

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

ARIKAYCE liposomal 590 mg disperzija za nebulizator

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži amikacinsulfat što odgovara 590 mg amikacina u obliku liposomskog pripravka. Srednja isporučena doza po bočici iznosi približno 312 mg amikacina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzija za nebulizator

Bijela, mlijeku nalik, vodenasta disperzija za nebulizator.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

ARIKAYCE liposomal indiciran je za liječenje netuberkuloznih mikobakterijskih (NTM) infekcija pluća uzrokovanih kompleksom *Mycobacterium avium* (MAC), u odraslih, u kojih su mogućnosti liječenja ograničene a nemaju cističnu fibrozu (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice za pravilnu primjenu antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje disperzijom ARIKAYCE liposomal treba započeti i voditi liječnik koji ima iskustva u liječenju netuberkuloznih plućnih bolesti uzrokovanih kompleksom *Mycobacterium avium*.

ARIKAYCE liposomal se mora primjenjivati s drugim antibakterijskim tvarima djelotvornima protiv infekcije pluća kompleksom *Mycobacterium avium*.

Doziranje

Preporučena doza je jedna bočica (590 mg) primijenjena jedanput dnevno, inhalacijom na usta.

Trajanje liječenja

Liječenje inhalacijskim liposomskim amikacinom, kao dijelom kombiniranog režima antibakterijskog liječenja, mora se nastaviti tijekom 12 mjeseci nakon što dođe do konverzije kulture sputuma.

S liječenjem inhalacijskim liposomskim amikacinom ne smije se nastaviti ako konverzija kulture sputuma ne bude potvrđena najkasnije za 6 mjeseci.

Maksimalno trajanje liječenja inhalacijskim liposomskim amikacinom ne smije biti dulje od 18 mjeseci.

Propuštene doze

Ako se dnevna doza amikacina propusti, sljedeću se dozu mora primijeniti idućeg dana. Ne smije se primijeniti dvostruka doza kako bi se nadoknadila propuštena doza.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu.

Oštećena funkcija jetre

Inhalacijski liposomski amikacin nije ispitan u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre. Nije potrebno prilagođavati dozu na temelju oštećene funkcije jetre jer se amikacin ne metabolizira u jetri.

Oštećena funkcija bubrega

Inhalacijski liposomski amikacin nije ispitan u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Primjena je kontraindicirana kod teško oštećene funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost inhalacijskog liposomskog amikacina u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

U dišne puteve

Inhalacijski liposomski amikacin smije se primjenjivati samo pomoću sustava nebulizatora Lamira (ručni dio atomizatora, glava za aerosol i regulator). Za upute za upotrebu vidjeti dio 6.6. Ne smije se primjenjivati niti jednim drugim putem primjene, (osim u dišne puteve), i niti jednim drugim tipom sustava za primjenu lijeka inhalacijom.

ARIKAYCE liposomal primjenjuje se pomoću sustava nebulizatora Lamira. Kao i kod svih drugih liječenja primjenom nebulizatora, količina lijeka isporučena u pluća ovisit će o parametrima pojedinog bolesnika. U *in vitro* testiranju s preporučenim obrascem disanja za odrasle (respiracijski volumen 500 ml, frekvencija disanja 15 udaha u minuti i omjerom udisaja i izdisaja 1:1), srednja isporučena doza iz usnika iznosila je otprilike 312 mg amikacina (otprilike 53 % količine navedene na označivanju lijeka), s prosječnom brzinom isporuke lijeka od 22,3 mg/min, pod pretpostavkom da vrijeme nebulizacije traje 14 minuta. Prosječni medijan mase aerodinamičkog dijametra (MMAD) kapljica nebuliziranog aerosola iznosi oko 4,7 µm s D₁₀ od 2,4 µm i D₉₀ od 9,0 µm kako je utvrđeno NGI metodom (engl. *next generation impactor method*).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, bilo koji aminoglikozidni antibakterijski lijek ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Preosjetljivost na soju.

Istodobna primjena bilo kojeg aminoglikozida bilo kojim putem primjene.

Teško oštećena funkcija bubrega.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Anafilaksija i reakcije preosjetljivosti

Teške i moguće po život opasne reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksiju, zabilježene su u bolesnika koji su uzimali inhalacijski liposomski amikacin.

Prije nego se započne s terapijom inhalacijskim liposomskim amikacinom, mora se procijeniti je li ranije bilo reakcija preosjetljivosti na aminoglikozide. Ako nastupi anafilaksija ili reakcija preosjetljivosti, mora se odmah prekinuti s primjenom inhalacijskog liposomskog amikacina i započeti s odgovarajućim mjerama potpunog liječenja.

Alergijski alveolitis

Alveolitis i pneumonitis zabilježeni su pri primjeni inhalacijskog liposomskog amikacina u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8).

Ako se pojavi alergijski alveolitis, liječenje inhalacijskim liposomskim amikacinom mora se prekinuti a bolesnike se mora zbrinuti na odgovarajući način.

Bronhospazam

Bronhospazam je zabilježen pri primjeni inhalacijskog liposomskog amikacina u kliničkim ispitivanjima. U bolesnika koji u anamnezi imaju reaktivne bolesti dišnih puteva, astmu ili bronhospazam, inhalacijski liposomski amikacin smije se primijeniti nakon primjene bronhodilatatora kratkog djelovanja. Pojave li se znakovi bronhospazma zbog inhalacije inhalacijskog liposomskog amikacina, bolesnika se smije prethodno tretirati bronhodilatatorima (vidjeti dio 4.8).

