

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ARIKAYCE liposomal 590 mg sumutindispersio

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi lääkepullo sisältää amikasiinisulfaattia määrän, joka vastaa 590 mg:aa amikasiinia liposomaalisessa koostumuksessa. Keskimääräinen lääkepullosta saatu annos on noin 312 mg amikasiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Sumutindispersio

Valkoinen, maitomainen vesipohjainen sumutindispersio.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

ARIKAYCE liposomal on tarkoitettu käytettäväksi *Mycobacterium avium* -kompleksin (MAC) aiheuttamien keuhkojen ei-tuberkuloottisten mykobakteeri (NTM) -infektioiden hoitoon aikuisilla, joille hoitovaihtoehtoja on niukasti ja joilla ei ole kystistä fibroosia (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

### 4.2 Annostus ja antotapa

ARIKAYCE liposomal -hoidon saavat aloittaa *Mycobacterium avium* -kompleksin aiheuttaman ei-tuberkuloottisen keuhkosairauden hoitoon perehtyneet lääkärit, joiden tulee myös huolehtia hoidon antamisesta.

ARIKAYCE liposomal -valmistetta tulisi käyttää yhdessä toisten bakteerilääkkeiden kanssa, jotka tehoavat *Mycobacterium avium* -kompleksin aiheuttamiin keuhkoinfektioihin.

#### Annostus

Suosittelun annos on yksi lääkepulloinen (590 mg) valmistetta otettuna kerran päivässä inhalaationa suun kautta.

#### *Hoidon kesto*

Inhaloitava liposomaalinen amikasiini -hoito on osa bakteerilääkkeillä toteutettavaa yhdistelmähoitoa, ja sitä on jatkettava 12 kuukauden ajan yskösviljelyn konversion jälkeen.

Hoitoa inhaloitavalla liposomaalisella amikasiinilla ei pidä jatkaa 6 kuukautta pitempään, jos yskösviljelmän pitkäaikaista konversiota (sustained culture conversion, SCC) ei ole siihen mennessä vahvistettu.

Inhaloitava liposomaalinen amikasiini -hoito ei saa kestää yli 18 kuukautta.

### *Unohtuneet annokset*

Jos päivittäinen amikasiiniannos jää ottamatta, seuraava annos otetaan seuraavana päivänä. Unohtunutta annosta ei pidä korvata kaksinkertaisella annoksella.

### *Iäkkäät*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

### *Maksan vajaatoiminta*

Inhaloitavaa liposomaalista amikasiinia ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Annosta ei ole tarpeen muuttaa maksan vajaatoiminnan perusteella, sillä amikasiini ei metaboloitu maksassa.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Inhaloitavaa liposomaalista amikasiinia ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Käyttö vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

### *Pediatriset potilaat*

Inhaloitavaa liposomaalisen amikasiinin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

#### Inhalaatioon

Inhaloitavaa liposomaalista amikasiinia saa käyttää ainoastaan Lamira -sumutinjärjestelmän kanssa (sumuttimen käsikappale, aerosolikammio, ohjainyksikkö). Katso käyttöohjeet kohdasta 6.6. Valmistetta ei saa antaa mitään muuta reittiä eikä käyttämällä mitään muuta inhaloitijärjestelmää.

ARIKAYCE liposomal -valmistetta annetaan vain Lamira-sumutinjärjestelmän avulla. Kuten kaikissa muissakin sumutehoidoissa, keuhkoihin päätyvä määrä riippuu potilaaseen liittyvistä tekijöistä. Suosituksen mukaisessa *in vitro* -testauksessa, jossa käytettiin aikuisen hengitysmallia (500 ml:n kertahengitystilavuus, 15 hengitystä minuutissa ja sisään-uloshengityksen suhde 1:1), keskimääräinen suukappaleesta saatu määrä oli noin 312 mg amikasiinia (noin 53 % pakkausmerkinnöissä ilmoitetusta) ja keskimääräinen lääkkeen saant nopeus 22,3 mg/min. olettaen, että sumutus aika on 14 minuuttia. Sumutettujen aerosolipisaroiden keskimääräinen aerodynaaminen massamediaanihalkaisija (MMAD) on noin 4,7 µm, jossa D<sub>10</sub> on 2,4 µm ja D<sub>90</sub> on 9,0 µm määritettynä seuraavan sukupolven impaktorimenetelmällä.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, aminoglykosidien ryhmään kuuluvalla bakteerilääkkeelle tai kohdassa 6.1. mainituille apuaineille.

Yliherkkyys soijalle.

Samanaikainen anto jonkin aminoglykosidin kanssa minkä tahansa antoreitin kautta.

Vaikea munuaisten vajaatoiminta

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

#### Anafylaksi ja yliherkkyysreaktiot

Vakavia ja mahdollisesti hengenvaarallisia yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien anafylaksi, on raportoitu potilailla, jotka ovat ottaneet inhaloitavaa liposomaalista amikasiinia.

Ennen kuin hoito inhaloitavalla liposomaalisella amikasiinilla aloitetaan, on selvítettävä, onko potilaalla aiemmin ilmennyt yliherkkyyksireaktioita aminoglykosideille. Jos anafylaksia tai yliherkkyyksireaktioita ilmenee, hoito inhaloitavalla liposomaalisella amikasiinilla on lopetettava ja ryhdyttävä asianmukaisiin tukihoidotoimiin.

### Allerginen alveoliitti

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu allergista alveoliittia ja pneumoniittia inhaloitavan liposomaalisen amikasiinin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8).

Jos allergista alveoliittia esiintyy, hoito inhaloitavalla liposomaalisella amikasiinilla on lopetettava ja potilaita on hoidettava lääketieteellisesti sopivaksi katsotulla tavalla.

### Bronkospasmi

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu bronkospasmia inhaloitavan liposomaalisen amikasiinin käytön yhteydessä. Potilaille, joilla on aiemmin ollut hengitysteiden reaktiivinen sairaus, astma tai bronkospasmi, inhaloitavaa liposomaalista amikasiinia pitää antaa lyhytvaikutteisen bronkodilataattorin käytön jälkeen. Jos on näyttöä siitä, että bronkospasmi johtuu inhaloitavan liposomaalisen amikasiinin inhalaatiosta, potilasta voidaan ensin hoitaa bronkodilataattoreilla (ks. kohta 4.8).

