

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäilyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

REZZAYO 200 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi injektioampulli sisältää 200 mg retsafungiinia (asetaattina).

Täydellinen apuaineluettelo ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Valkoinen tai vaaleankeltainen kakku tai jauhe.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

REZZAYO on tarkoitettu aikuisten invasiivisen kandidiaasin hoitoon.

Sienilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

REZZAYO-hoidon saa aloittaa vain invasiivisten sieni-infektioiden hoitoon perehtynyt lääkäri.

#### Annostus

400 mg:n kerta-annos latausannoksena 1. päivänä, jonka jälkeen 200 mg 8. päivänä ja sen jälkeen kerran viikossa.

Hoidon keston on perustuttava potilaan kliiniseen ja mikrobiologiseen vasteeseen. Sienilääkitystä on yleensä jatkettava vähintään 14 päivää viimeisen positiivisen viljelynäytteen jälkeen. Kliinisissä tutkimuksissa potilaita hoidettiin retsafungiinilla enintään 28 päivän ajan. Yli 4 viikon pituisesta retsafungiinihoidosta on vähän turvallisuustietoja.

Jos hoito-ohjelman mukainen annos jää väliin (eli sitä ei anneta hoito-ohjelman mukaisena päivänä), väliin jäänyt annos on annettava mahdollisimman pian.

- Jos väliin jäänyt annos annetaan 3 päivän kuluessa hoito-ohjelman mukaisesta päivästä, seuraava viikoittainen annos voidaan antaa hoito-ohjelman mukaisesti.
- Jos väliin jäänyt annos annetaan yli 3 päivän kuluttua hoito-ohjelman mukaisesta päivästä, hoitoaikataulua on muutettava niin, että seuraavaan annokseen on vähintään 4 päivää.
- Jos hoitoa jatkettaessa väliin jääneestä annoksesta on kulunut vähintään 2 viikkoa, annostus on aloitettava uudelleen 400 mg:n latausannoksella.

## Erityispotilasryhmät

### *Iäkkäät*

Annosta ei tarvitse muuttaa 65-vuotiaille tai sitä vanhemmille iäkkäille potilaille (ks. kohta 5.2).

### *Maksan vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 5.2).

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoimintaa. Tätä lääkevalmistetta voidaan antaa hemodialyysin ajankohdasta riippumatta (ks. kohta 5.2).

### *Muut potilasryhmät*

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaan painon mukaan (ks. kohta 5.2).

## Pediatriset potilaat

REZZAYO-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

## Antotapa

Vain laskimoon.

Liuos annetaan käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen (ks. kohta 6.6) hitaana noin tunnin kestoisena infuusiona laskimoon. Infuusion kesto voidaan pidentää 180 minuuttiin infuusion liittyvien reaktioiden oireiden kehittymisen hallitsemiseksi (ks. kohta 4.4).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys muille ekinokandiiniryhmän lääkevalmisteille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Retsafungiinin tehoa on arvioitu vain pienellä joukolla neutropeenisiä potilaita (ks. kohta 5.1).

## Vaikutukset maksaan

Joillakin retsafungiinihoitoa saavilla potilailla on kliinisissä tutkimuksissa havaittu kohonneita maksaentsyymipitoisuuksia. Joillekin potilaille, joilla on vakava perussairaus ja jotka saivat samanaikaisesti useita lääkityksiä retsafungiinin lisäksi, on ilmennyt kliinisesti merkittävä maksan toimintahäiriö; syy-yhteyttä retsafungiiniin ei ole vahvistettu. Jos potilaan maksaentsyymipitoisuus kohoo retsafungiinihoidon aikana, potilasta on seurattava ja retsafungiinihoidon jatkamisen riski-hyötysuhde on arvioitava uudelleen.

## Infuusioon liittyvät reaktiot

Retsafungiinihoidon yhteydessä on esiintynyt ohimeneviä infuusioon liittyviä reaktioita, joille on tyypillistä ihon punastuminen, lämmön tunne, pahoinvointi ja puristava tunne rintakehässä.

Kliinisissä tutkimuksissa infuusioreaktiot hävisivät minuuttien kuluessa, jotkut ilman infuusion keskeyttämistä tai lopettamista. Potilaita on seurattava infuusion aikana. Jos infuusio lopetetaan reaktion vuoksi, infuusion aloittamista uudelleen hitaammalla nopeudella voidaan harkita, kun oireet ovat hävinneet.

## Valotoksisuus

Retsafungiini voi suurentaa valotoksisuuden riskiä. Potilaita on kehoitettava välttämään auringolle altistumista ja muita UV-säteilyn lähteitä ilman riittävää suojaa hoidon aikana ja 7 päivää retsafungiinin viimeisen annon jälkeen.

## Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Retsafungiiniin liittyvien yhteisvaikutusten mahdollisuutta sytokromi P450 -entsyymien ja/tai kuljettajaproteiinien useiden koesubstraattien kanssa on arvioitu kliinisesti. Annoksen muuttamisen tarve katsotaan epätodennäköiseksi niiden lääkevalmisteiden osalta, jotka ovat CYP2C8-, CYP3A4-, CYP1A2- ja CYP2B6-entsyymien ja P-gp-, BCRP-, OATP-, OCT1-, OCT2-, MATE1- ja MATE2-kuljettajaproteiinien substraatteja, kun niitä annetaan yhdessä retsafungiinin kanssa.

Myös retsafungiinin ja useiden samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden yhteisvaikutusten mahdollisuutta on arvioitu kliinisesti. Takrolimuusin, siklosporiinin, ibrutinibin, mykofenolaattimofetiilin ja venetoklaksin annoksen muuttamisen tarve katsotaan epätodennäköiseksi, kun niitä annetaan yhdessä retsafungiinin kanssa.

