

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ARIKAYCE liposomal 590 mg inhalacijska disperzija za nebulator

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje amikacinijev sulfat v liposomski formulaciji, ki ustreza 590 mg amikacina. Povprečni dostavljeni odmerek na vialo je približno 312 mg amikacina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

inhalacijska disperzija za nebulator

Bela, mlečna, vodena inhalacijska disperzija za nebulator.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo ARIKAYCE liposomal je indicirano za zdravljenje netuberkuloznih mikobakterijskih pljučnih okužb (non-tuberculous mycobacteria - NTM), ki jih povzroča kompleks *Mycobacterium avium* (MAC) pri odraslih brez cistične fibroze, pri katerih so možnosti zdravljenja omejene (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom ARIKAYCE liposomal morajo uvesti in voditi zdravniki, ki so izkušeni v zdravljenju netuberkulozne pljučne bolezni, ki jo povzroča kompleks *Mycobacterium avium*.

Zdravilo ARIKAYCE liposomal se mora uporabljati v kombinaciji z drugimi protibakterijskimi zdravili, ki delujejo proti okužbam pljuč s kompleksom *Mycobacterium avium*.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je ena viala (590 mg), ki se uporabi enkrat na dan prek peroralne inhalacije.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje z inhaliranim liposomskim amikacinom v okviru kombinirane protibakterijske sheme se mora nadaljevati še 12 mesecev po konverziji kulture izpljunka.

Zdravljenje z inhaliranim liposomskim amikacinom ne sme trajati več kot 6 mesecev, če konverzija kulture izpljunka (sputum culture conversion - SCC) do tedaj ni potrjena.

Najdaljši čas zdravljenja z inhaliranim liposomskim amikacinom ne sme biti daljši od 18 mesecev.

Izpuščeni odmerki

Če se dnevni odmerek amikacina izpusti, je treba naslednji odmerek uporabiti naslednji dan. Ne sme se uporabiti dvojni odmerek, da bi se nadomestil izpuščen odmerek.

Starejše osebe

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Okvara jeter

Inhaliranega liposomskega amikacina niso proučili pri bolnikih z okvaro jeter. Prilagajanje odmerka zaradi okvare jeter ni potrebno, saj se amikacin ne presnavlja v jetrih.

Okvara ledvic

Inhaliranega liposomskega amikacina niso proučili pri bolnikih z okvaro ledvic. Uporaba pri hudi okvari ledvic je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost inhaliranega liposomskega amikacina pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za inhaliranje

Inhalirani liposomski amikacin se mora uporabljati izključno s sistemom za nebulacijo Lamira (nebulatorska ročka, pršilni nastavek in krmilnik). Za navodila za uporabo glejte poglavje 6.6. Zdravilo se ne sme uporabljati preko nobene druge poti in z nobenim drugim sistemom za inhalacijo.

Zdravilo ARIKAYCE liposomal se uporablja izključno s sistemom za nebulacijo Lamira. Kot pri vseh drugih zdravljenjih z nebulacijo, je količina, ki se dostavi v pljuča, odvisna od dejavnikov, povezanih z bolnikom. Pri priporočenem testiranju *in vitro* z vzorcem dihanja pri odrasli osebi (dihalni volumen 500 ml, 15 vdihov na minuto ter razmerje med inspirirjem in ekspirirjem 1 : 1) je bil povprečni odmerek zdravila, dostavljen iz ustnika, približno 312 mg amikacina (približno 53 % vrednosti, navedene v označevanju), pri čemer je bila povprečna hitrost dostave zdravila 22,3 mg/min ob predpostavljenem času nebulacije 14 minut. Povprečni mediani masni aerodinamični premer (mass median aerodynamic diameter - MMAD) nebuliranih kapljic aerosola je približno 4,7 µm z D₁₀ 2,4 µm in D₉₀ 9,0 µm, določen z metodo Next Generation Impactor (NGI).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, katero koli aminoglikozidno protibakterijsko zdravilo ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Preobčutljivost na sojo.

Sočasno dajanje z drugim aminoglikozidom preko katere koli poti uporabe.

Huda okvara ledvic.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Anafilaksija in preobčutljivostne reakcije

Pri bolnikih, ki so jemali inhalirani liposomski amikacin, so poročali o resnih in potencialno smrtno nevarnih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaksijo.

Pred uvedbo zdravljenja z inhaliranim liposomskim amikacinom je treba narediti oceno predhodnih preobčutljivostnih reakcij na aminoglikozide. Če se pojavi anafilaksija ali preobčutljivostna reakcija, je treba ukiniti inhalirani liposomski amikacin in uvesti ustrezne podporne ukrepe.

Alergijski alveolitis

Pri uporabi inhaliranega liposomskega amikacina v kliničnih študijah so poročali o alergijskem alveolitisu in pnevmonitisu (glejte poglavje 4.8).

Če se pojavi alergijski alveolitis, je treba zdravljenje z inhaliranim liposomskim amikacinom ukiniti in bolnike na primeren način zdraviti.

Bronhospazem

V kliničnih študijah so pri uporabi inhaliranega liposomskega amikacina poročali o bronhospazmu. Pri bolnikih z reaktivnimi boleznimi dihalnih poti, astmo ali bronhospazmom v anamnezi je treba inhalirani liposomski amikacin aplicirati po uporabi bronhodilatatorja s kratkotrajnim delovanjem. Če kaže na bronhospazem zaradi inhalacije inhaliranega liposomskega amikacina, je bolnika mogoče predzdraviti z bronhodilatatorji (glejte poglavje 4.8).

