult valkudega ning ei ole eeldatavalt dialüüsitav (vt lõik 5.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: seenevastased ained süsteemseks kasutamiseks, teised seenevastased ained süsteemseks kasutamiseks, ATC-kood: J02AX08

Toimemehhanism

Resafungiin inhibeerib selektiivselt seene 1,3-β-D-glükaani süntaasi. Selle tulemusena inhibeeritakse 1,3-β-D-glükaani moodustumist, mis on seene rakuseina oluline komponent, mida imetajarakud ei sisalda. 1,3-β-D-glükaani sünteesi inhibeerimise tulemusena tekib *Candida* liikide (spp.) suhtes kiire ja kontsentratsioonist sõltuv fungitsiidne aktiivsus.

Aktiivsus *in vitro*

Resafungiini MIK₉₀ väärtused (saadud muudatustega EUCASTi metoodikat kasutades) on mitte-*parapsilosis Candida* spp. puhul üldjuhul $\leq 0,016$ mg/l (*Candida parapsilosis* MIK₉₀ = 2 mg/l).

Testimisel *Candida* spp. kliiniliste isolaatide kogumi suhtes, mis on rikastatud ehhinokandiinide suhtes ja/või asoolide suhtes resistentsete tüvedega, oli resafungiinil anidulafungiiniga sarnane aktiivsus.

Resistentsus

Vähenenud tundlikkus ehhinokandiinide, sealhulgas resafungiini suhtes tuleneb glükaani süntaasi katalüütilist alaühikut kodeerivate *FKS*-geenide mutatsioonidest (enamiku *Candida* spp. puhul *FKS1*; *C. glabrata* puhul *FKS1* ja *FKS2*).

Tundlikkuse testide tõlgendamiskriteeriumid

Euroopa Antimikroobse Tundlikkuse Testimise Komitee (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) on resafungiinile kehtestanud MIK (minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon) tõlgenduskriteeriumid tundlikkuse testimiseks, mille võib leida siit: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Candida spp. tundlikkuse testimiseks resafungiinile ja vastavate tõlgenduslike murdepunktide saamiseks on kasutatud muudetud EUCAST-i puljongi mikrolahjenduse MIK meetodit.

Kliiniline efektiivsus

Kandideemia ja invasiivne kandidiaas täiskasvanud patsientidel

Resafungiini efektiivsust kandideemia ja/või invasiivse kandidiaasiga patsientide raviks hinnati ühes III faasi uuringus.

See oli mitmekeskuseline, prospektiivne, randomiseeritud ja topeltpime III faasi uuring. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli proteesiga liigese septiline artriit, osteomüeliit, endokardiit või müokardiit, meningiit, endoftalmiit, korioretiniit või ükskõik milline kesknärvisüsteemi infektsioon, krooniline dissemineerunud kandidiaas ja kuseteede kandidiaas, mis on sekundaarne obstruktsioonile või kirurgilistele instrumentidele. Uuringus osalejad randomiseeriti suhtega 1 : 1 rühmadesse, kellele manustati kas 1. päeval küllastusannusena 400 mg resafungiini ja seejärel 200 mg 8. päeval ja edasi üks kord nädalas, kokku 2 kuni 4 nädala jooksul, või 1. päeval ühekordse intravenoosse küllastusannusena 70 mg kaspofungiini ja seejärel intravenoosse annusena 50 mg kaspofungiini üks kord ööpäevas kokku ravi kestusena 14 päeva kuni 28 päeva.

Resafungiini ja kaspofungiini ravirühmades oli lõplikuks diagnoosiks ainult kandideemia vastavalt 70,0 %-l ja 68,7 %-l patsientidest. Enamikul neist oli muudetud APACHE II skoor < 20, vastavalt 84,0 %-l ja 81,8 %-l resafungiini ja kaspofungiini kasutanud uuringus osalejatest. Resafungiini ja kaspofungiini ravirühmades oli vastavalt 88,0 %-l ja 93,9 %-l patsientidest ravieelne ANC $\geq 500/\text{mm}^3$.

Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli (andmete läbivaatamise komitee kinnitatud) üldine ravivastus 14. päeval. Üldine ravivastus määrati kindlaks kliinilise ravivastuse, mükoloogilise ravivastuse ja radioloogilise ravivastuse põhjal (tingimustele vastavatel invasiivse kandidiaasiga uuringus osalejatel). Mittehalvemust järeldati, kui 14. päeva paranemise osakaalude (resafungiin-kaspofungiin) 95 % usaldusvahemiku alampiir oli > -20 %. Teised efektiivsusega seotud tulemusnäitajad olid suremus kõigil põhjustel 30. päeval [30 päeva ACM (*all-cause mortality*)] ja üldine ravivastus 5. päeval. Tulemused nende tulemusnäitajate osas on esitatud tabelis 2 muudetud ravikavatsusliku populatsiooni analüüsikogumi kohta, mida määratleti kõigi uuringus osalejatena, kellel on dokumenteeritud *Candida* infektsioon, mis põhineb ≤ 4 päeva (96 tundi) enne randomiseerimist võetud veresöötmel või

normaalselt steriilse koha söötme hindamisel kesklabori poolt, ja kes on saanud ≥ 1 annuse uuritavat ravimit.

Tabel 2. III faasi uuringu ReSTORE tulemuste kokkuvõte (muudetud ravikavatsusliku populatsiooni analüüsikogum)

	Resafungiin (R) (N = 93) n (%)	Kaspo fungiin (C) (N = 94) n (%)	Erinevus (R-C) (95 % CI) [1]
Üldine ravivastus (paranemine) [1]			
5. päev	52 (55,9)	49 (52,1)	3,8 (−10,5; 17,9)
14. päev	55 (59,1)	57 (60,6)	−1,1 (−14,9; 12,7)
30 päeva suremus kõigil põhjustel (surnud) [2, 3]	22 (23,7)	20 (21,3)	2,4 (−9,7; 14,4)
[1] Paranemise esinemissageduste täheldatud vahede (resafungiin miinus kaspo fungiin) kahepoolset 95% usaldusvahemikud (<i>confidence interval</i>, CI) on arvatud kahe randomiseerimiskihi suhtes kohandamise teel (diagnoos [ainult kandidateemia; invasiivne kandidiaas] ja APACHE II skoor / ANC skriinimisel [APACHE II skoor ≥ 20 VÕI ANC < 500 rakku/mm³; APACHE II skoor < 20 JA ANC ≥ 500 rakku/mm³), kasutades Miettineni ja Nurminen metoodikat. Kihtide kaalud on arvatud Cochran-Manteli-Haenszeli kaalude järgi. [2] Surmade esinemissageduste täheldatud vahede (resafungiini ravirühm miinus kaspo fungiini ravirühm) kahepoolset 95% usaldusvahemikud on arvatud, kasutades Miettineni ja Nurminen kohandamata metoodikat. [3] Uuringus osalejad, kes surid enne 30. päeva või kelle elulemuse olek ei ole teada.			

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada REZZAYOga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme invasiivse kandidiaasi ravi alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Farmakokineetika üldised iseärasused

Resafungiini farmakokineetikat on iseloomustatud tervetel uuringus osalejatel, erirühmadel ja patsientidel. Resafungiinil on pikk poolväärtusaeg, mis võimaldab seda annustada üks kord nädalas. Püsikontsentratsioon saavutatakse esimese küllastusannusega (kahekordne iganädalane säilitusannus).

Jaotumine

Resafungiin jaotub kiiresti, jaotusruumala on ligikaudu võrdne keha veesisaldusega (~40 l). Resafungiin seondub inimestel ulatuslikult valkudega (> 97 %).

Biotransformatsioon

In vitro oli resafungiin eri liikidel stabiilne pärast inkubeerimist maksa ja soole mikrosoomidega ning hepatotsüütidega.