Retsafungiini on metabolisesti vakaa *in vitro*, ja on todettu, että se ei ole BCRP-, P-gp-, MRP2-, OATP1B1-, OATP1B3-, OCT1-, OCTN1- ja OCTN2-kuljettajaproteiinien substraatti. Siksi retsafungiinin annoksen muuttamisen tarve annettaessa retsafungiinia samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa katsotaan epätodennäköiseksi.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Retsafungiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu lisääntymis- eikä kehitystoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa retsafungiinin on osoitettu läpäisevän istukan. Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta.

Retsafungiinia ei suositella käytettäväksi raskauden aikana eikä niiden naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä, ellei hyöty ole suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski.

#### Imetys

Retsafungiinin käytöstä imettäville naisille ei ole olemassa tietoja. Ei tiedetä, erittyykö retsafungiini tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Rotilla retsafungiinin havaittiin erittyvän maitoon (ks. kohta 5.3).

Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö retsafungiinihoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

### Hedelmällisyys

Retsafungiinin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja saatavissa. Retsafungiini ei vaikuttanut naarasrottien hedelmällisyyteen eikä urosrottien lisääntymisen onnistumiseen urosrottien kiveksiin aiheutuneista palautuvista vaikutuksista huolimatta (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

REZZAYO-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuustietojen yhteenveto

Kliinisistä tutkimuksista saadun kokemuksen perusteella retsafungiinin yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat hypokalemia, kuume ja ripuli (hyvin yleisiä haittavaikutuksia).

Retsafungiinista on aiheutunut ohimeneviä infuusion liittyviä reaktioita, joille on tyypillistä ihon punastuminen, lämmön tunne, pahoinvointi ja puristava tunne rintakehässä (ks. kohta 4.4).

#### Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa on 400/200 mg retsafungiinia saaneisiin 151 tutkittavaan perustuvat haittavaikutukset elinjärjestelmittäin ja MedDRA preferred term -termeittäin sekä esiintymistiheyksittäin lueteltuina. Esiintymistiheydet luokitellaan seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja spontaaniraportoinnissa tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 1. Haittavaikutustaulukko**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Yleinen <math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Melko harvinainen <math>\geq 1/1\ 000</math>, <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Tuntematon</b>
Veri ja imukudos		Anemia		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalemia	Hypomagnesemia, hypofosfatemia	Hyperfosfatemia, hyponatremia	
Verisuonisto		Hypotensio		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengityksen vinkuminen		
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu, ummetus		
Iho ja ihonalainen kudος		Eryteema, ihottuma	Valotoksisuus	Nokkosihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos			Vapina	

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen ≥ 1/10</b>	<b>Yleinen ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>	<b>Melko harvinainen ≥ 1/1 000, &lt; 1/100</b>	<b>Tuntematon</b>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume			
Tutkimukset		Suurentunut veren alkalisin fosfataasin pitoisuus, suurentunut maksaentsyymi-pitoisuus, suurentunut alaniiniaminotransferaasi-pitoisuus, suurentunut aspartaattiaminotransferaasi-pitoisuus, suurentunut veren bilirubiinipitoisuus	Suurentunut eosinofiilien määrä	
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot		Infuusioon liittyvät reaktiot		

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

#### **4.9 Yliannostus**

Yliannostustapauksessa suositellaan tukihoitoa ja oireenmukaista hoitoa sekä homeostaasin ja vitamiinien ylläpitohoitoa.

Vaiheen 1 kliinisessä tutkimuksessa, jossa annettiin 600 mg:n ja 1 400 mg:n kerta-annoksia, ei raportoitu annosta rajoittavaa toksisuutta. Vaiheen 2 kliinisessä tutkimuksessa, jossa annettiin 400 mg:n retsafungiiniannoksia kerran viikossa enintään 4 viikon ajan, ei raportoitu annosta rajoittavaa toksisuutta.

Retsafungiini sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, eikä se oletettavasti ole dialysoitavissa (ks. kohta 5.2).

### **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

#### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset sienilääkkeet, muut systemiset sienilääkkeet, ATC-koodi: J02AX08

## Vaikutusmekanismi

Retsafungiini estää selektiivisesti sienten 1,3-β-D-glukaanisyntaasia, minkä seurauksena 1,3-β-D-glukaanin muodostuminen estyy. 1,3-β-D-glukaani on sienen soluseinämän välttämätön komponentti, jota ei esiinny nisäkässoluissa. 1,3-β-D-glukaanisynteesin estyminen johtaa *Candida*-suvun (spp.) hiivoissa nopeaan ja pitoisuudesta riippuvaiseen fungisidiseen aktiivisuuteen.

## Aktiivisuus in vitro

Retsafungiinin MIC<sub>90</sub>-arvot (saatu modifioidulla EUCAST-menetelmällä) ovat muilla kuin *Candida parapsilosis* -lajeilla yleensä ≤ 0,016 mg/l (*Candida parapsilosis* -lajilla MIC<sub>90</sub> = 2 mg/l).

Testattaessa retsafungiinia sellaisia kliinisiä *Candida* spp. -isolaatteja vastaan, joihin oli lisätty ekinokandiiniresistentejä ja /tai atsoliresistentejä kantoja, retsafungiinin aktiivisuus oli samankaltainen kuin anidulafungiinin.

## Resistenssi

Vähentynyt herkkyys ekinokandiineille, mukaan lukien retsafungiinille, johtuu mutaatioista glukaanisyntaasin katalyyttistä alayksikköä koodaavissa *FKS*-geeneissä (useimmilla *Candida*-lajeilla *FKS1*, *C. glabrata*lla *FKS1* ja *FKS2*).