Poslabšanje osnovne pljučne bolezni

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, zdravljenih z inhaliranim liposomskim amikacinom, v primerjavi z bolniki, ki niso dobivali inhaliranega liposomskega amikacina, pogosteje poročali o poslabšanju osnovne pljučne bolezni (kronični obstruktivni pljučni bolezni, infektivnem poslabšanju kronične obstruktivne pljučne bolezni, infektivnem poslabšanju bronhiektaze). Pri uvedbi inhaliranega liposomskega amikacina pri bolnikih s temi osnovnimi boleznimi je potrebna previdnost. Če se pojavijo znaki poslabšanja, je treba razmisliti o ukinitvi zdravljenja z inhaliranim liposomskim amikacinom.

Ototoksičnost

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, zdravljenih z inhaliranim liposomskim amikacinom, v primerjavi z bolniki, ki niso dobivali inhaliranega liposomskega amikacina, pogosteje poročali o ototoksičnosti (vključno z gluhostjo, omotico, presinkopo, tinitusom in vrtoglavico). Od neželenih učinkov, povezanih z ototoksičnostjo, so najpogosteje poročali o tinitusu.

Pri vseh bolnikih je treba redno spremljati delovanje avditornega in vestibularnega sistema, pri bolnikih z znano ali domnevno okvaro avditornega ali vestibularnega sistema pa se priporoča pogosto spremljanje.

Če se med zdravljenjem pojavi ototoksičnost, je treba razmisliti o ukinitvi inhaliranega liposomskega amikacina.

Pri bolnikih z mutacijami mitohondrijske DNA (še zlasti substitucijo A z G v nukleotidu 1555 v genu 12S rRNA) je tveganje za ototoksičnost večje, tudi če so koncentracije aminoglikozidov v serumu med zdravljenjem znotraj priporočenega razpona. Pri teh bolnikih je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja.

Pri bolnikih, ki imajo po materini strani anamnezo relevantnih mutacij ali gluhosti, povzročene z aminoglikozidi, je treba razmisliti o drugih načinih zdravljenja ali genetskih preiskavah pred zdravljenjem.

Nefrotoksičnost

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, zdravljenih z inhaliranim liposomskim amikacinom, poročali o nefrotoksičnosti. Med zdravljenjem je treba pri vseh bolnikih redno spremljati delovanje ledvic, pri bolnikih s predobstoječo okvaro ledvic pa se priporoča pogosto spremljanje.

Treba je razmisliti o ukinitvi inhaliranega liposomskega amikacina pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem razvijejo znaki nefrotoksičnosti.

Uporaba pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Živčno-mišična blokada

V kliničnih preskušanjih so pri inhaliranem liposomskem amikacinu poročali o živčno-mišičnih boleznih (o katerih so poročali kot o mišični oslabeledosti, periferni nevropatiji in motnjah ravnotežja). Aminoglikozidi lahko poslabšajo mišično oslabeledost zaradi podobnega učinka na motorične ploščice, kot ga ima kurare. Uporaba inhaliranega liposomskega amikacina pri bolnikih z miastenijo gravis se ne priporoča. Bolnike s kakršnimi koli znanimi ali domnevnimi živčno-mišičnimi boleznimi je treba natančno spremljati.

Sočasno dajanje z drugimi zdravili

Sočasno dajanje inhaliranega liposomskega amikacina z drugimi aminoglikozidi je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Sočasno dajanje s katerim koli drugim zdravilom, ki vpliva na delovanje sluha, vestibularno funkcijo ali na delovanje ledvic (vključno z diuretiki), se ne priporoča.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kliničnih študij medsebojnega delovanja inhaliranega liposomskega amikacina z drugimi zdravili niso izvedli.

Farmakodinamične interakcije

Uporaba inhaliranega liposomskega amikacina s katerim koli aminoglikozidom preko katere koli poti uporabe je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Sočasna in/ali zaporedna uporaba inhaliranega liposomskega amikacina z drugimi zdravili z nevrotoksičnim, nefrotoksičnim ali ototoksičnim potencialom, ki lahko povečajo toksičnost aminoglikozidov (npr. diuretične spojine, kot so etakrinska kislina, furosemid ali intravenski manitol), se ne priporoča (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi inhaliranega liposomskega amikacina pri nosečnicah ni. Pričakuje se, da je sistemska izpostavljenost amikacinu po inhalaciji inhaliranega liposomskega amikacina majhna v primerjavi s parenteralnim dajanjem amikacina.

Podatki o uporabi aminoglikozidov pri nosečnicah so omejeni. Aminoglikozidi lahko škodijo plodu. Aminoglikozidi prehajajo preko placente in obstajajo poročila o popolni nepovratni bilateralni prirojeni gluhosti pri otrocih mater, ki so med nosečnostjo dobile streptomycin. Čeprav pri drugih aminoglikozidih niso poročali o neželenih učinkih na plod ali novorojence mater, ko so se med nosečnostjo zdravile z drugimi aminoglikozidi, vseeno obstaja možnost škodljivih vplivov. Študij vpliva inhaliranega amikacina na sposobnost razmnoževanja pri živalih niso izvedli. V študijah vpliva

parenteralno apliciranega amikacina na sposobnost razmnoževanja pri miših, podganah in kuncih niso poročali o fetalnih malformacijah.

Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi inhaliranega liposomskega amikacina boljše izogibati.

Dojenje

Informacij o prisotnosti amikacina v materinem mleku ni. Vendar se pričakuje, da je sistemska izpostavljenost inhaliranemu liposomskemu amikacinu po inhalaciji majhna v primerjavi s parenteralnim dajanjem amikacina.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z inhaliranim liposomskim amikacinom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Študij plodnosti z inhaliranim liposomskim amikacinom niso izvedli.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Amikacin ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Uporaba inhaliranega liposomskega amikacina lahko povzroči omotico in druge motnje vestibularnega sistema (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba svetovati, naj ne vozijo in upravljajo strojev, ko uporabljajo inhalirani liposomski amikacin.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki na dihala, o katerih so najpogosteje poročali, so bili disfonija (42,6 %), kašelj (30,9 %), dispneja (14,4 %), hemoptiza (10,9 %), orofaringealna bolečina (9,2 %) in bronhospazem (2,2 %). Med drugimi neželenimi učinki, o katerih so pogosto poročali in niso bili povezani z dihali, so bili utrujenost (7,2 %), driska (6,4 %), infektivno poslabšanje bronhiektazij (6,2 %) in navzea (5,9 %).