Pogoršanje postojeće plućne bolesti

U kliničkim ispitivanjima je zabilježena veća učestalost pogoršanja postojeće plućne bolesti (kronične opstruktivne bolesti pluća, infektivnog pogoršanja kronične opstruktivne plućne bolesti, infektivnog pogoršanja bronhektazija) u bolesnika liječenih inhalacijskim liposomskim amikacinom u usporedbi s bolesnicima koji nisu primali inhalacijski liposomski amikacin. Potreban je oprez kada se započinje s primjenom inhalacijskog liposomskog amikacina u bolesnika s tim patološkim stanjima. Ako se primijete znakovi pogoršanja potrebno je razmotriti prekid primjene inhalacijskog liposomskog amikacina.

Ototoksičnost

U kliničkim ispitivanjima zabilježena je veća učestalost ototoksičnosti (uključujući gluhoću, omaglicu, presinkopu, tinitus i vertigo) u bolesnika liječenih inhalacijskim liposomskim amikacinom u usporedbi s bolesnicima koji nisu primali inhalacijski liposomski amikacin. Tinitus je bila najčešće zabilježena nuspojava povezana s ototoksičnošću.

Savjetuje se periodičko nadziranje auditivne i vestibularne funkcije u svih bolesnika, a česti nadzor u bolesnika kod kojih postoji ili se sumnja na postojanje auditivne i vestibularne disfunkcije.

Ako se ototoksičnost pojavi tijekom liječenja, potrebno je razmotriti prekid primjene inhalacijskog liposomskog amikacina.

Postoji povišeni rizik od ototoksičnosti u bolesnika s mutacijama mitohondrijske DNA (osobito sa supstitucijom nukleotida 1555 A s G na genu 12S rRNA), čak i ako su tijekom liječenja razine aminoglikozida u serumu unutar preporučenog raspona. U tih se bolesnika moraju razmotriti zamjenske opcije liječenja.

U bolesnika koji u obiteljskoj anamnezi s majčine strane imaju slučaj relevantnih mutacija ili gluhoće inducirane aminoglikozidima, potrebno je razmotriti zamjenske terapije ili genetičko testiranje prije primjene lijeka.

Nefrotoksičnost

Nefrotoksičnost je zabilježena u kliničkim ispitivanjima u bolesnika liječenih inhalacijskim liposomskim amikacinom. Tijekom liječenja potrebno je periodički nadzirati bubrežnu funkciju u svih

bolesnika a česti nadzor se savjetuje u bolesnika s otprije postojećom poremećenom funkcijom bubrega.

U bolesnika kod kojih se za vrijeme liječenja pojave znakovi nefrotoksičnosti mora se razmotriti prestanak primjene inhalacijskog liposomskog amikacina.

Primjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Neuromuskularna blokada

U kliničkim ispitivanjima primjene inhalacijskog liposomskog amikacina zabilježeni su neuromuskularni poremećaji (prijavljeni kao mišićna slabost, periferna neuropatija i poremećaji održavanja ravnoteže). Aminoglikozidi mogu pogoršati mišićnu slabost zbog kurareu sličnog učinka na neuromuskularnu spojnicu. Primjena inhalacijskog liposomskog amikacina u bolesnika s miastenijom gravis ne preporučuje. Bolesnike s bilo kojim poznatim neuromuskularnim poremećajima mora se pažljivo nadzirati.

Istodobna primjena drugih lijekova

Istodobna primjena inhalacijskog liposomskog amikacina s drugim aminoglikozidima je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena lijekova koji utječu na funkciju sluha, vestibularnu funkciju ili funkciju bubrega (uključujući diuretike) se ne preporučuje.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s inhalacijskim liposomskim amikacinom.

Farmakodinamičke interakcije

Primjena inhalacijskog liposomskog amikacina s drugim aminoglikozidima primjenjivanim bilo kojim drugim putem primjene je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Paralelna i/ili konsekutivna primjena inhalacijskog liposomskog amikacina s drugim lijekovima koji imaju neurotoksični, nefrotoksični ili ototoksični potencijal se ne preporučuje jer to može pojačati toksičnost aminoglikozida (npr. diuretika poput etakrinske kiseline, furosemida ili intravenski primijenjenog manitola) (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni inhalacijskog liposomskog amikacina u trudnica. Očekuje se da će nakon inhalacije inhalacijskog liposomskog amikacina sistemska izloženost amikacinu biti niska u usporedbi s parenteralnom primjenom amikacina.

Podaci o primjeni aminoglikozida u trudnica su ograničeni. Aminoglikozidi mogu naškoditi plodu. Aminoglikozidi prolaze kroz placentu i zabilježeni su slučajevi potpune ireverzibilne bilateralne kongenitalne gluhoće u djece čije su majke primale streptomycin tijekom trudnoće. Iako štetni učinci na fetus ili novorođenče nisu zabilježeni u trudnica liječenih drugim aminoglikozidima, potencijalni štetni učinak je moguć. Nisu provedena ispitivanja reproduktivne toksičnosti inhalacijskog amikacina na životinjama. U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti parenteralne primjene amikacina na miševima, štakorima i kunićima, nisu zabilježene fetalne malformacije.

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu inhalacijskog liposomskog amikacina tijekom trudnoće.

Dojenje

Nema podataka o prisutnosti amikacina u majčinom mlijeku. Ipak, očekuje se da će nakon inhalacije sistemska izloženost liposomskom amikacinu biti niska u usporedbi s parenteralnom primjenom amikacina.