## Herkkyytestauksen tulkintakriteerit

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing -komitea (EUCAST) on määritellyt retsafungiinille herkkyytestauksen MIC-määrittystä (pienintä bakteerin kasvun estävää pitoisuutta) koskevat tulkintakriteerit, jotka luetellaan täällä:

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

MIC-määrittäminen modifioitua EUCAST:n kasvuliemen mikrolaimennosmenetelmää on käytetty testattaessa *Candida* spp:n herkkyyttä retsafungiinille sekä vastaavien tulkinnallisten raja-arvojen saamiseksi.

## Kliininen teho

### *Kandidemia ja invasiivinen kandidiaasi aikuisilla potilailla*

Retsafungiinin tehoa kandidemiaa ja/tai invasiivista kandidiaasia sairastavien potilaiden hoidossa arvioitiin yhdessä vaiheen 3 tutkimuksessa.

Vaiheen 3 tutkimus oli prospektiivinen, satunnaistettu ja kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli septinen artriitti proteesinivelessä, osteomyeliitti, endokardiitti tai sydänlihastulehdus, aivokalvotulehdus, endoftalmiitti, korioretiniitti tai mikä tahansa keskushermostoinfektio, krooninen systeeminen kandidiaasi ja tukoksesta tai kirurgisesta instrumentaatiosta aiheutunut virtsateiden kandidiaasi. Tutkittavat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan 400 mg retsafungiinia latausannoksena 1. päivänä, sen jälkeen 200 mg 8. päivänä ja sen jälkeen kerran viikossa yhteensä 2–4 viikon ajan tai 70 mg:n kerta-annos kaspofungiinia latausannoksena laskimoon 1. päivänä, sen jälkeen 50 mg kaspofungiinia laskimoon kerran päivässä yhteensä 14–28 vuorokauden hoidon ajan.

70,0 %:lla retsafungiinihoitoryhmän ja 68,7 %:lla kaspofungiinihoitoryhmän potilaista lopullinen diagnoosi oli vain kandidemia. Suurimmalla osalla heistä modifioitu APACHE II -pistemäärä oli < 20 (84,0 %:lla retsafungiinihoitoa ja 81,8 %:lla kaspofungiinihoitoa saaneista). 88,0 %:lla retsafungiinihoitoryhmän ja 93,9 %:lla kaspofungiinihoitoryhmän potilaista absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) oli lähtötilanteessa ≥ 500/mm<sup>3</sup>.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli tietojen arviointikomitean (Data Review Committee) vahvistama kokonaisvaste 14. päivänä. Kokonaisvaste määritettiin kliinisen vasteen, mykologisen vasteen ja radiologisen vasteen (invasiivista kandidiaasia sairastavat soveltuvat henkilöt) perusteella. Vähintään samanveroisuus (non-inferiority) oli pääteltävissä, jos 95 %:n luottamusvälin (CI) alaraja 14. päivän paranemislukujen erotukselle (retsafungiini – kaspofungiini) oli > -20 %. Toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat mistä tahansa syystä aiheutunut kuolleisuus 30. päivänä (30 päivän mistä tahansa syystä aiheutunut kuolleisuus) ja kokonaisvaste 5. päivänä. Näiden päätetapahtumien tulokset mITT-analyysiaineiston osalta on esitetty taulukossa 2. mITT-analyysiaineistoksi määriteltiin kaikki tutkittavat, joilla oli ≤ 4 päivää (96 tuntia) ennen satunnaistamista saadusta keskuslaboratorion viljelmästä dokumentoitu *Candida*-infektio veriviljelystä tai normaalisti steriilistä kohdasta, ja jotka saivat ≥ 1 annoksen tutkimuslääkettä.

**Taulukko 2. Yhteenveto vaiheen 3 ReSTORE-tutkimuksen tuloksista (mITT-analyysiaineisto)**

	<b>Retsafungiini (R) (N = 93) n (%)</b>	<b>Kaspofungiini (C) (N = 94) n (%)</b>	<b>Erotus (R-C) (95 %:n luottamusväli) [1]</b>
<b>Kokonaisvaste (paraneminen) [1]</b>			
Päivä 5	52 (55,9)	49 (52,1)	3,8 (-10,5, 17,9)
Päivä 14	55 (59,1)	57 (60,6)	-1,1 (-14,9, 12,7)
<b>Päivä 30 mistä tahansa syystä aiheutunut kuolleisuus (kuolleita) [2, 3]</b>	22 (23,7)	20 (21,3)	2,4 (-9,7, 14,4)
<p>[1] Paranemisluvuissa (retsafungiini miinus kaspofungiini) havaittujen erojen kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit on laskettu kahden satunnaistamisositteen vakioinnilla (diagnoosi [vain kandidemia; invasiivinen kandidiaasi] ja APACHE II -pistemäärä / absoluuttinen neutrofiilimäärä [APACHE II -pistemäärä ≥ 20 TAI absoluuttinen neutrofiilimäärä &lt; 500 solua/mm<sup>3</sup>; APACHE II -pistemäärä &lt; 20 JA absoluuttinen neutrofiilimäärä ≥ 500 solua/mm<sup>3</sup>] seulonnassa) käyttämällä Miettisen ja Nurmisen menetelmää. Ositepainotuksissa käytetään Cochran-Mantel-Haenszelin painotuksia.</p> <p>[2] Kuolemien määrissä havaitun eron kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli, retsafungiini-miinus kaspofungiinihoitoryhmä, on laskettu käyttämällä vakioimatonta Miettisen ja Nurmisen menetelmää.</p> <p>[3] Tutkittavat, jotka kuolivat 30. päivänä tai sitä ennen tai joiden eloonjäämisestä ei ollut tietoa.</p>			

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen veloitteelle toimittaa tutkimustulokset REZZAYO-valmisteen käytöstä invasiivisen kandidiaasin hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Yleiset farmakokineettiset ominaisuudet

Retsafungiinin farmakokinetiikkaa on tutkittu terveillä tutkittavilla, erityisryhmillä ja potilailla. Retsafungiinilla on pitkä puoliintumisaika, mikä mahdollistaa annostelun kerran viikossa. Vakaa tila saavutetaan ensimmäisellä latausannoksella (kaksi kertaa viikoittainen ylläpitoannos).