### Taustalla olevan keuhkosairauden paheneminen

Taustalla olevan keuhkosairauden pahenemista (keuhkohtaumatauti, keuhkohtaumataudin infektiivinen paheneminen, bronkiektasiataudin infektiivinen paheneminen) raportoitiin kliinisissä tutkimuksissa useammin inhaloitavalla liposomaalisella amikasiinilla hoidetuilla potilailla kuin potilailla, jotka eivät saaneet inhaloitava liposomaalinen amikasiini -hoitoa. Varovaisuutta on noudatettava aloitettaessa inhaloitava liposomaalinen amikasiini -hoitoa potilailla, joilla on näitä perussairauksia. Inhaloitava liposomaalinen amikasiini -hoidon lopettamista on harkittava, jos merkkejä perussairauden pahenemisesta havaitaan.

### Ototoksisuus

Ototoksisuutta (mukaan lukien kuulon menetys, heitehuimaus, presynkopee, tinnitus ja vertigo) raportoitiin kliinisissä tutkimuksissa useammin inhaloitavalla liposomaalisella amikasiinilla hoidetuilla potilailla kuin potilailla, jotka eivät saaneet inhaloitava liposomaalinen amikasiini -hoitoa. Yleisin ototoksisuuteen liitetty haittavaikutus oli tinnitus.

Kaikkien potilaiden kuuloa ja korvan tasapainoelimen toimintaa on seurattava määrääjoin ja niitä potilaita, joilla on tiedossa oleva tai epäilty kuuloon liittyvä tai korvan tasapainoelimen toimintahäiriö, on seurattava tiheään.

Jos ototoksisuutta ilmenee hoidon aikana, inhaloitavan liposomaalisen amikasiinin käytön lopettamista on harkittava.

Potilailla, joilla on mitokondriaalisen DNA:n mutaatioita (erityisesti nukleotidi 1555 A-G:n substituutio 12S rRNA -geenissä), on suurentunut ototoksisuuden riski, vaikka potilaan aminoglykosidipitoisuus olisi suositellulla tasolla hoidon aikana. Tällaisille potilaille on harkittava muuta hoitovaihtoehtoa.

Jos potilaan äidinpuoleisen suvun terveyshistoriassa esiintyy riskille altistavia mutaatioita tai aminoglykosidien aiheuttamaa kuuroutumista, muita hoitovaihtoehtoja tai geenitestiä ennen valmisteen antoa on harkittava.

## Nefrotoksisuus

Kliinisissä tutkimuksissa inhaloitavalla liposomaalisella amikasiinilla hoidetuilla potilailla raportoitiin nefrotoksisuutta. Kaikkien potilaiden munuaisten toimintaa on seurattava määräajoin hoidon aikana ja niitä potilaita, joilla on entuudestaan munuaisten vajaatoiminta, on seurattava tiheään. Inhaloitavan liposomaalisen amikasiinin käytön lopettamista on harkittava potilailla, joilla ilmenee merkkejä nefrotoksisuudesta hoidon aikana.

Käyttö vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vasta-aiheista (ks. Kohta 4.3).

## Hermosto-lihasliitoksen salpaus

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu neuromuskulaarisia sairauksia (ilmoitettu nimillä lihasheikkous, perifeerinen neuropatia ja tasapainohäiriö) inhaloitava liposomaalinen amikasiini-hoidon yhteydessä. Aminoglykosidit voivat vaikeuttaa lihasheikkoutta johtuen niiden kuraren kaltaisesta vaikutuksesta hermo-lihasliitokseen. Inhaloitavan liposomaalisen amikasiinin käyttöä *myasthenia gravis* -potilaille ei suositella. Potilaita, joilla on jokin tiedossa oleva tai epäilty neuromuskulaarinen sairaus, on seurattava tarkasti.

## Samanaikainen käyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa

Inhaloitavan liposomaalisen amikasiinin samanaikainen käyttö aminoglykosidien kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Samanaikaista käyttöä muiden kuulon, tasapainoelimen tai munuaisten toimintaan vaikuttavien lääkkeiden (diureetit mukaan lukien) kanssa ei suositella.

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

Inhaloitavalla liposomaalisella amikasiinilla ei ole tehty kliinisiä lääkeyhteisvaikutustutkimuksia.

### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Inhaloitavan liposomaalisen amikasiinin käyttö minkä tahansa ja mitä tahansa reittiä annettavan aminoglykosidin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Inhaloitavan liposomaalisen amikasiinin jatkuvaa ja/tai ajoittaista käyttöä muiden potentiaalisesti neurotoksisten, nefrotoksisten tai ototoksisten lääkevalmisteiden kanssa ei suositella. Tällaiset yhdisteet voivat voimistaa aminoglykosidien toksisuutta (esim. diureettiyhdisteet kuten etakryynihappo, furosemiidi tai laskimoon annettava mannitoli) (ks. kohta 4.4).

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

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja inhaloitavan liposomaalisen amikasiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Amikasiinin systeemisen altistuksen odotetaan inhaloitavan liposomaalisen amikasiinin inhalaation jälkeen olevan pieni verrattuna parenteraalisesti annettuun amikasiiniin.

On vain vähän tietoja aminoglykosidien käytöstä raskaana oleville naisille. Aminoglykosidit voivat aiheuttaa haittaa sikiölle. Aminoglykosidit läpäisevät istukan, ja ilmoituksia on saatu täydellisestä, irreversiibelistä bilateraalista synnynnäisestä kuuroudesta lapsilla, joiden äidit saivat streptomysiiniä raskauden aikana. Vaikka muilla aminoglykosideilla hoidetuilla, raskaana olevilla naisilla ei ole raportoitu sikiöön tai vastasyntyneeseen kohdistuneita haittavaikutuksia, haittojen mahdollisuus on olemassa. Inhaloitavalla amikasiinilla ei ole tehty eläinkokeita, joissa olisi tutkittu lisääntymistoksisuutta. Hiirillä, rotilla ja kaneilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa, joissa amikasiinia annettiin parenteraalisesti, ei raportoitu esiintyneen sikiön epämuodostumia.

Varmuuden vuoksi inhaloitavan liposomaalisen amikasiinin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

### Imetys

Tietoa amikasiinin esiintymisestä ihmisen rintamaidossa ei ole. Inhaloitavan liposomaalisen amikasiinin systeemisen altistuksen inhalaation jälkeen odotetaan kuitenkin olevan vähäinen verrattuna parenteraalisesti annettuun amikasiiniin.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko inhaloitava liposomaalinen amikasiini -hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

### Hedelmällisyys

Inhaloitavalla liposomaalisella amikasiinilla ei ole suoritettu hedelmällisyystutkimuksia.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Amikasiinilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Inhaloitavan liposomaalisen amikasiinin käyttö voi aiheuttaa huimausta ja muita tasapainohäiriöitä (ks. kohta 4.8). Potilaita on neuvottava olemaan ajamatta ja käyttämättä koneita inhaloitavaa liposomaalista amikasiinia käyttäessään.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Yhteenvedo turvallisuusprofiilista

Yleisimmin ilmoitettuja hengitykseen liittyviä haittavaikutuksia olivat dysfonia (42,6 %), yskä (30,9 %), dyspnea (14,4 %), hemoptyysi (10,9 %), suu- ja nielukipu (9,2 %) ja bronkospasmi (2,2 %). Muita yleisesti ilmoitettuja, muita kuin hengitysteihin liittyviä haittavaikutuksia olivat muun muassa uupumus (7,2 %), ripuli (6,4 %), bronkiektasian infektiivinen paheneminen (6,2 %) ja pahoinvointi (5,9 %).