Üheannuselises kliinilises uuringus manustati radiomärgistusega (¹⁴C) resafungiini (ligikaudu 400 mg/200 µCi radioaktiivsust) tervetele vabatahtlikele. Peamine vereringes sisalduv vorm oli

läheteaine resafungiini; resafungiini plasmakontsentratsiooni AUC moodustas ~77 % kogu radiosüsiniku AUC-st, metaboliidid moodustasid igaüks vähem kui 10 %.

Eritumine

Pärast resafungiini ühekordsete annuste manustamist (intravenoosne infusioon 1 tunni jooksul; 50, 100, 200 ja 400 mg) oli resafungiini keskmine kogu keha kliirens kõigil annusetasemetel väike (ligikaudu 0,2 l/h), keskmine lõplik poolväärtusaeg oli 127 kuni 146 tundi. Uriiniga eritus muutumata kujul resafungiinina kõigil annusetasemetel < 1 % annusest, mis näitas neerukliirensi vähest osakaalu resafungiini eritumises.

Üheannuselises kliinilises uuringus manustati radiomärgistusega (^{14}C) resafungiini (ligikaudu 400 mg/200 μCi radioaktiivsust) tervetele vabatahtlikele. Radioaktiivsusest eritus 60. päevaks interpolateeritud andmete põhjal (29. ja 60. päeval tehtud kliinikuvisiitide põhjal) hinnanguliselt kokku 88,3 %. Ligikaudu 74 % eritunud radioaktiivsest annusest sisaldus väljaheites (peamiselt resafungiinina muutumatul kujul) ja 26 % uriinis (peamiselt metaboliitidena), mis näitas, et resafungiin eritub peamiselt väljaheitega, muutumatul kujul resafungiinina.

Lineaarsus

Pärast ühekordse annuse manustamist intravenoosse infusioonina on resafungiini farmakokineetika lineaarne annusevahemikus 50 kuni 1400 mg. Kõigi annuste korral täheldatud aeg maksimaalse plasmakontsentratsiooni ($T_{\max}$) saavutamiseni oli infusiooni lõpu aeg, nagu oli eeldatud, ning AUC suurenes annusega proportsionaalselt.

Erirühmad

Maksakahjustus

Resafungiini farmakokineetikat uuriti mõõduka (Childi-Pugh' B, $n = 8$) ja raske (Childi-Pugh' C, $n = 8$) maksakahjustusega uuringus osalejatel. Mõõduka ja raske maksakahjustusega uuringus osalejatel vähenes resafungiini keskmine kontsentratsioon ligikaudu 30 % võrreldes kontsentratsiooniga sarnaste andmetega normaalse neerufunktsiooniga uuringus osalejatel. Resafungiini farmakokineetika oli mõõduka ja raske maksakahjustusega uuringus osalejatel sarnane ning resafungiini kontsentratsioon maksakahjustuse astme suurenedes ei muutunud. Maksakahjustus resafungiini farmakokineetikat kliiniliselt oluliselt ei mõjutanud.

Neerukahjustus

Populatsiooni farmakokineetika analüüs koos I, II ja III faasi uuringute andmetega näitas, et kreatiiniini kliirens ei olnud resafungiini farmakokineetika oluline kaasmuutuja.

Eakad

Populatsiooni farmakokineetika analüüs koos I, II ja III faasi uuringute andmetega näitas, et vanus ei olnud resafungiini farmakokineetika oluline kaasmuutuja.

Kehakaal

Populatsiooni farmakokineetika analüüs koos I, II ja III faasi uuringute andmetega näitas, et keha pindala ei olnud resafungiini farmakokineetika oluline kaasmuutuja. Kontsentratsiooni modelleerimine kliiniliselt ülekaalulistel patsientidel (kehamassiindeks (KMI) ≥ 30) näitas, et neil uuringus osalejatel oli kontsentratsioon vähenenud, kuid seda vähenemist ei loetud kliiniliselt oluliseks.