### Jakautuminen

Retsafungiini jakautuu nopeasti, ja jakautumistilavuus on suunnilleen sama kuin kehon nestetilavuus (~ 40 l). Retsafungiini sitoutuu ihmisellä voimakkaasti proteiineihin (> 97 %).



## Biotransformaatio

Retsafungiini oli vakaa eri lajeissa *in vitro*, kun sitä oli inkuboitu maksan ja suoliston mikrosomien ja hepatosyyttien kanssa.

Kliinisessä kerta-annostutkimuksessa terveille vapaaehtoisille annettiin radioleimattua (<sup>14</sup>C) retsafungiinia (noin 400 mg/200 µCi radioaktiivisuutta). Pääasiallisesti verenkierrossa oli kanta-aine retsafungiinia; retsafungiinin AUC plasmassa oli ~ 77 % koko radiohiilen AUC:sta, ja kunkin yksittäisen metaboliitin osuus oli alle 10 %.

## Eliminaatio

Retsafungiinikerta-annosten jälkeen (1 tunnin kestoinen infuusio laskimoon; 50, 100, 200 ja 400 mg) retsafungiinin kokonaispuhdistuman keskiarvo elimistössä oli kaikilla annostasoilla pieni (noin 0,2 l/h), ja terminaalisen puoliintumisajan keskiarvo oli 127–146 tuntia. Kaikilla annostasoilla annoksesta virtsaan muuttumattomana retsafungiinina erittynyt fraktio oli < 1 %, mikä osoittaa, että munuaispuhdistuman osuus retsafungiinin erittymisessä on vähäinen.

Kliinisessä kerta-annostutkimuksessa terveille vapaaehtoisille annettiin radioleimattua (<sup>14</sup>C) retsafungiinia (noin 400 mg/200 µCi radioaktiivisuutta). Radioaktiivisuuden arvioitu kokonaissaanto oli kliiniseen yksikköön 29. ja 60. päivänä tehtyjen uusintakäyntien interpoloitujen tietojen perusteella 60. päivänä keskimäärin 88,3 %. Noin 74 % radioaktiivisen annoksen saannosta oli ulosteista (pääasiassa muuttumattomana retsafungiinina) ja 26 % virtsasta (pääasiassa metaboliitteina), mikä osoittaa, että retsafungiini eliminoituu muuttumattomana retsafungiinina pääosin ulosteisiin.

## Lineaarisuus

Retsafungiinin farmakokinetiikka on laskimoon infuusiona annetun kerta-annoksen jälkeen lineaarinen annosalueella 50–1 400 mg. Aika huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa (T<sub>max</sub>) havaittiin kaikilla annoksilla odotetusti infuusion lopussa, ja AUC suureni suhteessa annokseen.

## Erityispopulaatio

### *Maksan vajaatoiminta*

Retsafungiinin farmakokinetiikkaa tutkittiin tutkittavilla, joilla oli keskivaikea (Child-Pugh B, n = 8) ja vaikea (Child-Pugh C, n = 8) maksan vajaatoiminta. Keskimääräinen retsafungiinialtistus pieneni keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla noin 30 % verrattuna kaltaistettuihin tutkittaviin, joiden maksan toiminta oli normaali. Tutkittavilla, joilla oli keskivaikea ja vaikea maksan vajaatoiminta, retsafungiinin farmakokinetiikka oli samankaltainen eikä retsafungiinialtistus muuttunut maksan vajaatoiminnan vaikeusasteen lisääntyessä. Maksan vajaatoiminnalla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta retsafungiinin farmakokinetiikkaan.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Populaatiofarmakokineettinen analyysi, mukaan lukien tiedot vaiheen 1, vaiheen 2 ja vaiheen 3 tutkimuksista, osoitti, että kreatiniinipuhdistuma ei ollut retsafungiinin farmakokinetiikan merkittävä kovariaatti.

### *Iäkkäät*

Populaatiofarmakokineettinen analyysi, mukaan lukien tiedot vaiheen 1, vaiheen 2 ja vaiheen 3 tutkimuksista, osoitti, että ikä ei ollut retsafungiinin farmakokinetiikan merkittävä kovariaatti.

### *Paino*

Populaatiofarmakokineettinen analyysi, mukaan lukien tiedot vaiheen 1, vaiheen 2 ja vaiheen 3 tutkimuksista, osoitti, että kehon pinta-ala oli retsafungiinin farmakokinetiikan merkittävä kovariaatti. Altistuksen simulointi kliinisesti lihavilla potilailla (painoindeksi [BMI] ≥ 30) osoitti, että altistus pieneni näillä tutkittavilla, mutta pienenemistä ei katsota kliinisesti merkittäväksi.

### *Sukupuoli/etnisuus*

Populaatiofarmakokineettinen analyysi, mukaan lukien tiedot vaiheen 1, vaiheen 2 ja vaiheen 3 tutkimuksista, osoitti, että sukupuoli ja etnisuus eivät olleet retsafungiinin farmakokinetiikan merkittäviä kovariaatteja.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Retsafungiini aiheutti rotille, mutta ei apinoille, akuutin histamiinin vapautumisreaktion.

Retsafungiini ei aiheuttanut *in vitro* -tutkimuksissa genotoksisuutta bakteeri- ja nisäkässoluissa eikä rotan mikrotumatutkimuksessa.