Med najpogostejšimi resnimi neželenimi učinki so bili kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) (1,5 %), hemoptiza (1,2 %) in infektivno poslabšanje bronhiektazij (1,0 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki v preglednici 1 na podlagi kliničnih preskušanj in podatkov po začetku trženja zdravila so razvrščeni po organskih sistemih po MedDRA. V okviru vsakega organskega sistema so pogostnosti v nadaljevanju opredeljene po naslednjem načelu: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1 – Povzetek neželenih učinkov

Organski sistem	Neželeni učinki	Kategorija pogostnosti
Infekcijske in parazitske bolezni	infektivno poslabšanje bronhiektazij	pogosti
	laringitis	pogosti
	oralna kandidoza	pogosti

Organski sistem	Neželeni učinki	Kategorija pogostnosti
Bolezni imunskega sistema	anafilaktične reakcije	neznana pogostnost
	preobčutljivostne reakcije	neznana pogostnost
Psihiatrične motnje	anksioznost	občasni
Bolezni živčevja	glavobol	pogosti
	omotica	pogosti
	disgevizija	pogosti
	afonija	pogosti
	motnja ravnotežja	pogosti
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	pogosti
	gluhost	pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	disfonija	zelo pogosti
	dispneja	zelo pogosti
	kašelj	zelo pogosti
	hemoptiza	zelo pogosti
	orofaringealna bolečina	pogosti
	alergijski alveolitis	pogosti
	kronična obstruktivna pljučna bolezen	pogosti
	piskanje v pljučih	pogosti
	produktivni kašelj	pogosti
	zvečana količina izpljunka	pogosti
	bronhospazem	pogosti
	pnevmonitis	pogosti
	vnetje glasilk	pogosti
	draženje grla	pogosti
	Bolezni prebavil	driska
navzea		pogosti
bruhanje		pogosti
suha usta		pogosti
zmanjšan apetit		pogosti
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	pogosti
	srbenje	pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija	pogosti
	artralgija	pogosti
Bolezni sečil	okvara ledvic	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	pogosti
	pireksija neugodje v prsnem košu	pogosti pogosti
Preiskave	znižana telesna masa	pogosti

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih niso ugotovili neželenih učinkov, ki bi bili specifično povezani s prevelikim odmerjanjem inhaliranega liposomskega amikacina. Preveliko odmerjanje pri osebah s predobstoječo okvaro delovanja ledvic, gluhostjo, motnjo vestibularnega sistema ali okvaro živčno-mišičnega prenosa lahko povzroči poslabšanje že obstoječe bolezni.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba takoj prenehati z uporabo inhaliranega liposomskega amikacina. Če je indicirano zelo hitro odstranjevanje amikacina, da se preprečijo poškodbe organov, na primer pri bolnikih z okvaro ledvic, je mogoče s peritonealno dializo ali hemodializo pospešiti izločanje amikacina iz krvi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, drugi aminoglikozidi. Oznaka ATC: J01GB06

Mehanizem delovanja

Amikacin se veže na specifično receptorsko beljakovino na podenoti 30S bakterijskih ribosomov ter ovira iniciacijski kompleks med mRNA (prenašalno RNA) in podenoto 30S, kar zavira sintezo beljakovin.

Odpornost

Mehanizem odpornosti na amikacin pri mikobakterijah so povezali z mutacijami gena RSS rRNA 16S.

Klinične izkušnje

Učinkovitost inhaliranega liposomskega amikacina so ocenili v študiji INS-212, ki je bila randomizirana odprta študija pri odraslih bolnikih z netuberkuloznimi mikobakterijskimi pljučnimi okužbami, ki jih je povzročil kompleks MAC.

Bolniki, ki niso dosegli konverzije kulture izpljunka (SCC) med zdravljenjem s shemo/shemami z več zdravili (Multiple Drug Regimen - MDR) vsaj 6 mesecev pred vstopom v študijo, so bili randomizirani za prejemanje zdravila ARIKAYCE liposomal ob zdravljenju z MDR ali za nadaljevanje s samo MDR. Bolniki, ki so dosegli SCC, ki je bila opredeljena kot 3 zaporedne negativne kulture izpljunka MAC do 6. meseca zdravljenja, so nadaljevali z zdravljenjem do 12 mesecev po doseženi SCC. Bolnike, ki niso dosegli SCC do 6. meseca, so v 8. mesecu izključili iz študije.

Skupno 335 bolnikov je bilo randomiziranih za prejemanje zdravljenja (n = 223 za zdravilo ARIKAYCE liposomal + MDR in n = 112 za samo MDR) (varnostna populacija). Mediano trajanje predhodnega zdravljenja z MDR je bilo 2,6 leta pri skupini z zdravilom ARIKAYCE liposomal + MDR oziroma 2,4 leta pri skupini s samo MDR. Bolniki so bili stratificirani glede na kadilski status (trenutno kadilec ali ne) ter uporabo MDR ob presejanju (prejema zdravljenje

ali ne prejema zdravljenja vsaj 3 mesece pred presejanjem). Primarni opazovani dogodek je bila trajna SCC, opredeljena kot delež randomiziranih bolnikov, ki so dosegli SCC do 6. meseca zdravljenja in niso imeli nobene pozitivne kulture na trdnem gojišču ali ne več kot dve pozitivni kulturi na tekočem gojišču 3 mesece po prenehanju zdravljenja.