Potrebno je odlučiti treba li prekinuti dojenje ili prekinuti/suzdržati se od terapije inhalacijskim liposomskim amikacinom, uzimajući u obzir korist od dojenja za dijete i korist od terapije za dojilju.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja plodnosti s inhalacijskim liposomskim amikacinom.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Amikacin malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Primjena inhalacijskog liposomskog amikacina može uzrokovati omaglicu i druge vestibularne smetnje (vidjeti dio 4.8). Bolesnicima se mora savjetovati da ne upravljaju vozilima ili rade sa strojevima dok primaju inhalacijski liposomski amikacin.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene respiratorne nuspojave bile su disfonija (42,6 %), kašalj (30,9 %), dispneja (14,4 %), hemoptiza (10,9 %), bol u orofarinksu (9,2 %), i bronhospazam (2,2 %). Druge često zabilježene nerespiratorne nuspojave uključivale su umor (7,2 %), proljev (6,4 %), infektivno pogoršanje bronhektazije (6,2 %) i mučninu (5,9 %).

Najčešće ozbiljne nuspojave uključivale su kroničnu opstruktivnu bolest pluća (KOBP) (1,5 %), hemoptizu (1,2 %) i infektivno pogoršanje bronhektazije (1,0 %).

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 1 prikazan je popis nuspojava prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava na temelju podataka dobivenih u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet. Unutar svakog organskog sustava učestalost je definirana kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato: (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1 – Sažetak prikaza nuspojava

Klasifikacija organskog sustava	Nuspojave	Kategorija učestalosti
Infekcije i infestacije	Infektivno pogoršanje bronhektazije	Često
	Laringitis	Često
	Kandidijaza usne šupljine	Često
Poremećaji imunološkog sustava	Anafilaktičke reakcije	Nepoznato
	Reakcije preosjetljivosti	Nepoznato
Psijijatrijski poremećaji	Anksioznost	Manje često
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Često
	Omaglica	Često
	Disgeuzija	Često

Klasifikacija organskog sustava	Nuspojave	Kategorija učestalosti
	Afonija	Često
	Poremećaj ravnoteže	Često
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus	Često
	Gluhoća	Često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Disfonija	Vrlo često
	Dispneja	Vrlo često
	Kašalj	Vrlo često
	Hemoptiza	Vrlo često
	Bol u orofarinksu	Često
	Alergijski alveolitis	Često
	Kronična opstruktivna bolest pluća	Često
	Piskanje u plućima	Često
	Produktivni kašalj	Često
	Pojačani sputum	Često
	Bronhospazam	Često
	Pneumonitis	Često
	Upala glasnica	Često
	Iritacija grla	Često
Poremećaji probavnog sustava	Dijareja	Često
	Mučnina	Često
	Povraćanje	Često
	Suha usta	Često
	Smanjenje apetita	Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip	Često
	Svrbež	Često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Mialgija	Često
	Artralgija	Često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Oštećena funkcija bubrega	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor	Često
	Pireksija	Često
	Neugodan osjećaj u prsištu	Često
Pretrage	Smanjenje tjelesne težine	Često

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima nisu utvrđene nuspojave specifično povezane s predoziranje inhalacijskog liposomskog amikacina. Predoziranje u ispitanika s postojećom oštećenom funkcijom bubrega, gluhoćom, vestibularnim smetnjama ili s poremećajem neuromuskularnih prijenosa signala može biti uzrok pogoršanja postojećih poremećaja.

U slučaju predoziranja, primjenu inhalacijskog liposomskog amikacina mora se odmah prekinuti. Moraju se pratiti koncentracije amikacina u serumu. Ako je indicirano brzo odstranjivanje amikacina radi očuvanja oštećenja ciljnog organa, na primjer u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, peritonejska dijaliza ili hemodijaliza ubrzat će izlučivanje amikacina iz krvi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antibakterijski lijekovi za sistemsku primjenu, drugi aminoglikozidi.
ATK oznaka: J01GB06

Mehanizam djelovanja

Amikacin se veže na specifični protein receptora podjedinice 30S bakterijskog ribosoma i ometa započinjanje stvaranja kompleksa između mRNA (*messenger RNA*) i podjedinice 30S što ima za posljedicu inhibiciju sinteze proteina.

Otpornost

Mehanizam stvaranja otpornosti mikobakterija na amikacin povezan je s mutacijama gena *rrs* na 16S rRNA.

Kliničko iskustvo

Djelotvornost inhalacijskog liposomskog amikacina procjenjivana je u ispitivanju INS-212, randomiziranom, otvorenom kliničkom ispitivanju provedenom na odraslim bolesnicima s netuberkuloznim mikobakterijskim infekcijama pluća izazvanim MAC-om.

Bolesnici kod kojih prije uključivanja u ispitivanje, dok su bili liječeni režimom multiple terapije (RMT), primjene više različitih lijekova najmanje 6 mjeseci, nije postignuta konverzija kulture sputuma, randomizirani su u skupinu kojoj je uz RMT u terapiju dodana disperzija ARIKAYCE ili u skupinu koja je nastavila primati samo dosadašnji RMT. Bolesnicima koji su postigli konverziju kulture sputuma smatrani su oni koji su nakon 6 mjeseci liječenja imali 3 uzastopne negativne kulture sputuma na MAC tijekom 12 mjeseci nakon postignute konverzije kulture sputuma. Oni kod kojih nije utvrđena konverzija kulture sputuma nakon 6 mjeseci isključeni su iz ispitivanja, u 8. mjesecu provođenja ispitivanja.

Randomizirano je ukupno 335 bolesnika i primalo terapiju (ARIKAYCE liposomal + RMT $n = 223$; samo RMT $n = 112$) (sigurnosna populacija). Medijan trajanja ranijeg liječenja RMT iznosio je 2,6 godina i 2,4 godine u skupini koja je primala ARIKAYCE liposomal + RMT odnosno skupini koja je primala samo RMT. Bolesnici su stratificirani prema statusu pušača (trenutačno aktivni pušači ili ne) i statusu primjene RMT u trenutku probira (na terapiji ili bez terapije najmanje 3 mjeseca prije probira). Primarna mjera ishoda bila je trajnost konverzije kulture sputuma definirana kao udio randomiziranih bolesnika koji su postigli konverziju kulture sputuma u 6 mjeseci primjene terapije i nisu imali pozitivnu kulturu na krutom mediju, odnosno ne više od dvije pozitivne kulture na tekućem mediju 3 mjeseca nakon prekida terapije.