Lisääntymistoksisuutta koskevien tutkimusten aikana retsafungiini ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien paritteluun tai hedelmällisyyteen, kun niille oli annettu 3 päivän välein laskimoon (lyhyt bolus) enimmillään 45 mg:n/kg annos (erillisessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa määritetyn AUC-arvon perusteella 6-kertainen annos kliiniseen altistukseen verrattuna). Urosten hedelmällisyystutkimuksen aikana havaittiin siittiöiden liikkuvuuden vähenemistä annoksen  $\geq 30$  mg/kg yhteydessä ja annoksen 45 mg/kg yhteydessä useimmilla uroksilla ilmeni lievä tai keskivaikkea hypospermia eikä lainkaan liikkuvia siittiöitä. Retsafungiiniannosten  $\geq 30$  mg/kg yhteydessä morfologisesti poikkeavan siemennesteen ilmaantuvuus lisääntyi ja siementiehyissä oli lievää tai keskivaikkea rappeumaa.

Kolme kuukautta kestäneessä rotilla tehdyssä toksikologisessa tutkimuksessa retsafungiinia annettiin laskimoon (lyhyt bolus) 3 päivän välein. Uroksilla, jotka saivat annoksen 45 mg/kg, havaittiin 3 kuukauden jakson lopussa kiveksissä vähäistä tiehyiden rappeumaa/atrofiaa ja lisäkiveksissä solujätettä. Tämän löydöksen ilmaantuvuus väheni 4 viikkoa kestäneen palautumisjakson loppuun mennessä.

Sitä vastoin annoksella 45 mg/kg (AUC-vertailujen perusteella noin 4,7-kertainen kliiniseen annokseen nähden) ei ollut vaikutusta kiveksiin, lisäkiveksiin eikä spermatogeneesiin rottien saadessa annoksen (lyhyt bolus) laskimoon kerran viikossa 6 kuukauden ajan eikä myöskään 6 kuukautta kestäneen palautumisjakson aikana.

Aikuisten apinoiden siittiöpitoisuudessa, siittiötuotannon nopeudessa, siittiöiden morfologiassa tai liikkuvuudessa ei ollut muutoksia, kun niille annettiin retsafungiinia kerran viikossa enintään 30 mg/kg (AUC-vertailujen perusteella noin 6-kertainen kliiniseen annokseen nähden) 11 tai 22 viikon ajan eikä myöskään 52 viikkoa kestäneen palautumisjakson jälkeen.

Retsafungiinilla ei havaittu lisääntymis- tai kehitystoksisuutta, kun sitä oli annettu tiineille rotille ja kaniineille laskimoon  $\geq 3,0$ - kertaisena pitoisuutena verrattuna ennustettuun ihmisen plasman vakaan tilan AUC-pitoisuuteen.

Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalista kehitystä koskeneessa tutkimuksessa, jossa retsafungiinia annettiin enintään 45 mg/kg laskimoon, ei havaittu haitallisia vaikutuksia jälkeläisten kasvuun, kypsymiseen eikä neurobehavioraalisiin tai lisääntymistoimintojen mittareihin. Retsafungiinia oli pieniä mitattavia pitoisuuksia sitä saaneiden eläinten sikiöiden plasmassa (pitoisuudet sikiöiden plasmassa olivat 2,0–3,6 % pitoisuuksista emon plasmassa) ja retsafungiini erittyi emon maitoon (pitoisuudet maidossa olivat 22–26 % pitoisuuksista emon plasmassa).

Yhdessä 3 kuukauden pituisessa apinoilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa anto tapahtui kerran 3 vuorokauden välein, havaittiin palautuvaa kohdennusvapinaa (määriteltiin vapinaksi, joka on selkeämpää liikkeen alkaessa), jonka ilmaantuvuus oli suurempi annosten  $\geq 30$  mg/kg yhteydessä. Kohdennusvapinan NOEL-tasoksi (haitaton annostaso) katsottiin tässä tutkimuksessa 10 mg/kg (AUC-vertailujen perusteella noin 2,5-kertainen kliiniseen annokseen nähden). Kohdennusvapinaa ei havaittu toisessa apinoilla tehdyssä 6 kuukauden pituisessa tutkimuksessa, jossa eläimille annettiin laskimoon kerran viikossa enintään 30 mg/kg (noin 5,8 kertaa kliininen annos AUC-vertailujen perusteella), eikä missään rotilla tehdyssä tutkimuksessa.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Mannitoli  
Histidiini  
Polysorbaatti 80  
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)  
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### 6.3 Kesto aika

#### Avaamaton injektio pullo

3 vuotta.

#### Injektio pullossa olevan käyttö kuntoon saatetun liuoksen ja laimennetun infuusionesteen, liuoksen, säilyvyys

Kemialliseksi ja fysikaaliseksi käytönaikaiseksi säilyvydeksi injektio nesteisiin käytettävään veteen käyttö kuntoon saatettuna on osoitettu enintään 24 tuntia 25 °C:ssa ja 2–8 °C:ssa.

Laimennetun infuusionesteen, liuoksen, kemialliseksi ja fysikaaliseksi käytönaikaiseksi säilyvydeksi (välittömästi käyttö kuntoon saattamisen jälkeen) on osoitettu 48 tuntia 25 °C:ssa ja 2–8 °C:ssa.

Käyttö kuntoon saatettu liuos ja laimennettu infuusioneste, liuos, on mikrobiologiselta kannalta käytettävä heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä saa yleensä ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ensimmäisestä avaamisesta alkaen, ellei valmistetta ole saatettu käyttö kuntoon ja laimennettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttö kuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Lasinen injektio pullo, jossa on klooributyylimikmitulppa ja alumiinisineti, jossa on muovinen irti napsautettava (flip-off) korkki.