Do 6. meseca zdravljenja je SCC doseglo petinšestdeset bolnikov (29,0 %) v skupini z zdravilom ARIKAYCE liposomal + MDR in 10 bolnikov (8,9 %) v skupini s samo MDR ($p < 0,0001$). Od teh bolnikov jih je na podlagi primarne analize trajno SCC 3 mesece po prenehanju zdravljenja doseglo 16,1 % bolnikov [36/224] oziroma 0 % bolnikov [0/112]; vrednost $p < 0,0001$.

V *post hoc* analizi, kjer so izločili bolnike z negativnimi kulturami (na trdnem ali tekočem gojišču) ob izhodišču študije in kjer so vsako pozitivno kulturo (na trdnem ali tekočem gojišču) po zdravljenju šteli za pozitivno, je 30/224 bolnikov (13,4 %) v skupini z zdravilom ARIKAYCE liposomal + MDR in 0/112 bolnikov (0 %) v skupini s samo MDR doseglo trajno SCC 3 mesece po prenehanju zdravljenja, 12 mesecev po prenehanju zdravljenja pa sta bili ti stopnji 25/224 bolnikov (11 %) oziroma 0/112 bolnikov (0 %).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z inhaliranim liposomskim amikacinom za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju pljučne okužbe z NTM (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Koncentracije v izpljunku

Po inhalaciji 590 mg inhaliranega liposomskega amikacina enkrat na dan pri bolnikih z MAC so bile koncentracije v izpljunku 1-4 ure po inhalaciji 1. mesec 1.720, 3. mesec 884 in 6. mesec 1.300 $\mu\text{g/g}$. Opazili so veliko variabilnost koncentracij amikacina ($\text{CV \%} > 100 \%$). Koncentracije amikacina v izpljunku so 48-72 ur po inhalaciji upadle na približno 5 % koncentracij 1-4 ure po inhalaciji.

Koncentracije v serumu

Po inhalaciji 590 mg zdravila ARIKAYCE liposomal enkrat na dan pri bolnikih z MAC je bila v stanju dinamičnega ravnovesja mediana serumska AUC_{0-24} 16,7 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ (razpon: 4,31 do 55,6 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$; $n = 53$) in mediana serumska C_{max} 1,81 $\mu\text{g/ml}$ (razpon: 0,482 do 6,87 $\mu\text{g/ml}$; $n = 53$).

Porazdelitev

Amikacin se v $\leq 10 \%$ veže na beljakovine v serumu. Povprečna skupna navidezna prostornina porazdelitve je bila ocenjena na približno 5,0 l/kg.

Biotransformacija

Amikacin se ne presnavlja.

Izločanje

Amikacin se nespremenjen izloča v urin, primarno prek glomerulne filtracije. Povprečni navidezni končni razpolovni čas amikacina v serumu po inhalaciji zdravila ARIKAYCE liposomal je bil v razponu približno 3,29-14,0 ure.

Analiza populacijske farmakokinetike zdravila ARIKAYCE liposomal pri 53 osebah starosti 20-84 let s pljučno boleznijo NTM je pokazala, da je očistek amikacina 34 l/h. Edina klinična sopspremenljivka, za katero so ugotovili, da napoveduje očistek amikacina, je bila telesna masa.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogenost

V 2-letni študiji kancerogenosti pri inhalaciji inhaliranega liposomskega amikacina pri podganah z odmerki 5 mg/kg/dan, 15 mg/kg/dan in 45 mg/kg/dan so odkrili ploščatocelični karcinom pljuč pri 2 podganah od 120 podgan (0/60 samcev in 2/60 samic), ki so dobivale največji preskušani odmerek (45 mg/kg/dan). Ta odmerek zdravila ARIKAYCE liposomal je bil 6-krat večji od kliničnega odmerka po normalizaciji glede na maso pljuč. Ploščatoceličnega karcinoma pljuč niso opazili pri srednjem preskušnem odmerku 15 mg/kg/dan, ki je bil 2-krat večji od kliničnega odmerka po normalizaciji glede na maso pljuč. Možno je, da so bili ploščatocelični karcinomi rezultat velike obremenitve pljuč z delci inhaliranega liposomskega amikacina pri podganah. Pomen ugotovitev v zvezi s pljučnimi tumorji za ljudi, ki dobivajo inhalirani liposomski amikacin, ni znan. Pri psih, ki so do 9 mesecev prek inhalacije vsak dan dobivali inhalirani liposomski amikacin v odmerkih do 30 mg/kg/dan (približno 3-krat do 11-krat večjih od priporočenega odmerka pri človeku, glede na maso pljuč), niso odkrili preneoplastičnih ali neoplastičnih sprememb v pljučih.

Genotoksičnost

V bateriji študij genotoksičnosti *in vitro* ter *in vivo* z liposomskimi formulacijami amikacina (test mikrobne mutageneze *in vitro*, analiza limfomskih mutacij *in vitro* pri miših, študija kromosomskih aberacij *in vitro* ter študija mikronukleusov *in vivo* pri podganah) niso odkrili dokazov za mutagenost ali genotoksičnost.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja

Študij vpliva inhaliranega amikacina na sposobnost razmnoževanja pri živalih niso izvedli. V študijah vpliva na razmnoževanje (ne GLP) s parenteralno apliciranim amikacinom pri miših in podganah niso poročali o vplivu na plodnost ali toksičnosti za plod.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Holesterol
Dipalmitoil-fosfatidilholin (DPPC)
Natrijev klorid
Natrijev oksid (za uravnavanje pH)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C).

Ne zamrzujte.

Zdravilo ARIKAYCE liposomal se lahko shranjuje pri sobni temperaturi do 25 °C do 4 tedne.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsaka 10-ml viala iz prozornega borosilikatnega stekla tipa I je zatesnjena z zamaškom iz bromobutilne gume in aluminijastim tesnilom z zaporko »flip-tear off«.