65 (29,0 %) i 10 (8,9 %) bolesnika postiglo je konverziju kulture sputuma do 6 mjeseci primjene terapije u skupini ARIKAYCE liposomal + RMT odnosno skupini RMT ($p < 0,0001$). U ovih

bolesnika, na temelju primarne analize trajne konverzije kulture sputuma 3 mjeseca nakon prekida terapije postignuta je u 16,1 % [36/224] naspram 0% [0/112]; p-vrijednost <0,0001.

U *post-hoc* analizi koja je eliminirala bolesnike s negativnim kulturama (na krutom ili tekućem mediju) na početku ispitivanja i koja je svaku pozitivnu kulturu (na krutom ili tekućem mediju) nakon terapije računala kao pozitivne, 30/224 (13,4 %) u skupini ARIKAYCE liposomal i skupini RMT, te 0/112 (0 %) u skupini RMT postiglo je trajnu konverziju kulture sputuma 3 mjeseca nakon završetka liječenja. Istovrsni omjer 12 mjeseci nakon završetka liječenja bio je 25/224 (11 %) naspram 0/112 (0 %).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja inhalacijskog liposomskog amikacina u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije s NTM infekcijom pluća (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Koncentracije u sputumu

Nakon inhalacije 590 mg inhalacijskog liposomskog amikacina jedanput dnevno u bolesnika s MAC-om, koncentracije u sputumu 1 do 4 sata nakon inhalacije bile su 1720, 884, i 1300 µg/g nakon 1, 3, odnosno 6 mjeseci. Primijećena je velika varijabilnost u koncentracijama amikacina (CV% > 100 %). 48 do 72 sata nakon inhalacije, koncentracija amikacina u sputumu pala bi na otprilike 5 % vrijednosti koncentracije zabilježene 1 do 4 sata nakon inhalacije.

Koncentracije u serumu

Nakon dnevne inhalacije 590 mg disperzije ARIKAYCE u bolesnika s MAC-om, u stanju dinamičke ravnoteže, medijan serumske vrijednosti AUC₀₋₂₄ iznosio je 16,7 µg*h/ml (raspon: 4,31 do 55,6 µg*h/ml; n = 53), a medijan serumske vrijednosti C_{max} iznosio je 1,81 µg/ml (raspon: 0,482 do 6,87 µg/ml; n = 53).

Distribucija

Amikacin se ≤ 10 % veže na serumske proteine. Procjenjuje se da srednja vrijednost ukupnog prividnog volumena distribucije iznosi otprilike 5,0 l/kg.

Biotransformacija

Amikacin se ne metabolizira.

Eliminacija

Amikacin se izlučuje nepromijenjen mokraćom, prvenstveno glomerularnom filtracijom. Medijan terminalnog poluvremena eliminacije (t_{1/2}) amikacina u serumu nakon inhalacije disperzije ARIKAYCE liposomal kretao se od otprilike 3,29 do 14,0 sati.

Analiza populacijske farmakokinetike za ARIKAYCE liposomal provedena na 53 ispitanika s netuberkuloznom mikobakterijskom bolesti pluća u dobi od 20 do 84 godine ukazuje da klirens amikacina iznosi 34 l/h. Jedina statistička kovarijanca identificirana kao prediktivna za klirens kreatinina bila je tjelesna težina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Karcinogenost

U dvogodišnjem ispitivanju karcinogenosti inhalacijskog liposomskog amikacina na štakorima pri dozama od 5, 15 i 45 mg/kg/dan, primijećena je pojava planocelularnog karcinoma pluća u 2 od 120 štakora (0/60 mužjaka i 2/60 ženki) kod primjene najviše ispitivane doze (45 mg/kg/dan). Ova doza ARIKAYCE disperzije, bila je 6 puta veća od kliničke doze kada se normalizira prema težini pluća. Planocelularni karcinom nije primijećen kod primjene srednje doze od 15 mg/kg/dan, što je 2 puta više od kliničke doze kada se normalizira prema težini pluća. Planocelularni karcinom može biti posljedica velikog opterećenja pluća uslijed čestica iz inhalacijskog liposomskog amikacina u štakora. Relevantnost ovog nalaza tumora pluća za ljude koji primaju inhalacijski liposomski amikacin je nepoznata. U pasa kojima je dnevno inhalacijom primjenjivan liposomski amikacin tijekom 9 mjeseci u dozama do 30 mg/kg/dan, nisu primijećene preneoplastične ili neoplastične promjene na plućima (doze otprilike 3 do 11 puta veće od preporučenih doza za ljude određene na temelju težine pluća).

Genotoksičnost

Nisu primijećeni dokazi koji govore u prilog mutagenosti ili genotoksičnosti u nizu *in vitro* i *in vivo* ispitivanja genotoksičnosti liposomskih pripravaka amikacina (*in vitro* mikrobní test mutagenosti, *in vitro* test mutacije limfoma miša, *in vitro* ispitivanje kromosomske aberacije i *in vivo* ispitivanje mikronukleusa u štakora).

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Nisu provedena ispitivanja reproduktivne toksičnosti inhaliranog amikacina na životinjama. U ne-GLP (engl. *non-good laboratory practice*, non-GLP) ispitivanjima reproduktivne toksičnosti na miševima i štakorima s parenteralno primjenjivanim amikacinom, nisu zabilježeni učinci na plodnost ili fetalna toksičnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Kolesterol
Dipalmitoilfosfatidilkolin (DPPC)
Natrijev klorid
Natrijev hidroksid (za prilagođavanje pH)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti, ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzavati.