Pakkaus koko: 1 injektio pullo.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle ja muut käsittely ohjeet

REZZAYO pitää antaa yksinään infuusiona laskimoon 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridia tai 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridia sisältävässä injektio nesteessä tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuoksessa.

## KÄYTTÖOHJEET AIKUISPOTILAILLE ANTOA VARTEN

REZZAYO on saatettava käyttökuntoon ja laimennettava ennen antamista.

Käyttökuntoon saatettu liuos ja laimennettu infuusioneste, liuos, on mikrobiologiselta kannalta käytettävä heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saa yleensä ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ensimmäisestä avaamisesta alkaen, ellei valmistetta ole saatettu käyttökuntoon ja laimennettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Saata jokainen injektio-pullo käyttökuntoon 9,5 ml:lla injektioneiteisiin käytettävää vettä aseptista tekniikkaa käyttäen. Käyttökuntoon saatetussa injektio-pullossa pitoisuus on 20 mg/ml. Injektio-pullon käyttökuntoon saattamisessa ei saa käyttää steriiliä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta; käytä vain injektioneiteisiin tarkoitettua vettä.

Vaahoamisen minimoimiseksi älä ravista äläkä sekoita voimakkaasti. Valkoinen tai vaaleankeltainen jauhe liukenee täysin. Sekoita kevyesti pyöritellen enintään 5 minuutin ajan, kunnes käyttökuntoon saatettu liuos on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos. Käyttökuntoon saatettu liuos on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten tai värimuutosten varalta. Jos poikkeavuuksia havaitaan, injektio-pulloa ei saa käyttää.

Injektio-pullo on vain kertakäyttöön. Sen vuoksi käyttämätön käyttökuntoon saatettu konsentraatti on hävitettävä välittömästi.

400 mg:n latausannosta varten toistetaan käyttökuntoon saattamista koskevat vaiheet toisen REZZAYO-injektio-pullon osalta (katso annostustaulukko).

Infusion kokonaistilavuuden pitää olla 250 ml, joten infuusiopussin (tai -pullon) tilavuuden on oltava annostustaulukon mukainen. Siirrä aseptisesti jokaisesta käyttökuntoon saatetusta injektio-pullosta 10 ml infuusiopussiin (tai -pulloon), joka sisältää joko 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioneitettä, 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridi-injektioneitettä tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta. Infuusiopussiin tai -pulloon lisättävä käyttökuntoon saatetun liuoksen kokonaistilavuus mainitaan annostustaulukossa. Sekoita liuosta kääntelemällä infuusiopussia (tai -pulloa) varovasti. Vältä voimakasta ravistamista.

Jos liuoksessa havaitaan laimentamisen jälkeen hiukkasia tai värimuutoksia, liuos on hävitettävä.

### ANNOSTUSTAULUKKO – LIUOKSEN VALMISTAMINEN AIKUISILLE ANNETTAVAA INFUSIOTA VARTEN

Annos (mg)	Injektio-pullojen lukumäärä	250 ml:n infuusiopussista/-pullosta poistettava tilavuus (ml)	Kuhunkin injektio-pulloon lisättävän injektioneiteisiin käytettävän veden tilavuus (ml)	Infuusiopussiin/-pulloon lisättävän käyttökuntoon saatetun liuoksen kokonaistilavuus (ml)	Infusion kokonaistilavuus (ml)	Infuusioneiteen, liuoksen, lopullinen pitoisuus (mg/ml)
400	2	20	9,5	20*	250	1,6
200	1	10	9,5	10	250	0,8

\* 10 ml kahdesta injektio-pullosta, yhteensä 20 ml.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/23/1775/001

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi ja osoite (osoitteet)

Fareva Mirabel  
Route de Marsat Riom  
Clermont-Ferrand  
63963  
Ranska

TAI

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**



## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOKOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

REZZAYO 200 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
retsafungiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 200 mg retsafungiinia (asetaattina)

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös, mannitoli, histidiini, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo, natriumhydroksidi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

1 injektiopullo

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/23/1775/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

REZZAYO 200 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten  
retsafungiini  
i.v.-käyttö

**2. ANTOTAPA**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### REZZAYO 200 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos retsafungiini

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä REZZAYO on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat REZZAYO-valmistetta
3. Miten REZZAYO-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. REZZAYO-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### 1. Mitä REZZAYO on ja mihin sitä käytetään

##### **Mitä REZZAYO on**

REZZAYO-valmisteen vaikuttava aine on retsafungiini, joka on sienilääke. Retsafungiini kuuluu lääkeryhmään nimeltään ekinokandiinit.

##### **Mihin REZZAYO-valmistetta käytetään**

Tätä lääkettä annetaan aikuisille elimistöön levinneen hiivasienitaudin (invasiivisen kandidiaasin) hoitoon. Se on kudoksissa tai elimissä esiintyvä vakava sieni-infektio, jonka aiheuttaja on hiiva nimeltään *Candida*.

##### **Miten REZZAYO toimii**

Tämä lääke estää tietyn entsyymin (eräänlaisen valkuaisaineen eli proteiinin) toimintaa. Sienisolut tarvitsevat kyseistä entsyymiä valmistaakseen molekyylä, joka vahvistaa niiden soluseinämiä. Kun entsyymin toiminta estyy, sienisoluista tulee hauraita eikä sieni voi kasvaa. Se estää infektion leviämisen ja antaa elimistön luonnolliselle puolustuskyvyllä mahdollisuuden poistaa infektio.

#### 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat REZZAYO-valmistetta

##### **REZZAYO-valmistetta ei saa antaa**

- jos olet allerginen retsafungiinille, muille ekinokandiineille (kuten kaspofungiinille, anidulafungiinille) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan REZZAYO-valmistetta.