Sugu/rahvus

Populatsiooni farmakokineetika analüüs koos I, II ja III faasi uuringute andmetega näitas, et sugu ja rahvus ei olnud resafungiini farmakokineetika olulised kaasmuutujad.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Resafungiin kutsus rottidel, kuid mitte ahvidel esile ägeda histamiini vabanemise reaktsiooni.

Resafungiin oli bakterite ja imetajarakkude *in vitro* uuringutes ja roti mikrotuumade uuringus genotoksilisuse suhtes negatiivne.

Reproduktiivtoksikoloogia uuringutes ei mõjutanud resafungiin pärast intravenoosset (lühikese boolusega) manustamist üks kord iga 3 ööpäeva järel annustes kuni 45 mg/kg (6-kordne kliiniline ekspositsioon, lähtuvalt teisest rottidega läbi viidud uuringus määratud AUC-st) emaste ega isaste rottide paaritumist ega fertiilsust. Isaste rottide fertiilsuse uuringus täheldati annustel ≥ 30 mg/kg spermatoosoidide liikuvuse vähenemist ning annusel 45 mg/kg näitas enamik isaseid kerget/mõõdukat hüpospermiat ja neil puudusid nähtavalt liikuvad spermatoosoidid. Resafungiini annustel ≥ 30 mg/kg suurenes anomaalse morfoloogiaga spermatoosoidide esinemissagedus ning ilmnes kerge kuni mõõdukas seemnejuhade degeneratsioon.

3-kuulises rottidel läbi viidud toksikoloogia uuringus annustati resafungiini intravenoosselt (lühikese boolusena) üks kord iga 3 ööpäeva jooksul. Isastel, kellele manustati 45 mg/kg, ilmnemiseid 3. kuu lõpus minimaalne juhade degeneratsioon / munandite atroofia ning rakutükid munandimanustes. Selle lei esinemissagedus vähenes 4-nädalase pöördumisperioodi lõpuks.

Seevastu ei täheldatud toimeid munanditele, munandimanustele ega spermatogeneesile rottidel, kellele manustati 45 mg/kg (ligikaudu 4,7-kordne kliiniline annus AUC võrdluse põhjal) intravenoosselt (lühikese boolusena) üks kord nädalas 6 kuu jooksul, ega ka pärast 6-kuulist taastumisperioodi.

Spermatoosoidide kontsentratsioon, tekkemäär, morfoloogia ega liikuvus ei muutunud täiskasvanud ahvidel, kellele resafungiini manustati üks kord nädalas kuni 30 mg/kg (ligikaudu 6-kordne kliiniline annus AUC võrdluse põhjal) see 11 või 22 nädala jooksul või pärast 52-nädalast taastumisperioodi.

Pärast resafungiini intravenoosset manustamist tiinetele rottidele ja küülikutele $\geq 3,0$ -kordse inimesel prognoositava püsikontsentratsiooni AUC korral plasmas reproduktiooni- ega arengutoksilisust ei täheldatud.

Pre- ja postnataalse arengu uuringus rottidel, kellele manustati intravenoosselt kuni 45 mg/kg resafungiini, kõrvaltoimeid järglaste kasvule, küpsemisele ega neurokäitumuslikele või reproduktiivfunktsiooni näitajatele ei olnud. Resafungiin oli annuseid saanud loomade loodete plasmas väheses kontsentratsioonis mõõdetav (loote plasmakontsentratsioon moodustas 2,0...3,6 % emaslooma plasmas mõõdetud kontsentratsioonist) ja eritus emaslooma piima (kontsentratsioon piimas moodustas 22...26 % emaslooma plasmas mõõdetud kontsentratsioonist).