ARIKAYCE se smije čuvati na sobnoj temperaturi nižoj od 25 °C do najviše 4 tjedna.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od 10 ml tipa I od borosilikatnog stakla s čepom od brombutilne gume i aluminijskim zatvaračem s *flip-tear-off* kapicom.

Pakiranje s 28 bočica. Kutija također sadrži ručni dio nebulizatora Lamira i 4 glave za aerosol.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ako je bočica bila zamrznuta, bacite je.

Kada bočica jednom bude zagrijana na sobnu temperaturu, sav neiskorišteni lijek mora se baciti nakon 4 tjedna.

Ako se trenutna doza čuva u hladnjaku, bočicu s disperzijom ARIKAYCE liposomal mora se izvaditi iz hladnjaka i ostaviti da dosegne sobnu temperaturu. Disperziju ARIKAYCE liposomal pripremite tako da snažno protresete bočicu dok njen sadržaj ne postane ujednačen i dobro promiješan. Bočicu disperzije ARIKAYCE liposomal otvorite tako da skinete plastični poklopac i zatim povučete metalni dio prema dolje, kako bi se olabavio metalni prsten. Pažljivo uklonite metalni prsten i skinite gumeni čep. Sadržaj bočice disperzije ARIKAYCE liposomal pretočite u spremnik za lijek na ručnom dijelu nebulizatora Lamira.

Disperzija ARIKAYCE liposomal primjenjuje se inhalacijom kroz usta nebulizacijom pomoću sustava nebulizatora Lamira. Disperzija ARIKAYCE liposomal smije se primjenjivati samo pomoću sustava nebulizatora Lamira (ručni dio nebulizatora, glava za aerosol i regulator). Disperzija ARIKAYCE ne smije se primjenjivati pomoću drugih tipova sustava za primjenu lijekova inhalacijom. Nemojte stavljati druge lijekove u ručni dio nebulizatora Lamira.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1469/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. listopada 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Nositelj odobrenja osmislio je karticu s upozorenjem za bolesnika koja će biti uključena u vanjsku kutiju. Tekst kartice s upozorenjem sastavni je dio označivanja – vidjeti Prilog III.,

A. OZNAČIVANJE.

Cilj kartice s upozorenjem je obavijestiti bolesnika da primjena disperzije ARIKAYCE liposomal može biti udružena s pojavom alergičnog alveolitisa.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA ZA 28 BOČICA SADRŽANIH U 4 UNUTRAŠNJE KUTIJE****1. NAZIV LIJEKA**

ARIKAYCE liposomal 590 mg disperzija za nebulizator
amikacin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži amikacinsulfat što odgovara 590 mg amikacina u obliku liposomskog pripravka.
Srednja isporučena doza po bočici iznosi otprilike 312 mg amikacina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: kolesterol, dipalmitoilfosfatidilkolin (DPPC), natrijev klorid, natrijev hidroksid i voda
za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za nebulizator

28 bočica
4 glave za aerosol Lamira
1 ručni dio nebulizatora Lamira

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za inhaliranje.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Neotvorene bočice mogu se čuvati na sobnoj temperaturi nižoj od 25 °C do najviše 4 tjedna.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1469/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Arikayce

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTRAŠNJA KUTIJA S PLITICOM ZA 7 BOČICA I 1 GLAVU ZA AEROSOL LAMIRA

1. NAZIV LIJEKA

ARIKAYCE liposomal 590 mg disperzija za nebulizator
amikacin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži amikacinsulfat što odgovara 590 mg amikacina u obliku liposomskog pripravka.
Srednja isporučena doza po bočici iznosi otprilike 312 mg amikacina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: kolesterol, dipalmitoilfosfatidilkolin (DPPC), natrijev klorid, natrijev hidroksid i voda
za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za nebulizator

7 bočica

1 glava za aerosol Lamira

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za inhaliranje

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Vidjeti bočicu za broj serije i datum isteka roka valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Neotvorene bočice mogu se čuvati na sobnoj temperaturi nižoj od 25 °C do najviše 4 tjedna.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/20/1469/001

13. BROJ SERIJE

Vidjeti bočicu za broj serije i datum isteka roka valjanosti

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ARIKAYCE liposomal 590 mg disperzija za nebulizator
amikacin

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Za inhaliranje

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

8,9 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA KARTICI S UPOZORENJEM ZA BOLESNIKA

1. DRUGO

Prednja strana

KARTICA S UPOZORENJEM ZA BOLESNIKA

Važne sigurnosne informacije

**ARIKAYCE liposomal 590 mg
(amikacin)**

Insmmed

Stražnja strana

ARIKAYCE liposomal (amikacin) može uzrokovati ozbiljne nuspojave.

One mogu nastupiti u bilo koje vrijeme tijekom liječenja.

U isto vrijeme možete iskusiti više od jedne nuspojave.

ARIKAYCE liposomal može biti povezan s razvojem alergijske reakcije pluća (alergijskim alveolitisom).

ODMAH SE OBRATITE SVOM LIJEČNIKU ako se kod Vas pojave znakovi i simptomi poput:

- **vrućice, kašlja, pogoršanja osjećaja nedostatka zraka, gubitka tjelesne težine**
- **stanje Vaših pluća se pogorša, što utječe na Vaše disanje i općenito na zdravlje**

Liječnik Vam može propisati drugi lijek radi sprječavanja teških komplikacija i ublažavanja simptoma. Liječnik može odlučiti i prekinuti liječenje.