##### **Vaikutukset maksaan**

Jos sinulle kehittyy maksaongelmia hoidon aikana, lääkäri voi päättää seurata maksasi toimintaa tiiviimmin.

### Infuusioon liittyvät reaktiot

REZZAYO voi aiheuttaa infuusioon liittyviä reaktioita, joita voivat olla esimerkiksi ihon punastuminen, lämmön tunne, pahoinvointi ja puristava tunne rintakehässä. Lääkäri voi päättää seurata vointiasi infuusion aikana infuusioon liittyvän reaktion merkkien varalta, ja jos infuusioon liittyvä reaktio ilmenee, hän voi päättää hidastaa infuusion (tiputuksen) nopeutta.

### Valoherkkyys

REZZAYO voi lisätä valoherkkyuden (iho tai silmät herkistyvät auringonvalolle tai muun tyyppiselle valolle) riskiä. Sinun on vältettävä ulkona auringossa oleskelua tai ruskettavaa keinovaloa ilman suojaa (kuten aurinkovoidetta) hoidon aikana ja 7 päivän ajan siitä, kun sait viimeisen annoksen tätä lääkettä.

### **Muut lääkevalmisteet ja REZZAYO**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

### **Raskaus, imeytys ja hedelmällisyys**

Älä käytä tätä lääkettä, ellei lääkäri erityisesti sitä määrää. Jos olet raskaana tai imetät tai epäilet olevasi raskaana, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, lääkäri voi kehottaa sinua käyttämään ehkäisyä REZZAYO-hoidon aikana. REZZAYO-valmisteen vaikutusta raskaana oleviin tai imettäviin naisiin ei tunneta.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tämä lääke ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

### **REZZAYO sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten REZZAYO-valmistetta annetaan**

Tämän lääkkeen valmistele ja antaa sinulle lääkäri tai muu terveydenhuollon ammattilainen.

### **Suosittelun annos**

Hoito aloitetaan ensimmäisenä hoitopäivänä 400 mg:n latausannoksella (aloitusannoksella, joka on ylläpitoannosta suurempi). Tämän jälkeen saat 200 mg:n ylläpitoannoksen kahdeksantena hoitopäivänä ja sen jälkeen kerran viikossa.

REZZAYO annetaan sinulle kerran viikossa infuusiona (tiputuksena) laskimoon. Infuusio kestää vähintään yhden tunnin. Lääkäri määrittää infuusion kestoajan ja voi pidentää sitä enintään 3 tuntiin infuusioon liittyvien reaktioiden välttämiseksi.

Lääkäri päättää, kuinka kauan tarvitset hoitoa. Päätös perustuu sairauteesi ja siihen, miten elimistösi reagoi lääkkeeseen.

Hoito jatkuu yleensä vähintään 14 päivän ajan viimeisestä päivästä, jolloin veressäsi on todettu *Candida*-hiivasientä.

Jos invasiivisen kandidiaasin oireet uusiutuvat, kerro siitä välittömästi lääkärille tai muulle terveydenhuollon ammattilaiselle.

### **Jos sinulle on annettu enemmän REZZAYO-valmistetta kuin pitäisi**

Sinulle ei pidä antaa tätä lääkettä useammin kuin kerran viikossa. Jos olet huolissasi siitä, että sinulle on saatettu antaa liikaa REZZAYO-valmistetta, kerro siitä välittömästi lääkärille tai muulle terveydenhuollon ammattilaiselle.

### **Jos REZZAYO-annos jää saamatta**

Koska sinulle annetaan tätä lääkettä lääkärin tarkassa valvonnassa, on epätodennäköistä, että annos jäisi saamatta. Jos jokin lääkkeen antoon tarkoitettu vastaanottokäynti jää kuitenkin väliin, ota mahdollisimman pian yhteys lääkäriin tai muuhun terveydenhuollon ammattilaiseen, jotta voit varata uuden ajan.

### **Jos lopetat REZZAYO-valmisteen käytön**

Lääkäri seuraa hoitoon saamaasi vastetta ja sairauttasi päättääkseen, milloin tämän lääkkeen käyttö lopetetaan. Sinulle ei pitäisi ilmetä haittavaikutuksia tämän jälkeen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

### **Vakavat haittavaikutukset – kerro välittömästi lääkärille tai muulle terveydenhuollon ammattilaiselle, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista haittavaikutuksista:**

- ihon punoitus, lämmön tunne, pahoinvointi, puristava tunne rintakehässä – nämä voivat olla merkkejä infuusioon liittyvästä reaktiosta (yleisiä – voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä).

### **Muut haittavaikutukset**

#### **Hyvin yleinen** (voi ilmetä useammalle kuin 1 henkilölle kymmenestä)

- pieni veren kaliumpitoisuus (hypokalemia)
- ripuli
- kuume.

#### **Yleinen** (voi ilmetä enintään yhdelle henkilölle kymmenestä)

- vähentynyt veren punasolujen määrä (anemia)
- pieni veren magnesiumipitoisuus (hypomagnesemia)
- pieni veren fosfaattipitoisuus (hypofosfatemia)
- matala verenpaine (hypotensio)
- hengityksen vinkuminen
- oksentelu
- pahoinvointi
- mahakipu (vatsakipu)
- ummetus
- ihon punoitus (eryteema)
- ihottuma
- suurentunut veren alkalisen fosfaatin pitoisuus; alkalinen fosfaasi on entsyymi (proteiini), jota muodostuu maksassa, luissa, munuaisissa ja suolistossa
- suurentuneet maksaentsyymipitoisuudet (mukaan lukien alaniiniaminotransferaasi- ja aspartaattiaminotransferaasipitoisuus)
- suurentunut veren bilirubiinipitoisuus; bilirubiini on veren punasolujen hajoamistuote.