Ühes 3-kuulises uuringus ahvidel, kus ravimit manustati iga 3 päeva järel, täheldati pöörduvat intentsioonitreemorit (määratletud kui treemor, mis avaldub selgemini alustatud liigutuste puhul), mille esinemissagedus oli kõrgem annusel ≥ 30 mg/kg. Intentsioonitreemori täheldatud toimet tasemeks (*no observed effect level*, NOEL) loetakse selles uuringus 10 mg/kg (ligikaudu 2,5-kordne kliiniline annus AUC võrdluse põhjal). Intentsioonitreemorit ei täheldatud 6-kuulises uuringus ahvidel, kus manustamine toimus intravenoosselt üks kord nädalas annuses kuni 30 mg/kg (ligikaudne 5,8-kordne kliiniline annus AUC võrdluse järgi), ega üheski uuringus rottidel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool
Histidiin
Polüsorbaat 80
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat.

Viaalis sisalduva manustamiskõlblikuks muudetud lahuse ja lahjendatud infusioonilahuse stabiilsus

Pärast süsteveega manustamiskõlblikuks muutmist on ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 25 °C ja 2 kuni 8 °C

Lahjendatud infusioonilahuse (kohe peale manustamiskõlblikuks muutmist) kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 48 tunni jooksul temperatuuril 25 °C ja 2 kuni 8 °C

Mikrobioloogilise saastumise vältimiseks tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahus ja lahjendatud infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui neid ei kasutata kohe, vastutab säilitustingimuste ja -aja eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine/ manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Klaasist viaal klorobutüülist punnkorgi ja alumiiniumsulguriga ning äratõmmatava plastkaanega.

Pakendi suurus: 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

REZZAYOt tuleb manustada ainsa ravimina intravenoosse infusiooni teel naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahuses, naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45 %) süstelahuses või 5 % glükoosilahuses.

JUHISED KASUTAMISEKS TÄISKASVANUD PATSIENTIDEL

REZZAYO tuleb enne manustamist manustamiskõlblikuks muuta ja lahjendada.

Mikrobioloogilise saastumise vältimiseks tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahus ja lahjendatud infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui neid ei kasutata kohe, vastutab säilitustingimuste ja -aja eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine/ manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Muutke iga viaal aseptilisel meetodil 9,5 ml süsteveega manustamiskõlblikuks. Manustamiskõlblikuks muudetud viaali kontsentratsioon on 20 mg/ml. Ärge kasutage viaali manustamiskõlblikuks muutmiseks steriilset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahust, vaid ainult süstevett.

Vahu tekke vähendamiseks ärge loksutage ega segage tugevalt. Valge kuni helekollane pulber lahustub täielikult. Segage ettevaatlikult keerutades kuni 5 minuti jooksul, kuni manustamiskõlblikuks muudetud lahus on selge, värvitu kuni helekollane lahus. Manustamiskõlblikuks muudetud lahust tuleb visuaalselt kontrollida selles leiduvate tahkete osakeste või värvimuutuse suhtes. Ebaregulaarsuste leidmisel ärge viaali kasutage.

Viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks. Seega tuleb kasutamata jäänud manustamiskõlblikuks muudetud kontsentraat kohe ära visata.

400 mg küllastusannuse puhul tuleb manustamiskõlblikuks muutmise sammu korrata täiendava REZZAYO viaaliga (vt annustamistabelit).

Infundeeritav kogumaht peab olema 250 ml, seetõttu tuleb intravenoosse infusiooni koti (või pudeli) mahtu selle järgi kohandada, nagu annustamistabelis näidatud. Kandke aseptiliselt igast manustamiskõlblikuks muudetud viaalist 10 ml intravenoosse infusiooni kotti (või pudelisse), mis sisaldab kas naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahust, naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45 %) süstelahust või 5 % glükoosilahust. Intravenoossesse kotti või pudelisse lisatav manustamiskõlblikuks muudetud kogumaht on näidatud annustamistabelis. Segage lahust intravenoosse koti (või pudeli) ettevaatliku alaspidi pööramise teel. Vältige liigset loksutamist.

Kui pärast lahendamist leitakse tahkeid osakesi või värvimuutust, tuleb lahus ära visata.