Yleisimmin ilmoitettuja vakavia haittavaikutuksia olivat muun muassa keuhkohtaumatauti (COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease) (1,5 %), hemoptyysi (1,2 %) ja bronkiektasian infektiivinen paheneminen (1,0 %).

### Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Taulukossa 1 esitetyt lääkkeiden haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti kliinisiin tutkimuksiin ja markkinoille tulon jälkeisiin tietoihin perustuen. Jokaisen elinjärjestelmän kohdalla esiintymistiheydet on esitetty seuraavaa terminologiaa käyttäen: 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 ( $< 1/10\ 000$ ); tuntematon: (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

### **Taulukko 1 – Yhteenvedo haittavaikutuksista**

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Haittavaikutukset</b>	<b>Yleisyysluokka</b>
Infektiot	Bronkiektasian infektiivinen paheneminen	Yleinen
	Kurkunpää tulehdus	Yleinen
	Suun kandidiaasi	Yleinen
Immuunijärjestelmä	Anafylaktiset reaktiot	Tuntematon
	Yliherkkyysoireet	Tuntematon

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Haittavaikutukset</b>	<b>Yleisyysluokka</b>
Psykykkiset häiriöt	Ahdistuneisuus	Melko harvinainen
Hermosto	Päänsärky	Yleinen
	Huimaus	Yleinen
	Dysgeusia	Yleinen
	Afonia	Yleinen
	Tasapainohäiriö	Yleinen
Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus	Yleinen
	Kuulon menetys	Yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Dysfonia	Hyvin yleinen
	Dyspnea	Hyvin yleinen
	Yskä	Hyvin yleinen
	Hemoptyyysi	Hyvin yleinen
	Suun ja nielun kipu	Yleinen
	Allerginen alveoliitti	Yleinen
	Keuhkohtaumatauti	Yleinen
	Hengityksen vinkuminen	Yleinen
	Limaa tuottava yskä	Yleinen
	Lisääntyneet yskökset	Yleinen
	Bronkospasmi	Yleinen
	Pneumoniitti	Yleinen
	Äänihuulten tulehdus	Yleinen
	Kurkun ärsytys	Yleinen
	Ruoansulatuselimistö	Ripuli
Pahoinvointi		Yleinen
Oksentelu		Yleinen
Suun kuivuminen		Yleinen
Ruokahalun menetys		Yleinen
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma	Yleinen
	Kutina	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Myalgia	Yleinen
	Artralgia	Yleinen
Munuaiset ja virtsatiet	Munuaisten vajaatoiminta	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus	Yleinen
	Kuume	Yleinen
	Epämiellyttävä tunne rinnassa	Yleinen
Tutkimukset	Laihtuminen	Yleinen

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ei tunnistettu haittavaikutuksia, jotka liittyisivät erityisesti inhaloitavaan liposomaaliseen amikasiiniin. Potilailla, joilla on entuudestaan munuaisten vajaatoiminta, kuuroutta tai tasapainohäiriöitä tai heikentynyt hermo-lihasliitos, yliannostus voi aiheuttaa tämän olemassa olevan sairauden pahenemista.

Yliannostustapauksessa inhaloitavan liposomaalisen amikasiinin anto on lopetettava välittömästi. Jos amikasiinia on tarpeen poistaa nopeasti elimistöstä kohde-elimen vaurioitumisen estämiseksi, esimerkiksi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, peritoneaalinen dialyysi tai hemodialyysi kiihdyttävät amikasiinin poistumista verestä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset bakteerilääkkeet, muut aminoglykosidit. ATC-koodi: J01GB06.

#### Vaikutusmekanismi

Amikasiini sitoutuu bakteerien ribosomien 30S-alayksikössä olevaan spesifiseen reseptoriproteiiniin ja häiritsee aloituskompleksia mRNA:n (lähetti-RNA) ja 30S-alayksikön välillä, mikä johtaa proteiinisynteesin estymiseen.

#### Resistenssi

Mykobakteereissa oleva amikasiinin resistenssimekanismi on yhdistetty 16S rRNA:n rrs-geenissä oleviin mutaatioihin.

#### Kliiniset kokemukset

Inhaloitavan liposomaalisen amikasiinin tehoa arvioitiin aikuispotilaille tehdyssä, satunnaistetussa, avoimessa INS-212-tutkimuksessa. Tutkimukseen otetuilla potilailla oli MAC:n aiheuttamia keuhkojen ei-tuberkuloottisia mykobakteeri-infektioita.

Ne potilaat, jotka eivät olleet saavuttaneet yskösviljelmän konversiota (SCC, sputum culture conversion) sinä aikana, jolloin heitä oli hoidettu monen lääkkeen hoito-ohjelmalla (-ohjelmilla) (Multiple Drug Regimen(s), MDR) vähintään 6 kuukauden ajan ennen tutkimukseen ottamista, satunnaistettiin saamaan ARIKAYCE-valmistetta MDR-hoitonsa lisäksi tai jatkamaan pelkässä MDR-hoidossa. SCC:n saavuttaneiksi potilaiksi määriteltiin ne, jotka olivat saaneet 3 peräkkäistä negatiivista tulosta hoidon aikaisissa MAC-yskösviljelmissä kuukauteen 6 mennessä, ja he jatkoivat hoidossa kuukauteen 12 asti SCC:n saavuttamisen jälkeen. Niillä, jotka eivät saavuttaneet SCC:ta kuukauteen 6 mennessä, tutkimus lopetettiin kuukauden 8 kohdalla.

Kaikkiaan 335 potilasta satunnaistettiin ja heille annettiin lääkkeitä (ARIKAYCE liposomal + MDR n = 223; pelkkä MDR n = 112) (turvallisuuspopulaatio). Aiemmin saadun MDR-hoidon mediaani oli ARIKAYCE liposomal + MDR -ryhmässä 2,6 vuotta ja pelkän MDR:n ryhmässä vastaavasti 2,4 vuotta. Potilaat stratifioitiin heidän tupakointitatuksensa mukaan (nykyinen tupakoija / ei) ja seulonnan kohdalla vallinneen MDR:n käytön mukaan (vähintään 3 kuukauden ajan ennen seulontaa MDR-hoidossa / ei). Ensisijainen päätetapahtuma oli kestävä SCC, joksi määriteltiin niiden satunnaistettujen potilaiden lukumäärä, jotka olivat saavuttaneet hoidon aikaisen SCC:n



kuukauteen 6 mennessä eikä heillä ollut positiivista kiinteän kasvatusalustan viljelmää eikä enempää kuin kaksi kasvatusliemiviljelmää kuukauteen 3 mennessä hoidottomana aikana.