Važno

- **Ne pokušavajte sami postaviti dijagnozu ili liječiti nuspojave.**
- **Držite ovu karticu uvijek uz sebe, osobito kada putujete, svaki puta kada morate otići na hitni prijem u bolnicu ili kad odlazite na pregled drugom liječniku.**
- **Pazite da sve zdravstvene radnike koji o vama skrbe upozorite da se liječite disperzijom ARIKAYCE liposomal i pokažite im ovu karticu.**
- **Pojavi li se kod Vas bilo kakva nuspojava, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri. To se odnosi i na sve nuspojave koje nisu navedene na ovoj kartici.**

ARIKAYCE liposomal početak primjene

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

ARIKAYCE liposomal 590 mg disperzija za nebulizator amikacin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je ARIKAYCE liposomal i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ARIKAYCE liposomal
3. Kako primjenjivati ARIKAYCE liposomal
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati ARIKAYCE liposomal
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za primjenu

1. Što je ARIKAYCE liposomal i za što se koristi

ARIKAYCE liposomal je **antibiotik** koji sadrži djelatnu tvar amikacin. Amikacin pripada skupini antibiotika koji se nazivaju aminoglikozidi a koji zaustavljaju rast određenih bakterija koje uzrokuju infekcije.

ARIKAYCE liposomal se primjenjuje udisanjem radi liječenja **infekcije pluća** uzrokovane kompleksom *Mycobacterium avium* u odraslih s ograničenim mogućnostima liječenja a koji nemaju cističnu fibrozu.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati ARIKAYCE liposomal

Nemojte primjenjivati ARIKAYCE liposomal

- ako ste alergični na **amikacin** ili druge **aminoglikozide, soju ili neki drugi sastojak** ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako uzimate druge aminoglikozide (na usta ili u obliku injekcije)
- imate jako oslabljenu funkciju bubrega

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite ARIKAYCE liposomal ako:

- koristite bronhodilatator ("lijek koji olakšava disanje") zbog problema s disanjem jer ćete ga morati primijeniti prije nego primijenite ARIKAYCE liposomal;
- imate **poteškoća s bubrezima**; možda ćete morati učiniti pretrage rada bubrega prije početka liječenja;
- imate **poteškoća sa sluhom, zvonjavu ili zujanje u ušima** (tinitus) ili **probleme s održavanjem ravnoteže** uključujući osjećaj vrtnje, nedostatak koordiniranih mišićnih pokreta, omaglicu ili ošamućenost. Ako imate probleme sa sluhom, možda ćete prije nego započnete ili tijekom liječenja morati učiniti provjeru sluha;
- bolujete od **drugih plućnih bolesti**;
- bolujete od bolesti koja uzrokuje mišićnu slabost i umor, poput **miastenije gravis**;

- Vi imate, ili u obiteljskoj anamnezi s majčine strane imate mitohondrijsku mutacijsku bolest (genski uvjetovanu) ili gubitak sluha zbog primjene antibiotika, savjetuje Vam se da o tome obavijestite svog liječnika ili ljekarnika prije nego što počnete uzimati aminoglikozid; određene mitohondrijske mutacije mogu povećati rizik gubitka sluha s primjenom ovog lijeka. Liječnik može preporučiti obaviti genetičke pretrage prije primjene lijeka ARIKAYCE liposomal.

Odmah se obratite svom liječniku ako, dok primjenjujete ARIKAYCE liposomal, iskusite nešto od navedenog:

- gubitak svijesti, kožni osip, vrućicu, pogoršano ili novi problem s disanjem;
- pogoršanje problema s bubrezima;
- probleme s ušima, poput zvonjave u ušima ili gubitak sluha.

Pogledajte dio 4.

Djeca i adolescenti

ARIKAYCE liposomal se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i ARIKAYCE liposomal

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Potreban je poseban oprez ako uzimate druge lijekove jer neki mogu međusobno reagirati s ARIKAYCE liposomal, npr.:

- diuretici ("tablete za mokrenje") poput etakrinske kiseline, furosemida ili manitola;
- drugi lijekovi koji mogu djelovati na Vaše bubrege, sluh, sposobnost održavanja ravnoteže ili smanjuju mišićnu snagu.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, primjenu disperzije ARIKAYCE liposomal morate izbjegavati. Upitajte svog liječnika ili ljekarnika prije nego primijenite ovaj lijek.

Ako zatrudnite dok primate ARIKAYCE liposomal, obavijestite o tome svog liječnika. On će Vas savjetovati da li da prekinete uzimati ARIKAYCE liposomal.

Nije poznato prelazi li amikacin u majčino mlijeko. Ako dojite, liječnik će Vas savjetovati da li da prestanete s dojenjem ili da prekinete uzimati ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

ARIKAYCE liposomal može uzrokovati omaglicu i druge vestibularne smetnje, poput vrtoglavice i poremećaje ravnoteže. Ne preporučuje se da upravljate vozilima ili radite sa strojevima dok primjenjujete inhalacije disperzije ARIKAYCE liposomal. Ako imate pitanja, molimo obratite se liječniku.

3. Kako primjenjivati ARIKAYCE liposomal

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je **jedna bočica** disperzije ARIKAYCE liposomal inhalirana kroz usta jedanput dnevno pomoću Nebulizatora Lamira. Nakon 6 mjeseci liječnik će Vam savjetovati da li da nastavite ili prekinete s liječenjem. Maksimalno trajanje liječenja iznosi 18 mjeseci.

Primjena disperzije ARIKAYCE liposomal

Ako koristite bronhodilatator („liječnik za olakšavanje disanja“) najprije uzmite njega, prije nego primijenite ARIKAYCE liposomal.

Jedna bočica je **samo za jednokratnu uporabu**.