ANNUSTAMISTABEL – LAHUSE ETTEVALMISTAMINE INFUSIOONIKS TÄISKASVANUTELE

Annu s (mg)	Viaalid e arv	250 ml intravenoosse st kotist/pudelisse eemaldatav maht (ml)	Igasse viaali lisatav süstevee maht (ml)	Intravenoossesse kotti/pudelisse lisatav manustamiskõlblik kogumaht (ml)	Infundeerita v kogumaht (ml)	Infusioonilahus e lõplik kontsentratsioon (mg/ml)
400	2	20	9,5	20*	250	1,6
200	1	10	9,5	10	250	0,8

* 10 ml kummastki viaalist, kokku 20 ml.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1775/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Fareva Mirabel
Route de Marsat Riom
Clermont-Ferrand
63963
Prantsusmaa

VÕI

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

REZZAYO 200 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
resafungiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 200 mg resafungiini (atsetaadina)

3. ABIAINED

Sisaldab ka, mannitooli, histidiini, polüsorbaat 80, vesinikkloriidhapet, naatriumhüdroksiidi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1775/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

REZZAYO 200 mg kontsentraadi pulber
resafungiin
I.v.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

REZZAYO 200 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber resafungiin

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on REZZAYO ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne REZZAYO saamist
3. Kuidas REZZAYOt manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas REZZAYOt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on REZZAYO ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on REZZAYO

REZZAYO sisaldab toimeainena resafungiini, mis on seenevastane aine. Resafungiin kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse ehhinokandiinideks.

Milleks REZZAYOt kasutatakse

Seda ravimit kasutatakse täiskasvanutel invasiivse kandidiaasi, kudede või elundite tõsise seeninfektsiooni raviks, mida põhjustab (pärm)seen *Candida*.

Kuidas REZZAYO toimib

See ravim blokeerib ühe ensüümi (teatud tüüpi valgu) toime, mida seenerakud vajavad oma rakuseinu tugevdava molekuli tootmiseks. See muudab seenerakud hapraks ja peatab seente kasvamise. See takistab infektsiooni levikut ja võimaldab keha loomulikel kaitsemehhanismidel infektsiooni eemaldada.

2. Mida on vaja teada enne REZZAYO saamist

REZZAYOt ei tohi kasutada

- kui olete resafungiini, teiste ehhinokandiinide (nagu kaspofungiin, anidulafungiin) või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne REZZAYO saamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Toime maksale

Teie arst võib otsustada jälgida hoolikamalt teie maksafunktsiooni, kui teil tekivad ravi ajal maksaprobleemid.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

REZZAYO võib põhjustada infusiooniga seotud reaktsioone, mis võivad hõlmata nahapunetust (õhetus), soojustunnet, iiveldust ja pitsitustunnet rinnus. Teie arst võib otsustada jälgida teid infusiooni ajal infusiooniga seotud reaktsiooni nähtude suhtes. Infusiooniga seotud reaktsiooni tekkimisel võib arst otsustada teie infusiooni (tilgutiga) aeglustada.

Valgustundlikkus

REZZAYO võib suurendada teie fototoksilisuse riski (seisund, mille puhul nahk või silmad muutuvad päikesevalguse või muu valguse suhtes väga tundlikuks). Ravi ajal ja 7 päeva jooksul pärast selle ravimi viimase annuse saamist peate vältima päikese käes viibimist või solaariumi kasutamist ilma päikesekaitset kasutamata.

Muud ravimid ja REZZAYO

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Ärge kasutage seda ravimit, kui teie arst ei ole seda otseselt määranud. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga. Kui olete rasedumisvõimeline naine, võib teie arst soovitada teil kasutada ravi ajal REZZAYOga rasedumisvastaseid vahendeid.

REZZAYO toime rasedatele või imetavatele naistele ei ole teada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim tõenäoliselt ei mõjuta autojuhtimise ega masinate käsitlemise võimet.

REZZAYO sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas REZZAYOt manustatakse

Seda ravimit valmistab ja manustab teile arst või tervishoiutöötaja.