65 potilasta ARIKAYCE liposomal + MDR -ryhmästä (29,0 %) ja 10 potilasta (8,9 %) MDR-ryhmästä saavutti hoidonaikaisen SCC:n kuukauteen 6 mennessä ( $p < 0,0001$ ). Ensimmäisen analyysin perusteella näistä 16,1 % [36/224] saavutti hoidottomana aikana kestävän SCC:n 3 kuukauden kohdalla vs. 0 % [0/112];  $p$ -arvo  $< 0,0001$ .

Post-hoc-analyysissä, josta oli poistettu tutkimuksen alkaessa negatiivisen viljelmän (kiinteä kasvatusalusta tai kasvatusliemi) antaneet potilaat ja jossa kaikki hoidon jälkeiset positiiviset viljelmät (kiinteä kasvatusalusta tai kasvatusliemi) katsottiin positiivisiksi, 30/224 (13,4 %) ARIKAYCE liposomal + MDR -ryhmästä ja 0/112 (0 %) MDR-ryhmästä saavutti kestävän SCC:n 3 kuukauden kohdalla hoidottomana aikana. Vastaavat määrät 12 kuukauden kohdalla hoidottomana aikana olivat 25/224 (11 %) vs. 0/112 (0 %).

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset inhaloitavan liposomaalisen amikasiinin käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän osalta keuhkojen NTM:n aiheuttaman keuhkoinfektion hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

#### *Ysköspitoisuudet*

Kun MAC-potilaat olivat inhaloineet 590 mg inhaloitavaa liposomaalista amikasiinia kerran päivässä, ysköspitoisuudet 1 - 4 tunnin kohdalla inhalaation jälkeen olivat 1, 3 ja 6 kuukauden kohdalla 1720, 884 ja 1300  $\mu\text{g/g}$ , tässä järjestyksessä. Amikasiinipitoisuuksissa havaittiin suuri vaihtelu ( $\text{CV } \% > 100$  %). 48 - 72 tuntia inhalaation jälkeen amikasiinin ysköspitoisuudet laskivat noin 5 prosenttiin siitä, mitä ne olivat olleet 1 - 4 tuntia inhalaation jälkeen.

#### *Pitoisuudet seerumissa*

Sen jälkeen, kun vakaassa tilassa olleet MAC-potilaat olivat inhaloineet päivittäin 590 mg ARIKAYCE-valmistetta, seerumin mediaaninen  $\text{AUC}_{0-24}$ -arvo oli 16,7  $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$  (vaihteluväli: 4,31 - 55,6  $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ ;  $n = 53$ ) ja seerumin mediaani  $C_{\text{max}}$ -arvo oli 1,81  $\mu\text{g/ml}$  (vaihteluväli: 0,482 - 6,87  $\mu\text{g/ml}$ ;  $n = 53$ ).

### Jakautuminen

Amikasiini sitoutuu seerumin proteiineihin  $\leq 10$ -prosenttisesti. Näennäisen keskimääräisen koko jakaantumistilavuuden arvioidaan olevan noin 5,0 l/kg.

### Biotransformaatio

Amikasiini ei metaboloitu.

### Eliminaatio

Amikasiini poistuu elimistöstä muuttumattomana virtsassa, pääasiassa glomerulussuodatuksen kautta. Amikasiinin näennäisen terminaalisen puoliintumisajan mediaani seerumissa ARIKAYCE liposomal -valmisteen inhalaation jälkeen vaihteli noin 3,29 - 14,0 tunnin välillä.

ARIKAYCE liposomal -valmisteen populaatiofarmakokineettisessä tutkimuksessa 53 tutkittavalla, jotka olivat 20-84-vuotiaita ja joilla oli keuhkojen ei-tuberkuloottinen mykobakteeri (NMT),

osoitettiin, että amikasiinin puhdistuma on 34 l/h. Ainoa amikasiinin puhdistumaa ennustavaksi tunnistettu kliininen kovariaatti oli paino.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### Karsinogeenisuus

2 vuotta kestäneessä inhalaation karsinogeenisuustutkimuksessa, joissa rotille annettiin inhaloitavaa liposomaalista amikasiinia annoksilla 5, 15 ja 45 mg/kg/vrk, havaittiin levyepiteelikarsinoomaa keuhkoissa 2/120 rotalla (0/60 uroksella ja 2/60 naaraalla), joille oli annettu suurin testattu annos (45 mg/kg/vrk). Kun tämä ARIKAYCE-annos normaalistettiin keuhkojen painon perusteella, se oli 6 kertaa suurempi kuin kliininen annos. Levyepiteelikarsinoomaa ei havaittu keskimmaisella annoksella (15 mg/kg/vrk), joka oli kliinistä annosta 2 kertaa suurempi, kun se normaalistettiin keuhkojen painon perusteella. Levyepiteelikarsinoomat voivat johtua inhaloitavan liposomaalisen amikasiinin suuresta keuhkojen hiukkaskuormasta rottien keuhkoissa. Inhaloitavaa liposomaalista amikasiinia saavilla ihmisillä keuhkotuumorilöydösten relevanssi on tuntematon. Koirilla, joille annettiin inhaloitavaa liposomaalista amikasiinia päivittäin inhalaationa 9 kuukauden ajan annoksilla, jotka olivat korkeintaan 30 mg/kg/vrk, ei havaittu preneoplastisia tai neoplastisia muutoksia keuhkoissa (annos, joka on noin 3-11-kertaisesti ihmisille keuhkojen painon perusteella suositeltu annos).

#### Genotoksisuus

Näyttöä mutageenisuudesta tai genotoksisuudesta ei havaittu liposomaalisilla amikasiinikoostumuksilla *in vitro* ja *in vivo* tehdyssä genotoksisuustutkimusten sarjassa (mikrobiaalinen mutageneesitesti *in vitro*, hiiren lymfoomamutaation määrittäminen *in vitro*, kromosomien poikkeavuustesti *in vitro* ja rotilla *in vivo* tehty mikrotumatesti).

#### Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Inhaloidulla amikasiinilla ei ole tehty eläinkokeita, joissa olisi tutkittu lisääntymistoksisuutta. Hiirillä ja rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa, jotka eivät täyttäneet hyvien laboratorionkäytäntöjen vaatimuksia (non-GLP-tutkimus) ja joissa amikasiinia annettiin parenteraalisesti, ei raportoitu hedelmällisyys- tai sikiötoksista vaikutusta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Kolesteroli  
Dipalmitoyylifosfatidyylikoliini (DPPC)  
Natriumkloridi  
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa(2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

ARIKAYCE-valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämpötilassa alle 25 °C:ssa enintään 4 viikkoa.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Jokainen 10 ml:n kirkas, tyyppin I borosilikaattilasista valmistettu lääkepullo on suljettu bromobutyylikumitulpalla, alumiinisuojuksella ja irti repäistävällä korkilla.

Pakkauskoko: 28 lääkepulloa. Pakkauksessa on myös Lamira-sumuttimen käsikappale ja 4 aerosolikammiota.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Hävitä kaikki lääkepullot, jotka ovat olleet jäätyneitä.

Huoneenlämpöiseksi kerran saatettu, käyttämättä jäänyt lääke on hävitettävä 4 viikon kuluttua.

Jos juuri käyttöön otettavaksi tarkoitettua annosta on säilytetty jääkaapissa, ARIKAYCE liposomal-lääkepullo on otettava pois jääkaapista ja sen on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi. Valmistele ARIKAYCE liposomal ravistamalla lääkepulloa voimakkaasti, kunnes sen sisältö näyttää tasalaatuiselta ja hyvin sekoittuneelta. Avaa ARIKAYCE liposomal napsauttamalla lääkepullon muovinen korkki irti ja vetämällä sitten metallirenkaasta niin että se irtoaa tulpasta. Irrota metallirengas varovasti ja sen jälkeen kumitulppa. Kaada ARIKAYCE liposomal -lääkepullon sisältö Lamira-sumuttimen käsikappaleessa olevaan lääkesäiliöön.

ARIKAYCE liposomal annetaan inhalaationa suun kautta sumuttamalla se Lamira-sumutinjärjestelmän avulla. ARIKAYCE liposomal -valmistetta saa käyttää ainoastaan Lamira-sumutinjärjestelmän kanssa (sumuttimen käsikappale, aerosolikammio, ohjainyksikkö). ARIKAYCE-valmistetta ei pidä käyttää yhdessä minkään muun inhalointijärjestelmän kanssa. Älä laita Lamira-sumuttimen käsikappaleeseen muita lääkkeitä.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Insmed Netherlands B.V.  
Stadsplateau 7  
3521 AZ Utrecht  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1469/001

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. lokakuuta 2020

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulta:  
<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 valmistajan nimi ja osoite

Almac Pharma Services (Ireland) Ltd.  
Finnabair Industrial Estate,  
Dundalk, Co. Louth, A91 P9KD,  
Irlanti

## **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 lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **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).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltija on laatinut potilaan muistutuskortin, joka sisältyy ulkopakkaukseen. Muistutuskortin sanamuodot ovat osa myyntipäällyksmerkintöjä: katso liitteen III kohta A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT.

Muistutuskortin tarkoitus on tiedottaa potilaille siitä, että ARIKAYCE liposomal -valmisteen käyttö saatetaan liittää allergisen alveoliitin kehittymiseen.

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS, JOSSA ON 28 LÄÄKEPULLOA YHTEENSÄ NELJÄSSÄ SISÄPAKKAUKSESSA**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ARIKAYCE liposomal 590 mg sumutindispersio  
amikasiini

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

Yksi lääkepullo sisältää amikasiinisulfaattia määrän, joka vastaa 590 mg:aa amikasiinia liposomaalisessa koostumuksessa.  
Keskimmääräinen sumuttimesta saatu annos on noin 312 mg amikasiinia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: kolesteroli, dipalmitoyylifosfatidyylikoliini (DPPC), natriumkloridi, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Sumutindispersio

28 lääkepulloa

4 Lamira-aerosolikammiota

1 Lamira-sumuttimen käsikappale

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

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Inhalaatioon.

**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 jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Avaamattomia lääkepulloja voidaan säilyttää huoneenlämpötilassa alle 25 °C:ssa enintään 4 viikkoa.

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

Insméd Netherlands B.V.

Stadsplateau 7

3521 AZ Utrecht

Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1469/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

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

Arikayce

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

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

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

PC

SN

NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**SISÄPAKKAUS, JOSSA ON SÄILYTYSALUSTA 7:LLE LÄÄKEPULLOLLE JA YHDELLE LAMIRA-AEROSOLIKAMMIOLLE**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ARIKAYCE liposomal 590 mg sumutindispersio  
amikasiini

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

Yksi lääkepullo sisältää amikasiinisulfaattia määrän, joka vastaa 590 mg:aa amikasiinia liposomaalisessa koostumuksessa.  
Keskimääräinen sumuttimesta saatu annos on noin 312 mg amikasiinia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: kolesteroli, dipalmitoyylifosfatidyylikoliini (DPPC), natriumkloridi, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Sumutindispersio

7 lääkepulloa  
1 Lamira-aerosolikammio

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

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Inhalaatioon.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Katso eränumero ja viimeinen käyttöpäivämäärä lääkepullosta.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Avaamattomia lääkepulloja voidaan säilyttää huoneenlämpötilassa korkeintaan 25 °C:ssa enintään 4 viikkoa.

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

Insméd Netherlands B.V.

Stadsplateau 7

3521 AZ Utrecht

Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1469/001

**13. ERÄNUMERO**

Katso eränumero ja viimeinen käyttöpäivämäärä lääkepullosta.

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
LÄÄKEPULLO**

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

ARIKAYCE liposomal 590 mg sumutindispersio  
amikasiini

**2. ANTOTAPA**

Inhalaatioon

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

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

8,9 ml

**6. MUUTA**

## POTILAAN MUISTUTUSKORTISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### 1. MUUTA

#### Etupuoli

#### POTILAAN MUISTUTUSKORTTI

#### Tärkeitä turvallisuustietoja

**ARIKAYCE liposomal 590 mg  
(amikasiini)**

#### Insmed

#### Kääntöpuoli

**ARIKAYCE liposomal (amikasiini) voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia.  
Näitä voi esiintyä milloin tahansa hoidon aikana.  
Sinulla voi ilmetä enemmän kuin yksi haittavaikutus samanaikaisesti.**

**ARIKAYCE liposomal saattaa liittyä allergisen keuhkosairauden (allerginen alveoliitti)  
kehittymiseen**

**OTA HETI YHTEYS LÄÄKÄRIIN, jos sinulla ilmenee esimerkiksi seuraavan kaltaisia oireita:**

- kuume, yskä, paheneva hengenahdistus, laihtuminen
- keuhkovaivat lisääntyvät, vaikuttaen hengitykseen ja yleiseen terveydentilaasi

**Lääkäri voi määrätä sinulle muita lääkkeitä vaikeampien komplikaatioiden estämiseksi ja oireiden lievittämiseksi. Lääkäri saattaa päättää, että hoitosi lopetetaan.**

#### Tärkeää

- Älä yritä itse diagnosoida vaivojasi tai hoitaa haittavaikutuksia.
- **Pidä tämä kortti mukana aina**, etenkin matkoilla sekä silloin, jos joudut tehohoitoon, ja kun sinun pitää käydä jonkin toisen lääkärin vastaanotolla.
- Varmista, että kerrot kaikille sinua hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille, että saat ARIKAYCE liposomal -hoitoa. Näytä heille tämä kortti.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä kortissa.