- ARIKAYCE liposomal **primjenjujte samo** s ručnim dijelom nebulizatora Lamira i glavom za aerosol priključenima na regulator Lamira. Pogledajte u dijelu 7 kako primijeniti lijek pomoću sustava nebulizatora Lamira.
- **Nemojte primjenjivati** disperziju ARIKAYCE liposomal s drugim tipovima ručnih dijelova nebulizatora ili glava za aerosol.
- **Nemojte stavljati** druge lijekove u ručni dio nebulizatora Lamira.
- Tekućinu u bočici **nemojte piti**.
- **Pročitajte upute za uporabu** na kraju ove upute.

Kako i gdje ćete zamijeniti ručni dio nebulizatora Lamira?

Ručni dio nebulizatora Lamira trebalo bi koristiti samo tijekom jednog ciklusa liječenja od 28 dana. Glavu za aerosol potrebno je zamijeniti svakog tjedna. U svakoj kutiji disperzije ARIKAYCE liposomal nalaze se 4 glave za aerosol. Pročitajte upute proizvođača kako čistiti i čuvati uređaj.

Ako primijenite više disperzije ARIKAYCE liposomal nego što ste trebali

Obratite se odmah svom liječniku ako ste zabrinuti da ste primijenili previše ovog lijeka.

Ako ste zaboravili primijeniti disperziju ARIKAYCE liposomal

Ako ste zaboravili primijeniti lijek, primijenite ga što je prije moguće toga dana kada ste propustili dozu. Nemojte primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu.

Ako prestanete primjenjivati disperziju ARIKAYCE liposomal

Obavijestite svog liječnika ako odlučite prestati s primjenom disperzije ARIKAYCE liposomal iz bilo kojeg razloga.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi primjene ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite liječniku ako:

- ste imali bilo kakvu reakciju preosjetljivosti ili tešku alergijsku reakciju primjenom disperzije ARIKAYCE liposomal (npr. niski krvni tlak, gubitak svijesti, jaki kožni osip ili jako piskanje u prsima i nedostatak zraka). Učestalost ovih nuspojava nije poznata.
- osjetite pogoršanje svojih uobičajenih plućnih poteškoća ili nove poteškoće s disanjem (npr. nedostatak zraka ili piskanje u prsima). To može biti znak teške upale u plućima koja zahtijeva liječenje i može značiti da morate prestati primjenjivati ARIKAYCE liposomal. Učestalost ovih teških nuspojava je česta do vrlo česta.

Druge nuspojave:

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako osjetite:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba)

- Poteškoće s govorom
- Otežano disanje
- Kašalj
- Iskašljavanje krvi

Česte nuspojave (mogu se javiti kod najviše 1 na 10 osoba)

- Infekcija koja uzrokuje pogoršanje stanja Vaših pluća
- Pojačano iskašljavanje sluzi
- Suhi kašalj
- Piskanje u prsima
- Nadražaj grla

- Gubitak glasa
- Gljivična infekcija usne šupljine (s naslagama)
- Bol u ustima
- Promjene osjeta okusa
- Upala pluća
- Glavobolja
- Omaglica
- Osjećaj nestabilnosti
- Proljev
- Osjećaj mučnine
- Povraćanje
- Suha usta
- Gubitak apetita
- Svrbež kože
- Gluhoća
- Zvonjava u ušima
- Problemi s bubrežima uključujući oslabljenu funkciju bubrega
- Bol u zglobovima
- Bol u mišićima
- Osip
- Umor
- Neugodan osjećaj u prsima
- Vrućica
- Gubitak na tjelesnoj težini

Manje česte nuspojave (mogu se javiti kod najviše 1 na 100 osoba):

- Tjeskoba

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati ARIKAYCE liposomal

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzavati, zamrznute bočice bacite.

Ako je doza koju želite primijeniti u hladnjaku, izvadite bočicu iz hladnjaka i ostavite da se zagrije na sobnu temperaturu prije primjene.

U protivnom, ARIKAYCE liposomal se smije čuvati na sobnoj temperaturi nižoj od 25 °C do najviše 4 tjedna. Nakon što se zagrije na sobnu temperaturu, sav neiskorišteni lijek mora se baciti nakon isteka 4 tjedna.

Ovaj lijek je mliječno bijela tekućina u prozirnoj bočici. Nemojte primijeniti ako primijetite promjenu boje ili ikakve male grudice koje plutaju u bočici.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ARIKAYCE liposomal sadrži

- Djelatna tvar je amikacin. Jedna bočica sadrži amikacinsulfat što odgovara 590 mg amikacina u obliku liposomskog pripravka. Srednja isporučena doza po bočici iznosi otprilike 312 mg amikacina.
- Drugi sastojci su kolesterol, dipalmitoilfosfatidilkolin (DPPC), natrijev klorid, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

Kako ARIKAYCE liposomal izgleda i sadržaj pakiranja

ARIKAYCE liposomal je bijela do žućkasta, mliječna disperzija za nebulizator u staklenoj bočici od 10 ml zatvorenoj gumenim čepom i metalnim zatvaračem s *flip-tear-off* kapicom.