Velikost pakiranja je 28 vial. V škatli so tudi nebulatorska ročka Lamira in 4 pršilni nastavki Lamira.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Če je viala zmrznila, jo zavrzite.

Ko zdravilo doseže sobno temperaturo, je treba vse neporabljeni zdravilo zavreči po 4 tednih.

Če je trenutni odmerek zdravila shranjen v hladilniku, je treba vialo z zdravilom ARIKAYCE liposomal odstraniti iz hladilnika in počakati, da doseže sobno temperaturo. Zdravilo ARIKAYCE liposomal pripravite tako, da vialo odločno stresate, dokler ni vsebina videti enakomerna in dobro premešana. Vialo z zdravilom ARIKAYCE liposomal odprete tako, da odvihate plastični pokrovček viale in nato povlečete navzdol, da zrahljate kovinski obroček. Previdno odstranite kovinski obroček in odstranite gumijasti zamašek. Vsebino vial z zdravilom ARIKAYCE liposomal zlijte v zbiralnik za zdravilo v nebulatorski ročki Lamira.

Zdravilo ARIKAYCE liposomal se uporablja prek peroralne inhalacije prek sistema za nebulacijo Lamira. Zdravilo ARIKAYCE liposomal se mora uporabljati izključno s sistemom za nebulacijo Lamira (nebulatorska ročka, pršilni nastavek in krmilnik). Zdravilo ARIKAYCE liposomal se ne sme uporabljati z nobeno drugo vrsto sistema za inhalacijo. V nebulatorsko ročko Lamira ne smete dati nobenega drugega zdravila.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/20/1469/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. oktober 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je pripravil opozorilno kartico za bolnika, ki bo priložena v zunanji škatli. Besedilo opozorilne kartice je del označevanja - glejte Prilogo III, A. OZNAČEVANJE.

Namen opozorilne kartice je obveščanje bolnikov, da je uporaba zdravila ARIKAYCE liposomal lahko povezana z razvojem alergijskega alveolitisa.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA ZA 28 VIAL, PAKIRANIH V 4 NOTRANJE ŠKATLE****1. IME ZDRAVILA**

ARIKAYCE liposomal 590 mg inhalacijska disperzija za nebulator
amikacin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje amikacinijev sulfat, ki ustreza 590 mg amikacina, v liposomski formulaciji.
Povprečni dostavljeni odmerek na vialo je približno 312 mg amikacina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: holesterol, dipalmitoil-fosfatidilholin (DPPC), natrijev klorid, natrijev oksid in voda
za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

inhalacijska disperzija za nebulator

28 vial

4 pršilni nastavki Lamira

1 nebulatorska ročka Lamira

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za inhaliranje

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Neodprte vialo se lahko shranjujejo pri sobni temperaturi do 25 °C do 4 tedne.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Insmed Netherlands B.V.

Stadsplateau 7

3521 AZ Utrecht

Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU1/20/1469/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Arikayce

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA - V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**NOTRANJA ŠKATLA S PLADNJEM ZA 7 VIAL IN 1 PRŠILNI NASTAVEK LAMIRA****1. IME ZDRAVILA**

ARIKAYCE liposomal 590 mg inhalacijska disperzija za nebulator
amikacin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje amikacinijev sulfat, ki ustreza 590 mg amikacina, v liposomski formulaciji.
Povprečni dostavljeni odmerek na vialo je približno 312 mg amikacina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: holesterol, dipalmitoil-fosfatidilholin (DPPC), natrijev klorid, natrijev oksid in voda
za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

inhalacijska disperzija za nebulator

7 vial

1 pršilni nastavek Lamira

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za inhaliranje

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Glejte številko serije in datum izteka roka uporabnosti zdravila na viali

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Neodprte vialo se lahko shranjujejo pri sobni temperaturi do 25 °C do 4 tedne.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Insmmed Netherlands B.V.

Stadsplateau 7

3521 AZ Utrecht

Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU1/20/1469/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Glejte številko serije in datum izteka roka uporabnosti zdravila na viali

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA - V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

ARIKAYCE liposomal 590 mg inhalacijska disperzija za nebulator
amikacin

2. POSTOPEK UPORABE

za inhaliranje

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

8,9 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAVEDENI NA OPOZORILNI KARTICI ZA BOLNIKA

1. DRUGI PODATKI

sprednja stran

OPOZORILNA KARTICA ZA BOLNIKA

Pomembne informacije o varnosti

**Zdravilo ARIKAYCE liposomal 590 mg
(amikacin)**

Insmed

zadnja stran

**Zdravilo ARIKAYCE liposomal (amikacin) lahko povzroči resne neželene učinke.
Ti se lahko pojavijo kadar koli med zdravljenjem.
Lahko se pojavi več neželenih učinkov hkrati.**

**Zdravilo ARIKAYCE liposomal je lahko povezano z razvojem alergijske pljučne bolezni
(alergijskim alveolitisom).**

**TAKOJ SE POSVETUJTE Z ZDRAVNIKOM, če se pri vas pojavijo kateri koli znaki ali
simptomi, kot so:**

- Zvišana telesna temperatura, kašelj, poslabšanje težav z dihanjem, izguba telesne mase;
- Vaša pljučna bolezen se poslabša in vpliva na vaše dihanje ali splošno zdravstveno stanje.

**Zdravnik vam bo morda predpisal druga zdravila, da prepreči resnejše zaplete ter ublaži vaše
simptome. Zdravnik se bo morda odločil za ukinitvev zdravljenja.**

Pomembno

- Ne poskušajte sami diagnosticirati ali zdraviti neželenih učinkov.
- **To kartico imejte vedno s seboj**, še zlasti na potovanjih, ob vsakem obisku nujne medicinske pomoči ali ob obisku zdravnika, ki ni vaš osebni zdravnik.
- Vsakemu zdravstvenemu delavcu, ki ga obiščete, obvezno povejte, da se zdravite z zdravilom ARIKAYCE liposomal, in mu pokažite to kartico.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni na tej kartici.