**ARIKAYCE liposomal -valmisteen käytön aloituspäivä**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### ARIKAYCE liposomal 590 mg sumutindispersio amikasiini

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

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä ARIKAYCE liposomal on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ARIKAYCE liposomal -valmistetta
3. Miten ARIKAYCE liposomal -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ARIKAYCE liposomal -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. Käyttöohjeet

#### **1. Mitä ARIKAYCE liposomal on ja mihin sitä käytetään**

ARIKAYCE liposomal on **antibiootti**, joka sisältää amikasiini-nimistä vaikuttavaa ainetta. Amikasiini kuuluu aminoglykosidit-nimisten antibioottien ryhmään. Nämä pysäyttävät eräiden infektioita aiheuttavien bakteerien kasvun.

ARIKAYCE liposomal -valmistetta käytetään *Mycobacterium avium* -kompleksin aiheuttaman **keuhkoinfektion** hoitoon aikuisille, joille on käytettävissä niukasti muita hoitovaihtoehtoja ja joilla ei ole kystista fibroosia.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ARIKAYCE liposomal -valmistetta**

**Älä käytä ARIKAYCE liposomal -valmistetta**

- jos olet allerginen **amikasiinille** tai muille **aminoglykosideille**, soijalle tai tämän lääkkeen **jollekin muulle aineelle** (lueteltu kohdassa 6)
- jos käytät jotain muuta aminoglykosidia (suun kautta tai injektiona)
- jos munuaisesi toimivat hyvin heikosti.

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen ARIKAYCE liposomal -valmisteen käyttämistä, jos:

- käytät hengityksen ongelmiin bronkodilataattoria (keuhkoputkia laajentavaa ainetta), sillä tässä hoidossa sinua pyydetään käyttämään sitä ensin eli ennen ARIKAYCE liposomal -valmisteen käyttämistä
- sinulla on **munuaisongelmia**; sinulle saattaa olla tarpeen tehdä munuiskokeita ennen hoidon aloittamista
- sinulla on **kuulovaikeuksia, korvien soimista tai surinaa** (tinnitus) tai **tasapaino-ongelmia**, mukaan lukien tunne, että maailma pyörii silmissä, lihasten liikkeiden koordinaation puute, huimaus ja pyörrytyksen tunne; jos sinulla on kuulo-ongelmia, sinulle saattaa olla tarpeen tehdä kuulotesti ennen hoidon aloittamista tai sen aikana



- sinulla on  **muita keuhkosairauksia**
- sinulla on lihasheikkoutta ja uupumusta aiheuttava sairaus, kuten esimerkiksi **myasthenia gravis**
- sinulla tai äidinpuoleisen suvun terveystehistoriassa on mitokondriaalisten mutaatioiden aiheuttama sairaus (perinnöllinen sairaus) tai antibioottilääkkeiden aiheuttama kuulonmenetyks. Kerro siitä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen aminoglykosidilääkkeen ottamista; jotkin mitokondriaaliset mutaatiot voivat lisätä kuuroutumisen riskiä tätä lääkettä käytettäessä. Lääkäri saattaa suositella geenitestiä ennen ARIKAYCE liposomal -valmisteen antoa.

**Kerro heti lääkärille, jos sinulla ilmenee ARIKAYCE liposomal-valmisteen käytön aikana jokin seuraavista:**

- sinulla on tajunnanmenetyks, ihottuma, kuumetta, hengityksen vaikeutumista tai uusia hengitysongelmia
- munuaisvaivojen paheneminen
- korvaongelmia, kuten korvien soiminen tai kuulon heikkeneminen.

Katso kohta 4.

### **Lapset ja nuoret**

ARIKAYCE liposomal -valmistetta ei pidä antaa alle 18-vuotiaille lapsille tai nuorille.

### **Muut lääkevalmisteet ja ARIKAYCE liposomal**

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

Erityinen huolellisuus on tarpeen, jos käytät muita lääkkeitä, sillä joillakin niistä voi olla yhteisvaikutuksia ARIKAYCE liposomal -valmisteen kanssa, esimerkiksi seuraavilla:

- nesteenoistolääkkeet (diureetit), kuten esimerkiksi etakryynihappo, furosemiidi tai mannitoli
- muut lääkkeet, jotka voivat vaikuttaa munuusiin, kuuloon, tasapainoon tai heikentää lihasvoimaa

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, ARIKAYCE liposomal -valmisteen käyttöä pitää välttää. Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos tulet raskaaksi käyttäessäsi ARIKAYCE liposomal -valmistetta, ilmoita asiasta lääkärille. Hän neuvo, pitääkö sinun lopettaa ARIKAYCE liposomal -valmisteen käyttö.

Ei tiedetä, kulkeutuuko amikasiini ihmisten rintamaitoon. Jos imetät, lääkäri neuvo, pitääkö sinun lopettaa imetys vai hoito tällä lääkkeellä.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

ARIKAYCE liposomal voi aiheuttaa huimausta ja muita sisäkorvan tasapainoelimestä lähtöisin olevia häiriöitä, kuten esimerkiksi asentohuimausta ja tasapainohäiriöitä. Sinun ei pidä ajaa tai käyttää koneita, kun inhaloit ARIKAYCE liposomal -valmistetta. Jos sinulla on kysymyksiä, keskustele lääkärin kanssa.

## **3. Miten ARIKAYCE liposomal-valmistetta käytetään**

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on **yksi lääkepullo** ARIKAYCE liposomal -valmistetta inhaloituna suuhun kerran päivässä käyttäen Lamira-sumutinta eli nebulisaattoria. 6 kuukauden hoidon jälkeen sinua hoitava lääkäri kertoo, jatketaanko hoitoa vai lopetetaanko se. Hoito saa kestää enintään 18 kuukautta.

### **ARIKAYCE liposomal -valmisteen ottaminen**

Jos käytät keuhkoputkia laajentavaa lääkettä (bronkodilataattoria), käytä sitä ensin, ennen ARIKAYCE liposomal -valmisteen käyttämistä.

Jokainen lääkepullo on tarkoitettu **vain kertakäyttöön**.

- **Käytä** ARIKAYCE liposomal -valmistetta **vain** Lamira-sumuttimen käsikappaleen ja aerosolikammion kanssa niiden ollessa kytkettynä Lamira-ohjainyksikköön. Katso kohdasta 7, miten lääkettä käytetään yhdessä Lamira-sumutinjärjestelmän kanssa.
- **Älä** käytä ARIKAYCE liposomal -valmistetta minkään muun tyyppisen käsikappaleen tai aerosolikammion kanssa.
- **Älä** laita Lamira-sumuttimen käsikappaleeseen muita lääkkeitä.
- **Älä** juo lääkepullosta olevaa nestettä.
- **Lue** tämän selosteen lopussa olevat **käyttöohjeet**.

#### **Miten ja milloin Lamira-sumuttimen käsikappale vaihdetaan?**

Yhtä Lamira-sumuttimen käsikappaletta voi käyttää yhden 28 päivää kestävänsä hoitajakson ajan. Aerosolikammio on vaihdettava joka viikko. Jokaisen ARIKAYCE liposomal -pakkauksen mukana toimitetaan neljä aerosolikammiota. Katso puhdistus- ja säilytysohjeet valmistajan toimittamista käyttöohjeista.

#### **Jos käytät enemmän ARIKAYCE liposomal -valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos olet huolissasi siitä, että olet ehkä käyttänyt liikaa tätä lääkettä, kerro asiasta heti lääkärille.

#### **Jos unohdat käyttää ARIKAYCE liposomal -valmistetta**

Jos unohdat ottaa lääkkeesi, ota se mahdollisimman pian sinä päivänä, jolloin se piti ottaa. Älä ota yhtä annosta enempää samana päivänä korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

#### **Jos lopetat ARIKAYCE liposomal -valmisteen käytön**

Jos jostakin syystä päätät lopettaa ARIKAYCE liposomal -valmisteen käytön, sinun on aina kerrottava asiasta lääkärille.

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

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

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

#### **Kerro lääkärille välittömästi, jos:**

- sinulla ilmenee mitä tahansa yliherkkyyttä tai allergisia reaktioita ARIKAYCE liposomal -valmisteen käytön yhteydessä (esim. alhainen verenpaine, tajunnanmenetys, vaikea ihottuma tai voimakas hengityksen vinkuna ja hengenahdistus). Näiden sivuvaikutusten esiintymistiheyttä ei tiedetä.
- tavalliset keuhko-ongelmasi tuntuvat pahenevan tai sinulla on uusia hengitysongelmia (esim. hengenahdistus tai hengityksen vinkuna). Tämä saattaa olla oire vakavasta keuhkotulehduksesta, joka vaatii hoitoa ja saattaa tarkoittaa, että sinun pitää lopettaa ARIKAYCE liposomal -valmisteen ottaminen. Näiden vakavien sivuvaikutusten esiintymistiheys on yleisestä hyvin yleiseen.

#### **Muut haittavaikutukset:**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)

- puhumisvaikeus
- hengitysvaikeus
- yskä
- veren yskiminen.

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- tulehdus, joka pahentaa keuhkojen tilaa
- keuhkoista yskityn liman lisääntyminen
- limaa tuottava yskä
- hengityksen vinkuna
- kurkun ärsytys
- kurkkukipu
- äänenmenetys
- sammas (suun hiivasieni-infektio)
- kipu suussa
- makuaistin muuttuminen
- keuhkotulehdus
- päänsärky
- heitehuimaus
- huteruus
- ripuli
- pahoinvointi
- huonovointisuus (oksentelu)
- suun kuivuminen
- ruokahalun heikentyminen
- ihon kutina
- kuulon menetys
- korvien soiminen
- munuaisvaivat, mukaan lukien munuaisten heikko toiminta
- nivelkipu
- lihaskipu
- ihottuma
- väsymys
- epämiellyttävä tunne rinnassa
- kuume
- laihtuminen

Melko harvinainen haittavaikutus (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta)

- ahdistuneisuus.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. 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. ARIKAYCE liposomal -valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä lääkepullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäättyä. Hävitä lääkepullo, jos se on jäätynyt.

Jos annos, jonka aiot käyttää, on jääkaapissa, ota lääkepullo pois jääkaapista ja anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä.

Vaihtoehtoisesti ARIKAYCE liposomal -valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämpötilassa alle 25 °C:ssa mutta ei 4 viikkoa kauempaa. Huoneenlämpöön ottamisen jälkeen lääkevalmiste on hävitettävä, kun 4 viikkoa on kulunut.

Lääke on kirkkaassa lääkepullossa oleva maitomainen, valkoinen neste. Älä käytä sitä, jos havaitset värimuutoksen tai jos lääkepullossa kelluu pieniä kokkareita.

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 ARIKAYCE liposomal sisältää**

- Vaikuttava aine on amikasiini. Yksi lääkepullo sisältää amikasiinisulfaattia määrän, joka vastaa 590 mg:aa amikasiinia liposomaalisessa koostumuksessa. Keskimääräinen sumuttimesta saatu annos on noin 312 mg amikasiinia.
- Muut aineet ovat kolesteroli, dipalmitoyylifosfatidyylikoliini (DPPC), natriumkloridi, natriumhydroksidi ja injektioneesteisiin käytettävä vesi.

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

ARIKAYCE liposomal on valkoinen tai luonnonvalkoinen, maitomainen sumutindispersio 10 ml:n lasisessa lääkepullossa, joka on suljettu kumitulpalla ja metallisella suojuksella sekä irti repäistävällä korkilla.

Pakkauksessa on 28 lääkepulloa, jotka riittävät hoitoon 28 päiväksi; yksi lääkepullo/päivä. Yhdessä ARIKAYCE-pakkauksessa on 4 sisäpakkausta, joista jokainen sisältää 7 lääkepulloa ja yhden aerosolikammion. Tässä 28 päivän pakkauksessa on mukana myös 1 Lamira-sumuttimen käsikappale.

### **MYYN TILUVAN HALTIJA**

Insmmed Netherlands B.V.  
Stadtplateau 7  
3521 AZ Utrecht  
Alankomaat

### **Valmistaja**

Almac Pharma Services (Ireland) Ltd.  
Finnabair Industrial Estate,  
Dundalk, Co. Louth, A91 P9KD,  
Irlanti

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}.**

### **Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavana kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

## 7. Käyttöohjeet

ARIKAYCE liposomal on tarkoitettu otettavaksi inhalaationa suun kautta Lamira-sumutinjärjestelmän avulla.