28 bočica isporučuje se u kutiji za 28-dnevnu primjenu, jedna bočica na dan. Jedna kutija disperzije ARIKAYCE liposomal sadrži 4 unutrašnje kutije, svaka sa 7 bočica i jednom glavom za aerosol. Pakiranje za 28-dnevnu primjenu također sadrži 1 ručni dio nebulizatora Lamira.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Stadsplateau 7
3521 AZ Utrecht
Nizozemska

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec GGGG}.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

7. Upute za primjenu

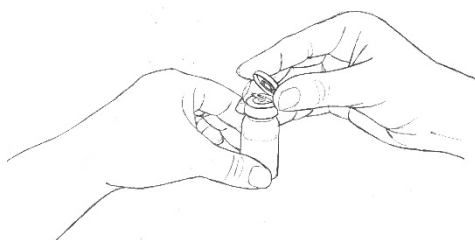
ARIKAYCE liposomal namijenjen je za inhalaciju kroz usta pomoću sustava nebulizatora Lamira. Prije uporabe sustava nebulizatora Lamira, provjerite jeste li u cijelosti pročitali i razumjeli upute za uporabu, priložene uz sustav nebulizatora Lamira. U njima ćete naći potpune informacije kako sastaviti (spojiti), pripremiti, upotrijebiti, očistiti i dezinficirati sustav nebulizatora Lamira.

Operite ruke sapunom i vodom i dobro ih posušite.

Sastavite ručni dio nebulizatora uključujući spoj na regulator kako je prikazano na slici u cjelovitim uputama za uporabu.

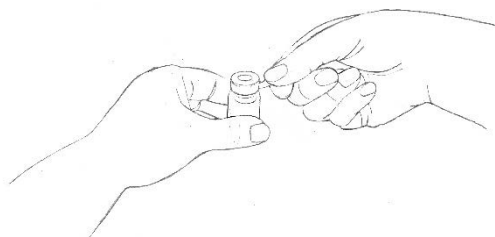
Priprema lijeka za primjenu:

1. Preporučuje se bočicu izvaditi iz hladnjaka najmanje 45 minuta prije primjene kako bi dosegla sobnu temperaturu. Nemojte primjenjivati druge lijekove pomoću ručnog dijela nebulizatora Lamira.
2. Bočicu disperzije ARIKAYCE liposomal dobro protresite sve dok lijek ne izgleda potpuno ujednačeno i dobro promiješan.
3. Podignite narančastu kapicu bočice i stavite je na stranu (slika 1).



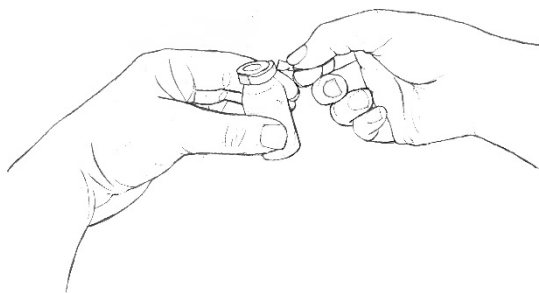
Slika 1

4. Uхватите metalni prsten na vrhu bočice i nježno ga povucite prema dolje dok ne pukne na jednom mjestu i odvoji se od bočice (slika 2).



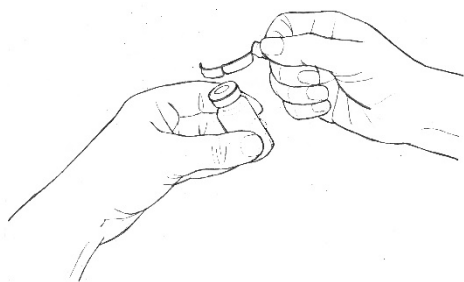
Slika 2

5. Metalnu traku koja se nalazi oko vrška bočice povucite kružnim pokretom dok se potpuno ne odvoji od bočice (slika 3).



Slika 3

6. Nakon odvajanja metalni prsten stavite na stranu. Pažljivo skinite gumeni čep (Slika 4).



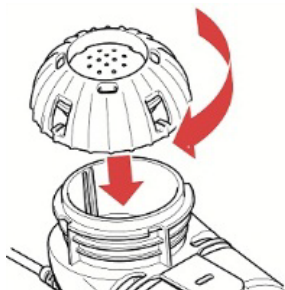
Slika 4

7. Sadržaj bočice disperzije ARIKAYCE liposomal pretočite u spremnik za lijek na ručnom dijelu nebulizatora Lamira (Slika 5).



Slika 5

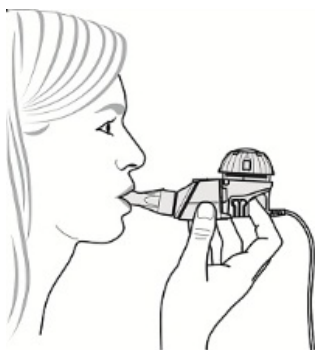
8. Zatvorite spremnik za lijek (Slika 6).



Slika 6

9. Udobno sjednite u uspravnom položaju. Tako će inhaliranje biti lakše i pomoći će da lijek doprije u Vaša pluća.

10. Stavite usnik u usta i polako i duboko udišite. Zatim dišite normalno kroz usnik sve dok tretman ne bude dovršen. Tretman bi trebao trajati oko 14 minuta ali može potrajati i do 20 minuta. Pazite da ručni dio nebulizatora držite u istom položaju sve vrijeme tretmana (slika 7).



Slika 7.

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za amikacin (samo za lijekove odobrene centraliziranim postupkom), znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

Uzimajući u obzir dostupne podatke iz literature o povećanom riziku za ototoksičnost u bolesnika s određenim mutacijama mitohondrijske rDNA i imajući u vidu prihvatljivo objašnjenje mehanizma djelovanja, PRAC smatra da je uzročna povezanost između *amikacina* (samo za lijekove odobrene centraliziranim postupkom) i povećanog rizika za ototoksičnost povezanu s primjenom aminoglikozida u bolesnika s mitohondrijskim mutacijama barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je informacije o lijeku za lijekove koji sadrže *amikacin* (samo za lijekove odobrene centraliziranim postupkom) potrebno sukladno tome izmijeniti.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za amikacin (samo za lijekove odobrene centraliziranim postupkom), CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka koji sadrži amikacin (samo za lijekove odobrene centraliziranim postupkom) nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.