Začetek zdravljenja z zdravilom ARIKAYCE liposomal

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

ARIKAYCE liposomal 590 mg inhalacijska disperzija za nebulator amikacin

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo ARIKAYCE liposomal in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo ARIKAYCE liposomal
3. Kako uporabljati zdravilo ARIKAYCE liposomal
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ARIKAYCE liposomal
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Navodila za uporabo

1. Kaj je zdravilo ARIKAYCE liposomal in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo ARIKAYCE liposomal je **antibiotik**, ki vsebuje učinkovino amikacin. Amikacin spada v skupino antibiotikov, imenovanih aminoglikozidi, ki zaustavijo rast določenih bakterij, ki povzročajo okužbe.

Zdravilo ARIKAYCE liposomal se preko inhalacije uporablja za zdravljenje **okužbe pljuč**, ki jo povzroča kompleks *Mycobacterium avium*, in sicer pri odraslih brez cistične fibroze, pri katerih so možnosti zdravljenja omejene.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo ARIKAYCE liposomal

Ne uporabljajte zdravila Arikayce liposomal

- če ste alergični na **amikacin** ali druge **aminoglikozide**, sojo ali **katero koli sestavino** tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
- če jemljete kateri koli drug aminoglikozid (peroralni ali za injiciranje)
- če vaše ledvice zelo slabo delujejo

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila ARIKAYCE liposomal se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- uporabljate bronhodilatator (»zdravilo za lažanje dihanja«) zaradi težav z dihanjem, saj vam bo zdravnik naročil, da ga morate uporabiti, preden boste uporabili zdravilo ARIKAYCE liposomal;
- če imate **težave z ledvicami**; morda boste morali pred začetkom zdravljenja opraviti preiskavo delovanja ledvic;
- če imate **težave s sluhom, zvonjenje ali šumenje v ušesih** (tinitus) ali **težave z ravnotežjem**, vključno z občutkom vrtenja, zmanjšano koordinacijo mišic, omotico ali občutkom lahke glave. Če imate težave s sluhom, bo morda treba pri vas pred začetkom zdravljenja ali med njim narediti preskus sluha;
- če imate **druge pljučne bolezni**;

- če imate bolezen, ki povzroča oslabelost mišic in utrujenost, kot je na primer **miastenija gravis**,
- če imate vi osebno ali po materini strani mitohondrijsko bolezen z mutacijami (gensko bolezen) ali izgubo sluha zaradi antibiotikov, vam svetujemo, da o tem obvestite zdravnika ali farmacevta, preden vzamete aminoglikozid. Določene mitohondrijske mutacije lahko zvečajo vaše tveganje za izgubo sluha pri uporabi tega zdravila. Zdravnik bo morda priporočil genetske preiskave pred dajanjem zdravila ARIKAYCE liposomal.

Takoj se posvetujte z zdravnikom, če se pri vas med uporabo zdravila ARIKAYCE liposomal pojavi kar koli od naslednjega:

- izguba zavesti, izpuščaj na koži, zvišana telesna temperatura, poslabšanje obstoječih težav z dihanjem ali pojav novih težav z dihanjem;
- poslabšanje težav z ledvicami;
- težave z ušesi, na primer zvonjenje v ušesih ali izguba sluha.

Glejte poglavje 4.

Otroci in mladostniki

Zdravilo ARIKAYCE liposomal se ne sme dajati otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo ARIKAYCE liposomal

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Če jemljete druga zdravila, je potrebna posebna previdnost, saj lahko nekatera od njih medsebojno delujejo z zdravilom ARIKAYCE liposomal, na primer:

- diuretiki (»zdravila, ki povečujejo izločanje urina«), kot so etakrinska kislina, furosemid ali manitol;
- druga zdravila, ki lahko vplivajo na vaše ledvice, sluh ali ravnotežje ali zmanjšajo mišično moč.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se je treba uporabiti zdravila ARIKAYCE liposomal izogibati. Pred začetkom uporabe tega zdravila se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Obvestite zdravnika, če zanosite, ko uporabljate zdravilo ARIKAYCE liposomal. Zdravnik vam bo svetoval, ali je treba prekiniti uporabo zdravila ARIKAYCE liposomal.

Ni znano, ali se amikacin izloča v materino mleko. Če dojite, vam bo zdravnik svetoval, ali je treba prenehati z dojenjem ali prenehati z zdravljenjem s tem zdravilom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo ARIKAYCE liposomal lahko povzroči omotico in druge motnje vestibularnega sistema, kot so vrtoglavica in motnje ravnotežja. Svetujemo vam, da ne vozite in upravljate strojev, ko inhalirate zdravilo ARIKAYCE liposomal. Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

3. Kako uporabljati zdravilo ARIKAYCE liposomal

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Priporočeni odmerek je **ena viala** zdravila ARIKAYCE liposomal, ki ga enkrat na dan inhalirate skozi usta s pomočjo nebulatorja Lamira. Po 6 mesecih zdravljenja vam bo zdravnik svetoval, ali naj nadaljujete z zdravljenjem ali ne. Najdaljši čas zdravljenja je 18 mesecev.

Kako jemati zdravilo ARIKAYCE liposomal

Če uporabljate bronhodilatator (»zdravilo za lažsanje dihanja«), najprej uporabite tega, preden boste uporabili zdravilo ARIKAYCE liposomal.

Vsaka viala je namenjena **samo za enkratno uporabo**.