#### **Melko harvinainen** (voi ilmetä enintään 1 henkilölle sadasta)

- suuri veren fosfaattipitoisuus (hyperfosfatemia)
- pieni veren natriumpitoisuus (hyponatremia)
- ihon ja silmien herkistyminen auringonvalolle tai muun tyyppiselle valolle (valoherkkyys)
- vapina
- suuri veren eosinofiilipitoisuus (eosinofiilit ovat eräänlaisia veren valkosoluja).



**Tuntematon** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- nokkosihottuma (urtikaria).

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. REZZAYO-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkokotelossa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Vain koulutettu terveydenhuollon ammattilainen, joka on lukenut ohjeet kokonaan, voi valmistella tämän lääkkeen. Kun REZZAYO on valmisteltu, se pitää tavallisesti käyttää välittömästi. Käyttökuntoon saatettua ja laimennettua infuusioliuosta voidaan kuitenkin säilyttää jääkaapissa enintään 24 tuntia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä REZZAYO sisältää**

- Vaikuttava aine on retsafungiini. Yksi injektiopullo sisältää 200 mg retsafungiinia (asetaattina).
- Muut aineet ovat mannitoli, histidiini, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo, natriumhydroksidi (ks. kohta 2 REZZAYO sisältää natriumia).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

REZZAYO on kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, lasisessa injektiopullossa, jossa on kumitulppa ja alumiinisinetti sekä irti napsautettava (flip-off) muovikorkki. Kuiva-aine on valkoinen tai vaaleankeltainen kakku tai jauhe. Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

### **Myyntiluvan haltija**

Mundipharma GmbH,  
De-Saint-Exupery-Strasse 10,  
Frankfurt Am Main,  
60549  
Saksa  
Puh: +49 69506029-000  
Sähköposti: [info@mundipharma.de](mailto:info@mundipharma.de)

**Valmistaja**

Fareva Mirabel  
Route de Marsat Riom  
Clermont-Ferrand  
63963  
Ranska

TAI

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

---

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

REZZAYO pitää antaa yksinään infuusiona laskimoon 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridia tai 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridia sisältävässä injektioneesteessä tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuoksessa.

**KÄYTTÖOHJEET AIKUISPOTILAILLE ANTOA VARTEN**

REZZAYO on saatettava käyttökuntoon ja laimennettava ennen antamista.

Käyttökuntoon saatettu liuos ja laimennettu infuusioneste, liuos, on mikrobiologiselta kannalta käytettävä heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saa yleensä ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ensimmäisestä avaamisesta alkaen, ellei valmistetta ole saatettu käyttökuntoon ja laimennettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Saata jokainen injektiopullo käyttökuntoon 9,5 ml:lla injektioneesteisiin käytettävää vettä aseptista tekniikkaa käyttäen. Käyttökuntoon saatetussa injektiopullossa pitoisuus on 20 mg/ml. Injektiopullon käyttökuntoon saattamisessa ei saa käyttää steriiliä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta; käytä vain injektioneesteisiin tarkoitettua vettä.

Vaatoamisen minimoimiseksi älä ravista äläkä sekoita voimakkaasti. Valkoinen tai vaaleankeltainen jauhe liukenee täysin. Sekoita kevyesti pyöritellen enintään 5 minuutin ajan, kunnes käyttökuntoon saatettu liuos on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos. Käyttökuntoon saatettu liuos on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten tai värimuutosten varalta. Jos poikkeavuuksia havaitaan, injektiopulloa ei saa käyttää.

Injektiopullo on vain kertakäyttöön. Sen vuoksi käyttämätön käyttökuntoon saatettu konsentraatti on hävitettävä välittömästi.

400 mg:n latausannosta varten toistetaan käyttökuntoon saattamista koskevat vaiheet toisen REZZAYO-injektiopullon osalta (katso annostustaulukko).

Infuusion kokonaistilavuuden pitää olla 250 ml, joten infuusiopussin (tai -pullon) tilavuuden on oltava annostustaulukon mukainen. Siirrä aseptisesti jokaisesta käyttökuntoon saatetusta injektiopullosta 10 ml infuusiopussiin (tai -pulloon), joka sisältää joko 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä tai 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridi-injektionestettä tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta.

Infuusiopussiin tai -pulloon lisättävä käyttökuntoon saatetun liuoksen kokonaistilavuus mainitaan annostustaulukossa. Sekoita liuosta kääntelemällä infuusiopussia (tai -pulloa) varovasti. Vältä voimakasta ravistamista.

Jos liuoksessa havaitaan laimentamisen jälkeen hiukkasia tai värimuutoksia, liuos on hävitettävä.

#### **ANNOSTUSTAULUKKO – LIUKSEN VALMISTAMINEN AIKUISILLE ANNETTAVAA INFUUSIOTA VARTEN**

<b>Annos (mg)</b>	<b>Injektiopullojen lukumäärä</b>	<b>250 ml:n infuusiopussista/-pullosta poistettava tilavuus (ml)</b>	<b>Kuhunkin injektiopulloon lisättävän injektionesteisiin käytettävän veden tilavuus (ml)</b>	<b>Infuusiopussiin/-pulloon lisättävän käyttökuntoon saatetun liuoksen kokonaistilavuus (ml)</b>	<b>Infuusion kokonaistilavuus (ml)</b>	<b>Infuusionesteen, liuoksen, lopullinen pitoisuus (mg/ml)</b>
400	2	20	9,5	20*	250	1,6
200	1	10	9,5	10	250	0,8

\* 10 ml kahdesta injektiopullosta, yhteensä 20 ml.