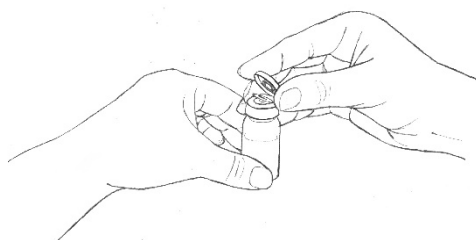
Ennen kuin ryhdyt käyttämään Lamira-sumutinjärjestelmää, huolehdi siitä, että luet ja ymmärrät Lamira-sumutinjärjestelmän mukana toimitettavien, täydellisten käyttöohjeiden sisältämät yksityiskohtaiset ohjeet. Niissä on kaikki tiedot siitä, miten Lamira-sumutinjärjestelmä kootaan ja valmistellaan käyttöä varten, miten sitä käytetään, miten se puhdistetaan ja desinfioidaan.

Pese kädet saippualla ja vedellä ja kuivaa ne hyvin.

Kokoa käsikappale, myös ohjainyksikköön johtava liitäntä, kuten laitteen täydellisissä käyttöohjeissa on kuvattu.

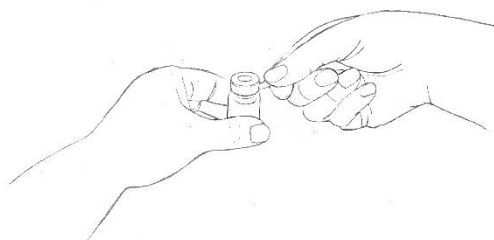
### Lääkkeen valmistelu käyttöä varten:

1. On suositeltavaa ottaa lääkepullo pois jääkaapista ainakin 45 minuuttia ennen käyttöä, jotta sen sisältö lämpiää huoneenlämpöiseksi. Älä käytä Lamira-sumuttimen käsikappaleessa muita lääkkeitä.
2. Ravista ARIKAYCE liposomal -valmistetta voimakkaasti, kunnes lääke on hyvin sekoittunut ja näyttää läpikotaisin samanlaiselta.
3. Nosta oranssi korkki pois lääkepullosta ja siirrä se sivuun (kuva 1).



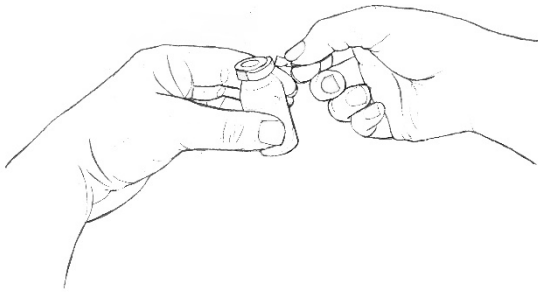
Kuva 1

4. Tartu lääkepullon yläosassa olevaan metallirenkaaseen ja vedä sitä varovasti alaspäin, kunnes renkaan toinen puoli irtoaa lääkepullosta (kuva 2).



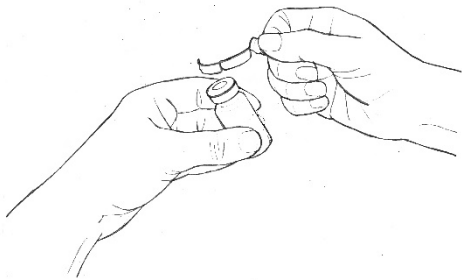
Kuva 2

5. Vedä metallivannetta lääkepullon yläosan ympäriltä auki pyörivällä liikkeellä, kunnes se irtoaa lääkepullosta kokonaan (kuva 3).



Kuva 3

6. Kun metallirengas on poistettu, aseta se sivuun. Poista kumitulppa varovasti (kuva 4).



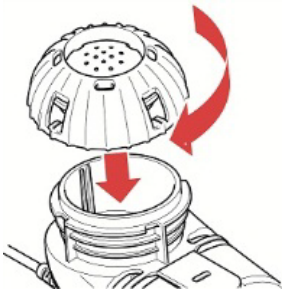
Kuva 4

7. Kaada ARIKAYCE liposomal -lääkepullon sisältö Lamira-sumuttimen käsikappaleen lääkeainesäiliöön (kuva 5).



Kuva 5

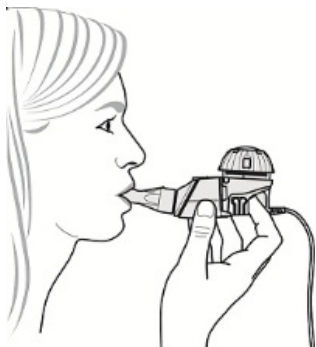
8. Sulje lääkeainesäiliö. (Kuva 6).



Kuva 6

9. Istu rennossa asennossa niska suorana. Tällöin inhalointi on helpompaa ja lääke pääsee helpommin keuhkoihisi.

10. Vie suukappale suuhun ja hengitä hitaasti syvään muutamia kertoja. Hengitä sen jälkeen normaalisti sisään ja ulos suukappaleen läpi, kunnes hoito on suoritettu., Hoito kestää yleensä noin 14 minuuttia, mutta voi kestää enintään 20 minuuttia. Pidä käsikappale vaakasuorassa koko hoidon ajan (kuva 7).



Kuva 7

**LIITE IV**  
**TIETEELLISET PÄATELMÄT JA PERUSTEET**  
**MYYNTELUPUOLISUUS EHTOJEN MUUTTAMISELLE**



## Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt amikasiinia (*vain keskitetyssä menettelyssä hyväksytty valmiste*) koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR) lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Kun otetaan huomioon kirjallisuudesta saadut tiedot suurentuneesta ototoksisuuden riskistä potilailla, joilla on tiettyjä mitokondriaalisen DNA:n mutaatioita (rRNA-geenissä), sekä mahdollinen vaikutusmekanismi, PRAC katsoo, että *amikasiinin* (*vain keskitetyssä menettelyssä hyväksytty valmiste*) ja aminoglykosideihin liittyvän suurentuneen ototoksisuuden riskin väliseen syy-yhteyteen on vähintäänkin kohtuullinen mahdollisuus potilailla, joilla on mitokondriomutaatioita. PRAC katsoi, että *amikasiinia* (*vain keskitetyssä menettelyssä hyväksytty valmiste*) sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

## Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

*Amikasiinia* (*vain keskitetyssä menettelyssä hyväksytty valmiste*) koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että *amikasiinia* (*vain keskitetyssä menettelyssä hyväksytty valmiste*) sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan ehtojen muuttamista.