- Zdravilo ARIKAYCE liposomal morate **vedno uporabljati** z nebulatorsko ročko Lamira in pršilnim nastavkom, ki sta povezana s krmilno enoto Lamira. Glejte poglavje 7 za navodila, kako se zdravilo uporablja s sistemom za nebulacijo Lamira.
- Zdravila ARIKAYCE liposomal **ne smete** uporabljati z nobeno drugo ročko ali pršilnim nastavkom.
- V nebulatorsko ročko Lamira **ne smete** dati nobenega drugega zdravila.
- Tekočine v viali **ne smete** popiti.
- **Preberite navodila** na koncu tega navodila za uporabo.

Kako in kdaj je treba zamenjati nebulatorsko ročko Lamira?

Ena nebulatorska ročka se uporablja za en ciklus zdravljenja, ki traja 28 dni. Pršilni nastavek je treba zamenjati vsak teden. V vsaki škatli z zdravilom ARIKAYCE liposomal so priloženi 4 pršilni nastavki. Za nasvete glede čiščenja in shranjevanja glejte navodila proizvajalca.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila ARIKAYCE liposomal, kot bi smeli

Takoj obvestite zdravnika, če vas skrbi, da ste morda uporabili preveč tega zdravila.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo ARIKAYCE liposomal

Če ste pozabili vzeti svoje zdravilo, ga čim prej uporabite še isti dan, ko ste pozabili vzeti odmerek. Ne vzemite več kot en odmerek v istem dnevu, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo ARIKAYCE liposomal

Obvestite zdravnika, če ste se iz katerega koli razloga odločili, da boste prenehali uporabljati zdravilo ARIKAYCE liposomal.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj obvestite zdravnika:

- če se pri vas pojavi kakršna koli preobčutljivostna ali huda alergijska reakcija, ko jemljete zdravilo ARIKAYCE liposomal (npr. nizek krvni tlak, izguba zavesti, hud izpuščaj na koži ali hudo piskanje v pljučih in pomanjkanje sape). Pogostnost teh neželenih učinkov je neznana.
- če se vaše običajne težave s pljuči poslabšajo ali se pojavijo nove težave z dihanjem (npr. pomanjkanje sape ali piskanje v pljučih). To je lahko znak hudega vnetja v pljučih, ki ga je treba zdraviti, in lahko pomeni, da boste morali nehati jemati zdravilo ARIKAYCE liposomal. Pogostnost teh neželenih učinkov je pogosta do zelo pogosta.

Drugi neželeni učinki:

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če se pri vas pojavi kar koli od naslednjega:

Zelo pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri več kot 1 osebi od 10 oseb):

- Otežen govor
- Težave z dihanjem
- Kašelj
- Izkašljevanje krvi

Pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 osebi od 10 oseb):

- Okužba, ki povzroči poslabšanje vaše pljučne bolezni
- Zvečana količina sluzi, ki jo izkašljate iz pljuč
- Globok kašelj
- Piskanje v pljučih
- Draženje grla
- Boleče grlo
- Izguba glasu
- Glivična okužba v ustih
- Bolečina v ustih
- Spremembe pri zaznavanju okusa
- Vnetje pljuč
- Glavobol
- Omotica
- Občutek neravnotežja
- Driska
- Siljenje na bruhanje (navzea)
- Bruhanje
- Suha usta
- Zmanjšan apetit
- Srbenje kože
- Gluhost
- Zvonjenje v ušesih
- Težave z ledvicami, vključno s slabim delovanjem ledvic
- Bolečina v sklepih
- Bolečina v mišicah
- Izpuščaj
- Utrujenost
- Neugodje v prsnem košu
- Zvišana telesna temperatura
- Izguba telesne mase

Občasni neželeni učinek (lahko se pojavi pri največ 1 osebi od 100 oseb):

- Anksioznost

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila ARIKAYCE liposomal

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C). Ne zamrzujte; zavržite vsako vialo, ki je bila zamrznjena.

Če je odmerek, ki ga želite uporabiti, shranjen v hladilniku, odstranite vialo iz hladilnika in počakajte, da se pred uporabo ogreje na sobno temperaturo.

Zdravilo ARIKAYCE liposomal se lahko tudi shranjuje pri sobni temperaturi do 25 °C, vendar največ 4 tedne. Ko zdravilo enkrat doseže sobno temperaturo, je treba po 4 tednih zavreči vse morebitne ostanke zdravila.

To zdravilo je mlečno bela tekočina v prozorni viali. Ne uporabite, če opazite spremembo barve ali kakršne koli kepice, ki plavajo v viali.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo ARIKAYCE liposomal

- Učinkovina je amikacin. Ena viala vsebuje amikacinijev sulfat, ki ustreza 590 mg amikacina, v liposomski formulaciji. Povprečni dostavljeni odmerek na vialo je približno 312 mg amikacina.
- Druge sestavine zdravila so holesterol, dipalmitoil-fosfatidilholin (DPPC), natrijev klorid, natrijev oksid in voda za injekcije.

Izgled zdravila ARIKAYCE liposomal in vsebina pakiranja

Zdravilo ARIKAYCE liposomal je bela do umazano bela mlačna inhalacijska disperzija za nebulator v 10-ml stekleni viali, zatesnjeni z gumijastim zamaškom in kovinskim tesnilom z zaporko, ki se odviha in odtrga.

V škatli z zalogo zdravila za 28 dni je 28 vial, po ena viala za vsak dan. Ena škatla z zdravilom ARIKAYCE liposomal vsebuje 4 notranje škatle, od katerih vsaka vsebuje 7 vial in en pršilni nastavek. Pakiranje z zalogo zdravila za 28 dni vsebuje tudi 1 nebulatorsko ročko Lamira.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano {mesec/LLLL}.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

7. Navodila za uporabo

Zdravilo ARIKAYCE liposomal je namenjeno za peroralno inhalacijsko uporabo s sistemom za nebulacijo Lamira.