Soovitatav annus

Teie ravi alustatakse esimesel päeval nn küllastusannusega (ravimi algannus, mis on säilitusannusest kõrgem) 400 mg. Seejärel manustatakse teile 8. ravipäeval ja edaspidi üks kord nädalas säilitusannus 200 mg.

REZZAYOt tuleb teile manustada üks kord nädalas infusioonina (tilgutiga) veeni. See kestab vähemalt 1 tund. Teie arst otsustab, kui kaua infusioon kestab, ja võib pikendada seda 3 tunnini, et vältida infusiooniga seotud reaktsioonide tekkimist.

Teie arst otsustab, kui kaua te peate ravi saama, lähtuvalt teie ravivastusest ja seisundist.

Üldjuhul jätkatakse ravi vähemalt 14 päeva pärast viimast päeva, mil *Candidat* teie verest leiti.

Kui invasiivse kandidiaasi sümptomid tulevad tagasi, öelge seda kohe oma arstile või muule tervishoiutöötajale.

Kui teile manustatakse REZZAYOt rohkem, kui ette nähtud

Te ei tohi seda ravimit saada rohkem kui kord nädalas. Kui olete mures, et teile võidi manustada liiga palju REZZAYOt, öelge seda kohe oma arstile või muule tervishoiutöötajale.

Kui teil jääb REZZAYO annus vahele

Teile manustatakse seda ravimit hoolika meditsiinilise järelevalve all, seega ei ole annuse vahelejäamine tõenäoline. Kui teil aga jääb ravimi saamise visiit vahele, võtke võimalikult kiiresti ühendust oma arsti või muu tervishoiutöötajaga, et leppida kokku uus visiit.

Kui te lõpetate REZZAYO kasutamise

Teie arst jälgib teie ravivastust ja seisundit ning otsustab, millal teil ravi selle ravimiga lõpetada. Pärast seda ei tohiks teil kõrvaltoimeid esineda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed – öelge kohe oma arstile või muule tervishoiutöötajale, kui teil tekib ükskõik milline järgmine kõrvaltoime:

- nahapunetus, soojustunne, iiveldus, pitsitustunne rinnus – need võivad olla märgid, et teil on tekkinud infusiooniga seotud reaktsioon (sage – võib esineda kuni 1 inimesel 10st).

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- vere madal kaaliumisisaldus (hüpokaleemia)
- kõhulahtisus
- palavik (pürekсія)

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- vere punaliblede vähesus (aneemia)
- vere madal magneesiumisisaldus (hüpomagneeseemia); vere madal fosfaadisisaldus (hüpopofateemia)
- madal vererõhk (hüpotensioon)
- vilistav hingamine
- oksendamine
- iiveldus
- kõhuvalu
- kõhukinnisus
- nahapunetus (erüteem)
- lööve
- aluselise fosfataasi, maksas, luude, neerudes ja sooltes tekkiva ensüümi (valgu) aktiivsuse suurenemine veres
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (shalaniini aminotransferaas ja aspartaadi aminotransferaas)
- bilirubiini, vererakkude laguprodukti sisalduse suurenemine veres

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st)

- vere kõrge fosfaadisisaldus (hüperfosfateemia);
- vere madal naatriumisisaldus (hüponatreemia)
- nahk või silmad muutuvad väga tundlikuks päikesevalguse või muu valguse suhtes (fototoksilisus)
- värisemine (treemor)
- vere kõrge eosinofiilide sisaldus (üks tüüp vere valgeliblesid)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- nõgestõbi (urtikaaria)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, või apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas REZZAYOt säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali etiketil pärast Kõlblik kuni / EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Seda ravimit võib kasutamiseks ette valmistada ainult väljaõppe saanud tervishoiutöötaja, kes on juhised täielikult läbi lugenud. Pärast REZZAYO ettevalmistamist tuleb see üldjuhul kohe ära kasutada. Kuid manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud infusioonilahust võib hoida kuni 24 tundi külmkapis.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida REZZAYO sisaldab

- Toimeaine on resafungiin. Üks viaal sisaldab 200 mg resafungiini (atsetaadina).
- Teised koostisosad on mannitool, histidiin, polüsorbaat 80, vesinikkloriidhape, naatriumhüdrosiid (vt lõik 2, „REZZAYO sisaldab naatriumi“).

Kuidas REZZAYO välja näeb ja pakendi sisu

REZZAYO on infusioonilahuse kontsentraadi pulber klaasviaalis, millel on kummikork ja alumiiniumist sulgur, mille peal on äratõmmatav plastkate. See on valge kuni helekollane kook või pulber. Igas pakendis on 1 viaal.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

Fareva Mirabel
Route de Marsat Riom
Clermont-Ferrand
63963
Prantsusmaa

VÕI

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

REZZAYOt tuleb manustada ainsa ravimina intravenoosse infusiooni teel naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahuses, naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45 %) süstelahuses või 5 % glükoosilahuses.

JUHISED KASUTAMISEKS TÄISKASVANUD PATSIENTIDEL

REZZAYO tuleb enne manustamist manustamiskõlblikuks muuta ja lahjendada.

Mikrobioloogilise ohutuse aspektistsaastumise vältimiseks tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahus ja lahjendatud infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui neid kohe ei kasutata kohe, vastutab säilitustingimuste ja -aja eest enne kasutamist kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine/ manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Muutke iga viaal aseptilisel meetodil 9,5 ml süsteveega manustamiskõlblikuks. Manustamiskõlblikuks muudetud viaali kontsentratsioon on 20 mg/ml. Ärge kasutage viaali manustamiskõlblikuks muutmiseks steriilset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahust, vaid ainult süstevett.

Vahu tekke vähendamiseks ärge loksutage ega segage tugevalt. Valge kuni helekollane pulber lahustub täielikult. Segage ettevaatlikult keerutades kuni 5 minuti jooksul, kuni manustamiskõlblikuks muudetud lahus on selge, värvitu kuni helekollane lahus. Manustamiskõlblikuks muudetud lahust tuleb visuaalselt kontrollida selles leiduvate tahkete osakeste või värvimuutuse suhtes. Ebaregulaarsuste leidmisel ärge viaali kasutage.

Viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks. Seega tuleb kasutamata jäänud manustamiskõlblikuks muudetud kontsentraat kohe ära visata.

400 mg küllastusannuse puhul tuleb manustamiskõlblikuks muutmise sammu korrata täiendava REZZAYO viaaliga (vt annustamistabelit).

Infundeeritav kogumaht peab olema 250 ml, seetõttu tuleb intravenoosse infusiooni koti (või pudeli) mahtu selle järgi kohandada, nagu annustamistabelis näidatud. Kandke aseptiliselt igast manustamiskõlblikuks muudetud viaalist 10 ml intravenoosse infusiooni kotti (või pudelisse), mis sisaldab kas naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) süstelahust, naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45 %) süstelahust või 5 % glükoosilahust. Intravenoossesse kotti või pudelisse lisatav manustamiskõlblikuks muudetud kogumaht on näidatud annustamistabelis. Segage lahust intravenoosse koti (või pudeli) ettevaatliku alaspidi pööramise teel. Vältige liigset loksutamist.

Kui pärast lahjendamist leitakse tahkeid osakesi või värvimuutust, tuleb lahus ära visata.

**ANNUSTAMISTABEL – LAHUSE ETTEVALMISTAMINE INFUSIOONIKS
TÄISKASVANUTELE**

Annu s (mg)	Viaalid e arv	250 ml intravenoosse st kotist/pudelis t eemaldatav maht (ml)	Igasse viaali lisatav süstevee maht (ml)	Intravenoossesse kotti/pudelisse lisatav manustamiskõlbl ik kogumaht (ml)	Infundeerita v kogumaht (ml)	Infusioonilahus e lõplik kontsentratsioon (mg/ml)
400	2	20	9,5	20*	250	1,6
200	1	10	9,5	10	250	0,8

* 10 ml kummastki viaalist, kokku 20 ml.