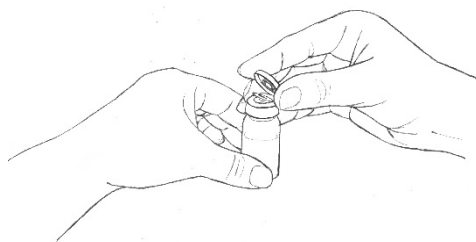
Preden začnete uporabljati sistem za nebulacijo Lamira, morate prebrati in razumeti podrobne informacije v celotnih navodilih za uporabo, ki so priložena sistemu za nebulacijo Lamira. Ta vsebujejo natančnejše informacije o tem, kako je treba sestaviti, pripraviti, uporabljati, čistiti in razkužiti sistem za nebulacijo Lamira.

Operite roke z milom in vodo ter jih dobro osušite.

Sestavite ročko in jo povežite s krmilnikom, kot je ilustirano v celotnih navodilih za uporabo.

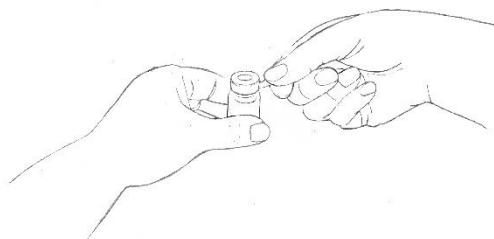
Priprava zdravila za uporabo:

1. Priporočamo, da vialo odstranite iz hladilnika vsaj 45 minut pred uporabo, da se bo segrela na sobno temperaturo. Z nebulatorsko ročko Lamira ne smete uporabljati nobenega drugega zdravila.
2. Vialo zdravila ARIKAYCE liposomal močno stresajte, dokler zdravilo ni videti povsem enotno in dobro premešano.
3. Privzdignite oranžno zaporko in jo odložite (slika 1).



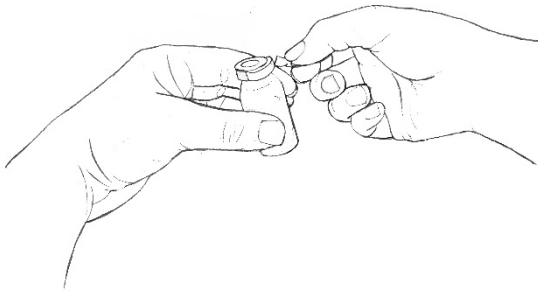
Slika 1

4. Zgrabite kovinski obroček na vrhu vialice in ga nežno povlecite navzdol, dokler se ena stran ne odtrga od vialice (slika 2).



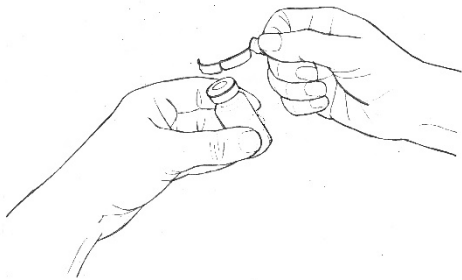
Slika 2

5. S krožnim potegom povlecite kovinski obroček z vrha vialice, tako da se popolnoma loči od vialice (slika 3).



Slika 3

6. Ko odtrgate kovinski obroček, ga odložite. Previdno odstranite gumijasti zamašek (slika 4).



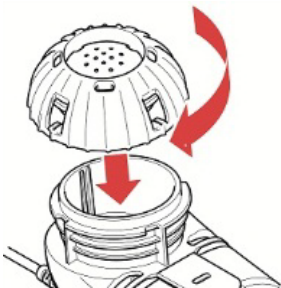
Slika 4

7. Vsebino vial z zdravilom ARIKAYCE liposomal zlijte v zbiralnik za zdravilo v nebulatorski ročki Lamira (slika 5).



Slika 5

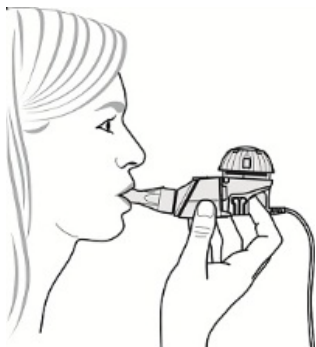
8. Zaprite zbiralnik za zdravilo (slika 6).



Slika 6

9. Usedite se v sproščen, pokončen položaj. Na ta način boste lažje inhalirali in tako pomagali zdravilu, da prodre v vaša pljuča.

10. Vstavite ustnik v usta ter počasi in globoko vdihujte skozenj. Nato normalno vdihujte in izdihujte skozi ustnik, dokler ni vaše zdravljenje zaključeno. Zdravljenje ponavadi traja približno 14 minut, lahko pa traja tudi do 20 minut. Ročko morate ves čas zdravljenja držati v vodoravnem položaju (slika 7).



Slika 7

PRILOGA IV

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO
POGOJEV DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za amikacin (samo zdravilo, ki je pridobilo dovoljenje za promet po centraliziranem postopku) je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Ob upoštevanju razpoložljivih podatkov iz literature o zvečanem tveganju za ototoksičnost pri bolnikih z določenimi mutacijami mitohondrijske rRNA in ob upoštevanju verjetnega mehanizma delovanja odbor PRAC meni, da je vzročna povezanost med *amikacinom* (samo zdravilo, ki je pridobilo dovoljenje za promet po centraliziranem postopku) in zvečanim tveganjem za ototoksičnost, povezano z aminoglikozidi, pri bolnikih z mitohondrijskimi mutacijami vsaj razumno možna. Odbor PRAC je sklenil, da je treba skladno s tem posodobiti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo *amikacin* (samo zdravilo, ki je pridobilo dovoljenje za promet po centraliziranem postopku).

Odbor CHMP se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za amikacin (samo zdravilo, ki je pridobilo dovoljenje za promet po centraliziranem postopku) odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravila, ki vsebuje amikacin (samo zdravilo, ki je pridobilo dovoljenje za promet po centraliziranem postopku), nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom.