

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ARIKAYCE liposomal 590 mg dyspersja do nebulizacji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera amikacyny siarczan w ilości odpowiadającej 590 mg amikacyny w postaci liposomalnej. Średnia dostarczona dawka na fiolkę wynosi około 312 mg amikacyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Dyspersja do nebulizacji

Biała, mleczna, wodna dyspersja do nebulizacji.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy ARIKAYCE liposomal jest wskazany do stosowania w leczeniu zakażeń płuc wywołanych przez prątki niegruźlicze (ang. non-tuberculous mycobacterial, NTM) *Mycobacterium avium Complex* (MAC) u osób dorosłych z ograniczonymi możliwościami leczenia, u których nie występuje mukowiscydoza (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania przeciwbakteryjnych produktów leczniczych.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym ARIKAYCE liposomal powinno być rozpoczynane i prowadzone przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu niegruźliczej choroby płuc wywołanej przez *Mycobacterium avium Complex*.

Produkt leczniczy ARIKAYCE liposomal należy stosować w skojarzeniu z innymi lekami przeciwbakteryjnymi działającymi na zakażenia płuc wywołane przez *Mycobacterium avium Complex*.

#### Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna fiolka (590 mg), podawana raz na dobę w postaci inhalacji doustnej.

#### *Czas trwania leczenia*

Leczenie wziewną amikacyną liposomalną, jako część skojarzonego leczenia przeciwbakteryjnego, należy kontynuować przez 12 miesięcy po konwersji posiewu płwociny.

Leczenia wziewną amikacyną liposomalną nie należy kontynuować dłużej niż maksymalnie 6 miesięcy, jeśli do tego momentu nie potwierdzono konwersji posiewu płwociny (ang. *sputum culture conversion*, SCC).

Maksymalny czas trwania leczenia wziewną amikacyną liposomalną nie powinien przekraczać 18 miesięcy.

#### *Pominięte dawki*

W przypadku pominięcia dawki dobowej amikacyny następną dawkę należy podać w następnym dniu. Nie należy podawać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Wziewnej amikacyny liposomalnej nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie jest konieczne dostosowanie dawki ze względu na zaburzenia czynności wątroby, ponieważ amikacyna nie jest metabolizowana w wątrobie.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Wziewnej amikacyny liposomalnej nie badano u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W przypadku ciężkich zaburzeń nerek stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności wziewnej amikacyny liposomalnej u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

### Sposób podawania

#### Podanie wziewne

Wziewną amikacynę liposomalną wolno stosować tylko przy użyciu systemu nebulizacyjnego Lamira (nebulizator, głowica i jednostka centralna). Instrukcja dotycząca stosowania, patrz punkt 6.6. Produktu leczniczego nie można podawać żadną inną drogą ani za pomocą żadnego innego rodzaju systemu do podawania wziewnego.

Produkt leczniczy ARIKAYCE liposomal podaje się tylko przy użyciu systemu nebulizacyjnego Lamira. Jak w przypadku wszystkich pozostałych terapii nebulizacyjnych, ilość dostarczona do płuc będzie zależna od czynników pacjenta. W zalecanych testach *in vitro* ze wzorcem oddechowym dorosłych (500 ml objętości oddechowej, 15 oddechów na minutę oraz proporcja wdechu do wydechu 1:1) średnia dostarczona dawka z ustnika wynosiła około 312 mg amikacyny (około 53 % deklarowanej wartości) przy średniej szybkości dostarczania dawki 22,3 mg/min, przy założeniu czasu nebulizacji wynoszącego 14 minut. Średnia mediana masowa aerodynamicznej średnicy (ang. *mass median aerodynamic diameter*, MMAD) nebulizowanych kropelek aerozolu wynosi około 4,7 µm przy D<sub>10</sub> 2,4 µm i D<sub>90</sub> 9,0 µm, jak określono metodą uderzeniową nowej generacji.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną, jakiegokolwiek aminoglikozydowy lek przeciwbakteryjny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na soję.

Jednoczesne podawanie z jakimkolwiek aminoglikozydem podawanym dowolną drogą podania.

Ciężkie zaburzenia czynności nerek.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Anafilaksja i reakcje nadwrażliwości

U pacjentów przyjmujących wziewną amikacynę liposomalną zgłaszano występowanie ciężkich i potencjalnie zagrażających życiu reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji.

Przed rozpoczęciem leczenia wziewną amikacyną liposomalną należy przeprowadzić ocenę w kierunku wcześniejszych reakcji nadwrażliwości na aminoglikozydy. W przypadku wystąpienia anafilaksji lub reakcji nadwrażliwości należy przerwać stosowanie wziewnej amikacyny liposomalnej i wdrożyć odpowiednie leczenie wspomagające.

#### Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych

Podczas stosowania wziewnej amikacyny liposomalnej w badaniach klinicznych zgłaszano występowanie alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych i zapalenia płuc (patrz punkt 4.8).

W przypadku wystąpienia alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych należy przerwać leczenie wziewną amikacyną liposomalną, a pacjentów należy leczyć w sposób odpowiedni z medycznego punktu widzenia.

#### Skurcz oskrzeli

Podczas stosowania wziewnej amikacyny liposomalnej w badaniach klinicznych zgłaszano występowanie skurczu oskrzeli. U pacjentów z reaktywną chorobą dróg oddechowych, astmą lub skurczem oskrzeli w wywiadzie wziewną amikacyną liposomalną należy podawać po zastosowaniu krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela. Jeśli istnieją dowody na występowanie skurczu oskrzeli spowodowanego inhalacją wziewnej amikacyny liposomalnej pacjentowi można wstępnie podać leki rozszerzające oskrzela (patrz punkt 4.8).

#### Zaostrzenie podstawowej choroby płuc

W badaniach klinicznych występowanie zaostrzenia podstawowej choroby płuc (przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, infekcyjnego zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, infekcyjnego zaostrzenia rozstrzeni oskrzeli) zgłaszano z większą częstością u pacjentów leczonych wziewną amikacyną liposomalną w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi wziewnej amikacyny liposomalnej. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania stosowania wziewnej amikacyny liposomalnej u pacjentów z takimi chorobami podstawowymi. W przypadku zaobserwowania objawów zaostrzenia należy rozważyć przerwanie leczenia wziewną amikacyną liposomalną.

#### Ototoksyczność

W badaniach klinicznych występowanie ototoksyczności (w tym głuchoty, zawrotów głowy, stanu przedomdleniowego, szumów usznych i zawrotów głowy typu obwodowego) zgłaszano z większą częstością u pacjentów leczonych wziewną amikacyną liposomalną w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi wziewnej amikacyny liposomalnej. Szumy uszne były najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym związanym z ototoksycznością.

U wszystkich pacjentów należy okresowo monitorować czynność słuchu i układu przedsionkowego oraz zaleca się częste monitorowanie u pacjentów ze stwierdzonymi lub podejrzanymi zaburzeniami słuchu lub układu przedsionkowego.

Jeśli ototoksyczność wystąpi w czasie leczenia, należy rozważyć przerwanie stosowania wziewnej amikacyny liposomalnej.

Istnieje zwiększone ryzyko ototoksyczności u pacjentów z mutacjami mitochondrialnego DNA (zwłaszcza substytucją nukleotydu 1555 A do G w genie 12S rRNA), nawet jeśli stężenie aminoglikozydów w surowicy jest w zalecanym zakresie podczas leczenia. U tych pacjentów należy rozważyć alternatywne metody leczenia.

U pacjentów z istotnymi mutacjami w wywiadzie ze strony matki lub głuchotą wywołaną aminoglikozydami należy rozważyć alternatywne leczenie lub przeprowadzenie badań genetycznych przed podaniem leku.

#### Nefrotoksyczność

W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie nefrotoksyczności u pacjentów leczonych wziewną amikacyną liposomalną. U wszystkich pacjentów należy podczas leczenia okresowo monitorować czynność nerek oraz zaleca się częste monitorowanie u pacjentów z wcześniej istniejącymi zaburzeniami czynności nerek.

Należy rozważyć przerwanie stosowania wziewnej amikacyny liposomalnej u pacjentów, u których wystąpią objawy nefrotoksyczności.

Stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

#### Blokada nerwowo-mięśniowa

W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie zaburzeń nerwowo-mięśniowych (zgłaszanych jako osłabienie siły mięśniowej, neuropatia obwodowa i zaburzenia równowagi) podczas stosowania wziewnej amikacyny liposomalnej. Aminoglikozydy mogą nasilać osłabienie siły mięśniowej z powodu działania kuraropodobnego na połączenie nerwowo-mięśniowe. Nie zaleca się stosowania wziewnej amikacyny liposomalnej u pacjentów z miastenią. Należy dokładnie monitorować pacjentów z jakimikolwiek stwierdzonymi lub podejrzewanymi zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi.

#### Jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych:

Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie wziewnej amikacyny liposomalnej z innymi aminoglikozydami (patrz punkt 4.3).

Nie zaleca się jednoczesnego podawania z jakimikolwiek innym produktem leczniczym wpływającym na czynność słuchu, czynność układu przedsionkowego lub czynność nerek (w tym lekami moczopędnymi).

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących interakcji wziewnej amikacyny liposomalnej z innymi produktami leczniczymi.

#### Interakcje farmakodynamiczne

Przeciwwskazane jest stosowanie wziewnej amikacyny liposomalnej z jakimikolwiek aminoglikozydem podawanym dowolną drogą (patrz punkt 4.3).

Nie zaleca się jednoczesnego i (lub) następującego po sobie stosowania wziewnej amikacyny liposomalnej z innymi produktami leczniczymi o działaniu neurotoksycznym, nefrotoksycznym lub ototoksycznym, które mogą nasilać toksyczność aminoglikozydów (np. leki moczopędne, takie jak kwas etakrynowy, furosemid lub mannitol podawany dożylnie) (patrz punkt 4.4).

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania wziewnej amikacyny liposomalnej u kobiet w okresie ciąży. Oczekuje się, że ekspozycja ogólnoustrojowa na amikacynę po inhalacji wziewnej amikacyny liposomalnej będzie mała w porównaniu z podaniem pozajelitowym amikacyny.

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania aminoglikozydów u kobiet w okresie ciąży. Aminoglikozydy mogą powodować uszkodzenie płodu. Aminoglikozydy przenikają przez łożysko i istnieją doniesienia o całkowitej, nieodwracalnej, obustronnej wrodzonej głuchocie u dzieci, których matki otrzymywały streptomycynę w okresie ciąży. Chociaż u kobiet leczonych w okresie ciąży innymi aminoglikozydami nie zgłaszano działań niepożądanych na płód ani na noworodka, występuje możliwość uszkodzenia. Nie przeprowadzono badań dotyczących szkodliwego wpływu amikacyny w postaci wziewnej na reprodukcję u zwierząt. W badaniach dotyczących szkodliwego wpływu amikacyny podawanej pozajelitowo na reprodukcję u myszy, szczurów i królików nie zgłaszano występowania wad rozwojowych płodu.

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania wziewnej amikacyny liposomalnej w okresie ciąży.

### Karmienie piersią

Brak informacji dotyczących obecności amikacyny w mleku ludzkim. Oczekuje się jednak, że ekspozycja ogólnoustrojowa na wziewną amikacynę liposomalną po inhalacji będzie mała w porównaniu z podaniem pozajelitowym amikacyny.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie wziewnej amikacyny liposomalnej, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

### Płodność

Nie przeprowadzono badań płodności z wziewną amikacyną liposomalną.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Amikacyna wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podanie wziewnej amikacyny liposomalnej może powodować zawroty głowy i inne zaburzenia układu przedsionkowego (patrz punkt 4.8). Należy poinformować pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn w okresie stosowania wziewnej amikacyny liposomalnej.

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ze strony układu oddechowego były dysfonia (42,6%), kaszel (30,9%), duszność (14,4%), krwiotłucie (10,9%), ból jamy ustnej i gardła (9,2%) i skurcz oskrzeli (2,2%). Inne często zgłaszane działania niepożądane nie dotyczące układu oddechowego to: zmęczenie (7,2%), biegunka (6,4%), infekcyjne zaostrzenie rozstrzeni oskrzeli (6,2%) i nudności (5,9%).

Najczęściej zgłaszane ciężkie działania niepożądane obejmowały przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) (1,5%), krwiotłucie (1,2%) i infekcyjne zaostrzenie rozstrzeni oskrzeli (1,0%).

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane podane w Tabeli 1 przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA na podstawie badań klinicznych i danych po wprowadzeniu do obrotu. W obrębie każdej grupy układów i narządów częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 1 – Podsumowanie działań niepożądanych**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działania niepożądane</b>	<b>Częstość występowania</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Infekcyjne zaostrzenie rozstrzeni oskrzeli	Często
	Zapalenie krtani	Często
	Kandydoza jamy ustnej	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje anafilaktyczne	Częstość nieznana
	Reakcje nadwrażliwości	Częstość nieznana
Zaburzenia psychiczne	Lęk	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy	Często
	Zaburzenia smaku	Często
	Bezgłos	Często
	Zaburzenie równowagi	Często
Zaburzenia ucha i błędnika	Szumy uszne	Często
	Głuchota	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Dysfonia	Bardzo często
	Duszność	Bardzo często
	Kaszel	Bardzo często
	Krwioplucie	Bardzo często
	Ból jamy ustnej i gardła	Często
	Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych	Często
	Przewlekła obturacyjna choroba płuc	Często
	Świszczący oddech	Często
	Kaszel z odkrztuszaniem	Często
	Zwiększone wytwarzanie płwociny	Często
	Skurcz oskrzeli	Często
	Zapalenie płuc	Często
	Zapalenie strun głosowych	Często
	Podrażnienie gardła	Często
	Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka
Nudności		Często
Wymioty		Często
Suchość w jamie ustnej		Często
Zmniejszenie apetytu		Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Często

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działania niepożądane</b>	<b>Częstość występowania</b>
	Świąd	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni	Często
	Ból stawów	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia czynności nerek	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia	Często
	Gorączka	Często
	Dyskomfort w klatce piersiowej	Często
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała	Często

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

#### **4.9 Przedawkowanie**

W badaniach klinicznych nie zidentyfikowano działań niepożądanych specyficznym związanych z przedawkowaniem wziewnej amikacyny liposomalnej. Przedawkowanie u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek, głuchotą lub zaburzeniami układu przedsionkowego, lub zaburzeniami przewodnictwa nerwowo-mięśniowego może prowadzić do pogorszenia wcześniej istniejącego zaburzenia.

W przypadku przedawkowania należy natychmiast przerwać stosowanie wziewnej amikacyny liposomalnej. W przypadkach, w których wskazane jest szybkie usunięcie amikacyny, aby zapobiec uszkodzeniu narządu docelowego, np. u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, dializa otrzewnowa lub hemodializa przyspieszą usuwanie amikacyny z krwi.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, inne aminoglikozydy.  
Kod ATC: J01GB06

#### Mechanizm działania

Amikacyna wiąże się ze swoistym białkiem receptorowym na podjednostce 30S rybosomów bakteryjnych i zakłóca kompleks inicjacyjny między mRNA (RNA informacyjnym) a podjednostką 30S, prowadząc do zahamowania syntezy białek.

#### Oporność

Mechanizm oporności na amikacynę w prątkach powiązано z mutacjami w genie rrs 16S rRNA.



## Doświadczenie kliniczne

Skuteczność wziewnej amikacyny liposomalnej oceniano w badaniu INS-212, randomizowanym, otwartym badaniu u dorosłych pacjentów z wywołanymi przez prątki niegruźlicze zakażeniami płuc wywołanymi przez MAC.

Pacjenci, którzy nie osiągnęli konwersji posiewu płwociny (ang. *sputum culture conversion*, SCC) podczas leczenia z zastosowaniem wielu leków (ang. *Multiple Drug Regimen*, MDR) przez co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania, zostali poddani randomizacji do grupy otrzymującej produkt leczniczy ARIKAYCE jako dodatek do leczenia MDR lub do grupy kontynuującej leczenie wyłącznie MDR. Pacjenci, którzy osiągnęli SCC, zdefiniowani jako 3 kolejne ujemne posiewy płwociny na obecność MAC w miesiącu 6 leczenia, kontynuowali leczenie przez okres do 12 miesięcy po osiągnięciu SCC. Pacjenci, którzy nie osiągnęli SCC w miesiącu 6, przegrali udział w badaniu w miesiącu 8.

Łącznie 335 pacjentów poddano randomizacji i otrzymało dawki (ARIKAYCE liposomal + MDR n = 223; samo MDR n = 112) (populacja do oceny bezpieczeństwa stosowania). Mediana czasu trwania wcześniejszego leczenia MDR wynosiła odpowiednio 2,6 lat i 2,4 lata w grupie otrzymującej ARIKAYCE liposomal + MDR oraz w grupie otrzymującej wyłącznie MDR. Pacjentów poddano stratyfikacji według palenia tytoniu (aktualni palacze lub nie) oraz stosowania MDR w momencie badania przesiewowego (otrzymujący leczenie lub nieotrzymujący leczenia przez co najmniej 3 miesiące przed badaniem przesiewowym). Pierwszorzędowym punktem końcowym było trwałe SCC, zdefiniowane jako odsetek poddanych randomizacji pacjentów, którzy osiągnęli SCC w miesiącu 6 leczenia i u których nie uzyskano dodatnich wyników posiewów na pożywkę stałej lub nie więcej niż dwa posiewy na pożywkę bulionowej po 3 miesiącach nieotrzymywania leczenia.

W grupie otrzymującej ARIKAYCE liposomal + MDR i grupie otrzymującej samo leczenie MDR odpowiednio 65 (29,0%) i 10 (8,9%) pacjentów osiągnęło SCC w miesiącu 6 leczenia ( $p < 0,0001$ ). Na podstawie analizy pierwszorzędowej spośród nich trwałe SCC po 3 miesiącach nieotrzymywania leczenia zostało osiągnięte przez 16,1% [36/224] wobec 0% [0/112], wartość  $p < 0,0001$ .

W analizie post-hoc, która wyeliminowała pacjentów z ujemnymi posiewami (pożywka stała lub bulionowa) w punkcie początkowym badania i która uznawała dowolny dodatni posiew (pożywka stała lub bulionowa) po leczeniu jako dodatni, 30/224 (13,4%) w grupie otrzymującej ARIKAYCE liposomal + MDR oraz 0/112 (0%) w grupie otrzymującej MDR uzyskało trwałe SCC po 3 miesiącach nieotrzymywania leczenia. Odpowiednie wskaźniki po 12 miesiącach nieotrzymywania leczenia wynosiły 25/224 (11%) w porównaniu z 0/112 (0%).

## Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań wziewnej amikacyny liposomalnej w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu wywołanego przez NTM zakażenia płuc (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

#### *Stężenia w płwocinie*

Po inhalacji raz na dobę 590 mg wziewnej amikacyny liposomalnej u pacjentów z MAC stężenie w płwocinie w okresie od 1 do 4 godzin po inhalacji wynosiło odpowiednio 1720, 884 i 1300  $\mu\text{g/g}$  po 1, 3 i 6 miesiącach. Zaobserwowano dużą zmienność stężenia amikacyny ( $\text{CV}\% > 100\%$ ). Po 48 do 72 godzinach po inhalacji stężenie amikacyny w płwocinie zmniejszyło się do około 5% stężenia po 1-4 godzinach po inhalacji.

#### *Stężenia w surowicy*

Po codziennej inhalacji 590 mg produktu leczniczego ARIKAYCE u pacjentów z MAC, w stanie stacjoanrnym mediana AUC<sub>0-24</sub> w surowicy wynosiła 16,7 µg \*h/ml (zakres: 4,31 do 55,6 µg \*h/ml; n = 53) i mediana C<sub>max</sub> w surowicy wynosiła 1,81 µg/ml (zakres: 0,482 do 6,87 µg/ml; n = 53).

### Dystrybucja

Amikacyna wiąże się ≤ 10% z białkami surowicy. Średnią całkowitą pozorną objętość dystrybucji oszacowano na około 5,0 l/kg.

### Metabolizm

Amikacyna nie jest metabolizowana.

### Eliminacja

Amikacyna jest wydalana w moczu w postaci niezmienionej, głównie w wyniku przesączania kłębuszkowego. Mediana pozornego końcowego okresu półtrwania amikacyny w surowicy po inhalacji produktu leczniczego ARIKAYCE liposomal wynosiła od około 3,29 do 14,0 godzin.

Populacyjna analiza farmakokinetyczna dla produktu leczniczego ARIKAYCE liposomal u 53 pacjentów z chorobą płuc NTM w wieku od 20 do 84 lat wykazała, że klirens amikacyny wynosi 34 l/h. Jedyną kliniczną współmienną zidentyfikowaną jako czynnik predykcyjny klirensu amikacyny była masa ciała.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

### Rakotwórczość

W trwającym 2 lata badaniu rakotwórczości u szczurów po inhalacji wziewnej amikacyny liposomalnej w dawkach 5, 15 i 45 mg/kg/dobę obserwowano występowanie raka płaskonabłonkowego w płucach 2 ze 120 szczurów (0/60 samców i 2/60 samic), którym podawano największą badaną dawkę (45 mg/kg/dobę). Ta dawka wziewnej amikacyny liposomalnej była 6-krotnie większa niż dawka kliniczna w przypadku normalizacji na podstawie masy płuca. Raka płaskonabłonkowego nie zaobserwowano przy średniej dawce 15 mg/kg/dobę, która była 2-krotnie większa niż dawka kliniczna w przypadku normalizacji na podstawie masy płuca. Rak płaskonabłonkowy może być wynikiem dużego obciążenia płuc cząstkami stałymi z wziewnej amikacyny liposomalnej w płucach szczurów. Znaczenie wyników dotyczących raka płuca w odniesieniu do ludzi otrzymujących wziewną amikacynę liposomalną jest nieznanne. U psów, którym podawano wziewną amikacynę liposomalną w postaci inhalacji codziennie przez 9 miesięcy w dawkach do 30 mg/kg/dobę, nie zaobserwowano zmian przednowotworowych ani nowotworowych w płucach (około 3 do 11-krotność zalecanej dawki dla ludzi na podstawie masy płuca).

### Genotoksyczność

Nie zaobserwowano dowodów na mutagenność ani genotoksyczność w szeregu badań genotoksyczności *in vitro* i *in vivo* z liposomalnymi postaciami amikacyny (test *in vitro* mutagenyzy bakteryjnej, test *in vitro* mutacji na komórkach chłoniaka myszy, test *in vitro* aberracji chromosomalnych i test mikrojądrowy *in vivo* u szczurów).

### Toksyczny wpływ na rozród i rozwój

Nie przeprowadzono badań toksykologicznych amikacyny w postaci wziewnej dotyczących reprodukcji i rozwoju u zwierząt. W badaniach toksykologicznych nie-GLP dotyczących reprodukcji u myszy i szczurów, którym podawano pozajelitowo amikacynę nie stwierdzono wpływu na płodność ani toksycznego wpływu na płód.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Cholesterol  
Dipalmitoilofosfatydylocholina (DPPC)  
Sodu chlorek  
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Nie zamrażać.

Produkt leczniczy ARIKAYCE można przechowywać w temperaturze pokojowej poniżej 25°C maksymalnie przez 4 tygodnie.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Każda fiolka o pojemności 10 ml, wykonana z przezroczystego szkła borokrzemianowego typu I, jest zamknięta korkiem z gumy bromobutylowej i zamknięciem aluminiowym ze zrywanym wieczkiem.

Opakowanie zawiera 28 fiolek. Pudełko tekturowe zawiera również nebulizator Lamira i 4 główce.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wyrzucić fiolkę, która była zamrożona.

W temperaturze pokojowej nieużyty lek musi być wyrzucony pod koniec 4 tygodni.

Jeśli aktualna dawka jest przechowywana w lodówce, fiolkę produktu leczniczego ARIKAYCE liposomal należy wyjąć z lodówki i pozostawić do osiągnięcia temperatury pokojowej. Przygotować produkt leczniczy ARIKAYCE liposomal poprzez energiczne wstrząsanie fiolką, aż zawartość będzie jednolita i dobrze wymieszana. Otworzyć fiolkę produktu leczniczego ARIKAYCE liposomal poprzez odciążenie do góry plastikowej górnej części fiolki, następnie pociągnięcie do dołu w celu obluźwienia pierścienia metalowego. Ostrożnie zdjąć metalowy pierścień i usunąć gumowy korek. Przebrać zawartość fiolki produktu leczniczego ARIKAYCE liposomal do zbiornika na lek nebulizatora Lamira.

Produkt leczniczy ARIKAYCE liposomal podaje się w postaci nebulizacji przy użyciu systemu nebulizacyjnego Lamira. Produkt leczniczy ARIKAYCE liposomal należy stosować tylko przy użyciu systemu nebulizacyjnego Lamira (nebulizator, główka i jednostka centralna). Produktu leczniczego ARIKAYCE nie należy stosować z żadnym innym rodzajem systemu do podawania wziewnego. Nie umieszczać innych produktów leczniczych w nebulizatorze Lamira.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/20/1469/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 października 2020

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
  - w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny opracował kartę ostrzegawczą dla pacjenta, która zostanie dołączona do opakowania zewnętrznego. Treść karty ostrzegawczej jest częścią oznakowania opakowań, patrz Aneks III, A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ.

Celem karty ostrzegawczej jest poinformowanie pacjentów, że stosowanie produktu leczniczego ARIKAYCE liposomal może być związane z rozwojem alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**



**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE NA 28 FIOLEK ZAWARTYCH W 4 PUDEŁKACH WEWNĘTRZNYCH**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ARIKAYCE liposomal 590 mg dyspersja do nebulizacji  
amikacyna

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda fiolka zawiera amikacyny siarczan w ilości odpowiadającej 590 mg amikacyny w postaci liposomalnej.  
Średnia dostarczona dawka na fiolkę wynosi około 312 mg amikacyny.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: cholesterol, dipalmitoilofosfatydylocholina (DPPC), sodu chlorek, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Dyspersja do nebulizacji

28 fiolek  
4 głowice Lamira  
1 nebulizator Lamira

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie wziewne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Nieotwarte fiolki można przechowywać w temperaturze pokojowej poniżej 25°C maksymalnie przez 4 tygodnie.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Insméd Netherlands B.V.

Stadsplateau 7

3521 AZ Utrecht

Holandia

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/20/1469/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Arikayce

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC

SN

NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  
**PUDEŁKO WEWNĘTRZNE Z TACKĄ NA 7 FIOLEK I 1 GŁOWICĄ LAMIRA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ARIKAYCE liposomal 590 mg dyspersja do nebulizacji  
amikacyna

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda fiolka zawiera amikacyny siarczan w ilości odpowiadającej 590 mg amikacyny w postaci liposomalnej.  
Średnia dostarczona dawka na fiolkę wynosi około 312 mg amikacyny.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: cholesterol, dipalmitoilofosfatydylocholina (DPPC), sodu chlorek, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Dyspersja do nebulizacji

7 fiolek

1 głowica Lamira

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie wziewne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Numer serii i termin ważności, patrz fiolka

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Nieotwarte fiołki można przechowywać w temperaturze pokojowej do 25°C maksymalnie przez 4 tygodnie.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Insméd Netherlands B.V.

Stadsplateau 7

3521 AZ Utrecht

Holandia

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/20/1469/001

**13. NUMER SERII**

Numer serii i termin ważności, patrz fiołka

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

ARIKAYCE liposomal 590 mg dyspersja do nebulizacji  
amikacyna

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Podanie wziewne

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

8,9 ml

**6. INNE**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA KARCIE OSTRZEGAWCZEJ DLA PACJENTA

### 1. INNE

#### Przód

#### KARTA OSTRZEGAWCZA DLA PACJENTA

#### Ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa

**ARIKAYCE liposomal 590 mg  
(amikacyna)**

**Insmed**

#### Tył

**ARIKAYCE liposomal (amikacyna) może powodować poważne działania niepożądane. Może tak się stać w dowolnym czasie podczas leczenia. Jednocześnie może wystąpić więcej niż jedno działanie niepożądane.**

**Lek ARIKAYCE liposomal może być związany z rozwojem alergicznej choroby płuc (alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych)**

**NALEŻY NIEZWŁOCZNIE SKONTAKTOWAĆ SIĘ Z LEKARZEM, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy przedmiotowe lub podmiotowe, takie jak:**

- Gorączka, kaszel, nasilająca się duszność, utrata masy ciała
- Stan płuc pacjenta pogorszy się, wpływając na oddychanie lub ogólny stan zdrowia

**Lekarz może przepisać pacjentowi inne leki, aby zapobiec poważniejszym powikłaniom i zmniejszyć objawy. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia.**

#### Ważne

- Nie należy samodzielnie rozpoznawać ani leczyć działań niepożądanych.
- **Kartę należy mieć ze sobą cały czas**, zwłaszcza podczas podróży, wizyt na oddziale ratunkowym lub w przypadku konieczności wizyty u innego lekarza.
- Należy informować wszystkich odwiedzanych lekarzy o leczeniu lekiem ARIKAYCE liposomal i pokazywać niniejszą kartę.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione na tej karcie, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

**Data rozpoczęcia stosowania leku ARIKAYCE liposomal**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### ARIKAYCE liposomal 590 mg dyspersja do nebulizacji amikacyna

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek ARIKAYCE liposomal i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ARIKAYCE liposomal
3. Jak stosować lek ARIKAYCE liposomal
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ARIKAYCE liposomal
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Instrukcja użycia

#### 1. Co to jest lek ARIKAYCE liposomal i w jakim celu się go stosuje

ARIKAYCE liposomal jest **antybiotykiem** zawierającym substancję czynną amikacynę. Amikacyna należy do grupy antybiotyków nazywanych aminoglikozydami, które hamują rozwój określonych bakterii wywołujących infekcje.

Lek ARIKAYCE liposomal stosuje się w inhalacji w leczeniu **zakażenia płuc** wywołanego przez *Mycobacterium avium* Complex u dorosłych z ograniczonymi możliwościami leczenia, którzy nie mają mukowiscydozy.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ARIKAYCE liposomal

##### Kiedy nie stosować leku ARIKAYCE liposomal

- jeśli pacjent ma uczulenie na **amikacynę** lub inne **aminoglikozydy**, **soję** lub **którykolwiek z pozostałych składników** tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli pacjent przyjmuje jakiegokolwiek inne aminoglikozydy (doustnie lub we wstrzyknięciu)
- jeśli u pacjenta występuje bardzo słaba czynność nerek

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku ARIKAYCE liposomal należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- pacjent stosuje lek rozszerzający oskrzela („lek doraźny”) w przypadku problemów z oddychaniem, ponieważ pacjent będzie poproszony o zastosowanie go najpierw przed zastosowaniem leku ARIKAYCE liposomal;
- u pacjenta występują **problemy z nerkami**; może być konieczne wykonanie badania nerek przed rozpoczęciem leczenia;
- u pacjenta występują **problemy ze słuchem, dzwonienie lub szumy w uszach** (szumy uszne) lub **problemy z równowagą**, w tym uczucie wirowania, brak skoordynowanych ruchów mięśni, zawroty głowy lub uczucie pustki w głowie. Jeśli u pacjenta występują problemy ze słuchem,



może być konieczne wykonanie badania słuchu u pacjenta przed rozpoczęciem lub w czasie leczenia,;

- u pacjenta występują **inne choroby płuc**;
- u pacjenta występuje choroba powodująca osłabienie mięśni i zmęczenie, taka jak **miastenia**;
- u pacjenta lub w wywiadzie ze strony matki występuje choroba związana z mutacją mitochondrialną (choroba genetyczna) lub utrata słuchu w wyniku stosowania antybiotyków, zaleca się poinformować o tym lekarza lub farmaceutę przed przyjęciem aminoglikozydu; niektóre mutacje mitochondrialne mogą zwiększać ryzyko utraty słuchu w przypadku stosowania tego produktu. Lekarz może zalecić przeprowadzenie badań genetycznych przed podaniem leku ARIKAYCE liposomal.

**Należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi, jeśli podczas stosowania leku ARIKAYCE liposomal u pacjenta wystąpi jakikolwiek z poniższych stanów:**

- utrata przytomności, wysypka skórna, gorączka, pogorszenie lub nowe problemy z oddychaniem;
- nasilenie problemów z nerkami;
- problemy z uszami, takie jak dzwonienie w uszach lub utrata słuchu.

Patrz punkt 4.

### **Dzieci i młodzież**

Leku ARIKAYCE liposomal nie należy podawać dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### **Lek ARIKAYCE liposomal a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku przyjmowania innych leków, ponieważ niektóre z nich mogą wchodzić w interakcje z lekiem ARIKAYCE liposomal, na przykład:

- leki moczopędne, takie jak kwas etakrynowy, furosemid lub mannitol;
- inne leki, które mogą wpływać na nerki, słuch, równowagę lub zmniejszać siłę mięśni.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna unikać stosowania leku ARIKAYCE liposomal. Przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie stosowania leku ARIKAYCE liposomal, powinna poinformować o tym lekarza. Doradzi on, czy należy przerwać stosowanie leku ARIKAYCE liposomal.

Nie wiadomo, czy amikacyna przenika do mleka ludzkiego. Jeśli pacjentka karmi piersią, lekarz doradzi, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie tym lekiem.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Lek ARIKAYCE liposomal może powodować zawroty głowy i inne zaburzenia układu przedsionkowego, takie jak zawroty głowy typu wirowania i zaburzenia równowagi. Zaleca się, aby pacjent nie prowadził pojazdów ani nie obsługiwał maszyn w okresie stosowania wziewnego leku ARIKAYCE liposomal. W razie pytań należy porozmawiać z lekarzem.

## **3. Jak stosować lek ARIKAYCE liposomal**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Zalecana dawka to **jedna fiołka** leku ARIKAYCE liposomal, stosowana w postaci inhalacji doustnej raz na dobę, przy użyciu nebulizatora Lamira. Po 6 miesiącach leczenia lekarz zaleci, czy pacjent ma kontynuować, czy przerwać leczenie. Maksymalny czas trwania leczenia to 18 miesięcy.

### **Przyjmowanie leku ARIKAYCE liposomal**

Jeśli pacjent stosuje lek rozszerzający oskrzela („lek doraźny”), należy zastosować go najpierw przed zastosowaniem leku ARIKAYCE liposomal.

Każda fiołka jest przeznaczona **tylko do jednorazowego użycia**.

- Lek ARIKAYCE liposomal należy **stosować tylko** z nebulizatorem Lamira i głowicą połączoną z jednostką centralną Lamira. Sposób stosowania leku przy użyciu systemu nebulizacyjnego Lamira, patrz punkt 7.
- **Nie** stosować leku ARIKAYCE liposomal z żadnym innym rodzajem nebulizatora ani głowicy.
- **Nie** umieszczać innych leków w nebulizatorze Lamira.
- **Nie** pić płynu z fiołki.
- **Przeczytać instrukcję** użycia, zamieszczoną na końcu tej ulotki.

### **W jaki sposób i kiedy należy wymieniać nebulizator Lamira?**

Jeden nebulizator Lamira należy stosować do jednego 28-dniowego cyklu leczenia. Głowicę należy wymieniać co tydzień. W każdym pudełku leku ARIKAYCE liposomal znajdują się 4 głowice.

Zalecenia dotyczące czyszczenia i przechowywania można znaleźć w instrukcji użycia dostarczonej przez wytwórcę.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku ARIKAYCE liposomal**

Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli pacjent ma obawy, że mógł zastosować zbyt dużą dawkę tego leku.

### **Pominięcie zastosowania leku ARIKAYCE liposomal**

Jeśli pacjent zapomni przyjąć lek, powinien przyjąć go jak najszybciej w dniu pominiętej dawki. Nie należy przyjmować więcej niż jednej dawki w tym samym dniu w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

### **Przerwanie stosowania leku ARIKAYCE liposomal**

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent zdecyduje o przerwaniu stosowania leku ARIKAYCE liposomal z jakiegokolwiek powodu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

### **Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli:**

- u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek reakcje nadwrażliwości lub ciężkie reakcje alergiczne podczas przyjmowania leku ARIKAYCE liposomal (np. niskie ciśnienie krwi, utrata przytomności, ciężka wysypka skórna lub ciężki świszczący oddech i duszność). Częstość występowania tych działań niepożądanych jest nieznana.
- u pacjenta wystąpi nasilenie problemów z płucami lub wystąpią nowe problemy z oddychaniem (np. duszność lub świszczący oddech). Może być to oznaką ciężkiego zapalenia płuc, wymagającego leczenia, i może oznaczać, że należy przerwać przyjmowanie leku ARIKAYCE liposomal. Częstość występowania tych ciężkich działań niepożądanych jest częsta do bardzo częstej.

### **Inne działania niepożądane:**

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych objawów należy powiadomić lekarza lub farmaceutę:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- Trudności w mówieniu
- Trudności w oddychaniu
- Kaszel
- Odkrztuszanie krwi

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- Zakażenie powodujące pogorszenie stanu płuc
- Zwiększenie ilości śluzu odkrztuszanego z płuc
- Kaszel z odkrztuszaniem wydzieliny
- Świszczący oddech
- Podrażnienie gardła
- Ból gardła
- Utrata głosu
- Pleśniawki (zakażenie grzybicze) w jamie ustnej
- Ból w jamie ustnej
- Zmiana odczuwania smaku
- Zapalenie płuc
- Ból głowy
- Zawroty głowy
- Uczucie niestabilności
- Biegunka
- Nudności
- Wymioty
- Suchość w jamie ustnej
- Zmniejszenie apetytu
- Świąd skóry
- Głuchota
- Dzwonienie w uszach
- Problemy z nerkami, w tym słaba czynność nerek
- Ból stawów
- Ból mięśni
- Wysypka
- Zmęczenie
- Dyskomfort w klatce piersiowej
- Gorączka
- Zmniejszenie masy ciała

Niezbyt częste działanie niepożądane (może występować nie częściej niż u 1 na 100 osób)

- Lęk

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek ARIKAYCE liposomal**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na fiolce po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać, wyrzucić fiolkę, która była zamrożona.

Jeśli dawka, którą pacjent ma zamiar zastosować, jest przechowywana w lodówce, należy wyjąć fiolkę z lodówki i pozostawić do osiągnięcia temperatury pokojowej przed jej zastosowaniem.

Alternatywnie lek ARIKAYCE liposomal można przechowywać w temperaturze pokojowej poniżej 25°C, ale tylko przez okres do 4 tygodni. W temperaturze pokojowej nieużyty produkt leczniczy musi być wyrzucony pod koniec 4 tygodni.

Lek ten jest mlecznym, białym płynem w przezroczystej fiolce. Nie stosować, jeśli zauważy się zmianę koloru lub jakiegokolwiek małe grudki pływające w fiolce.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek ARIKAYCE liposomal**

- Substancją czynną leku jest amikacyna. Każda fiolka zawiera amikacyny siarczan w ilości odpowiadającej 590 mg amikacyny w postaci liposomalnej. Średnia dostarczona dawka na fiolkę wynosi około 312 mg amikacyny.
- Pozostałe składniki to: cholesterol, dipalmitoilofosfatydylocholina (DPPC), sodu chlorek, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

### **Jak wygląda lek ARIKAYCE liposomal i co zawiera opakowanie**

Lek ARIKAYCE liposomal jest białą do białawą, mleczną dyspersją do nebulizacji w 10 ml fiolce szklanej, zamkniętej gumowym korkiem i metalowym uszczelnieniem ze zrywanym wieczkiem.

28 fiolek znajduje się w pudełku jako zapas 28-dniowy, jedna fiolka na dobę. Jedno pudełko ARIKAYCE liposomal zawiera 4 pudełka wewnętrzne, z których każde zawiera 7 fiolek i jedną główkę. Opakowanie 28-dniowe zawiera również 1 nebulizator Lamira.

### **Podmiot odpowiedzialny**

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

### **Wytwórca**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: {miesiąc/RRRR}.**

### **Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

## 7. Instrukcja użycia

Lek ARIKAYCE liposomal jest przeznaczony do doustnego podania wziewnego przy użyciu systemu nebulizacyjnego Lamira.

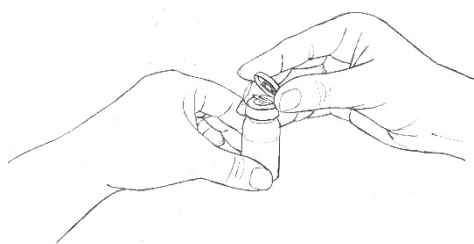
Przed zastosowaniem systemu nebulizacyjnego Lamira należy przeczytać i zrozumieć szczegółowe informacje w kompletnej instrukcji użycia dostarczonej z systemem nebulizacyjnym Lamira. Dzięki temu można uzyskać pełniejsze informacje o sposobie złożenia (montażu), przygotowaniu, stosowaniu, czyszczeniu i dezynfekcji systemu nebulizacyjnego Lamira.

Umyć ręce wodą z mydłem i dobrze je wytrzeć.

Zmontować nebulizator, łącznie z połączeniem z jednostką centralną, w sposób przedstawiony na rysunku w pełnej instrukcji użycia.

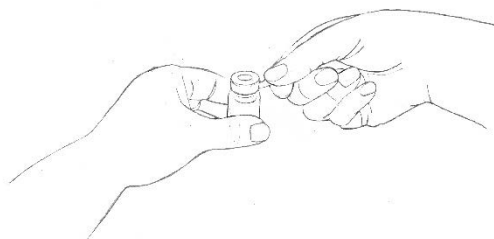
### Przygotowanie leku do użycia:

1. Zaleca się wyjęcie fiołki z lodówki co najmniej 45 minut przed użyciem, aby osiągnęła temperaturę pokojową. Nie stosować innych leków w nebulizatorze Lamira.
2. Energicznie wstrząsać fiołką ARIKAYCE liposomal, aż lek będzie wyglądał jednolicie i będzie dobrze wymieszany.
3. Zdjąć pomarańczowe wieczko z fiołki i odłożyć na bok (rycina 1).



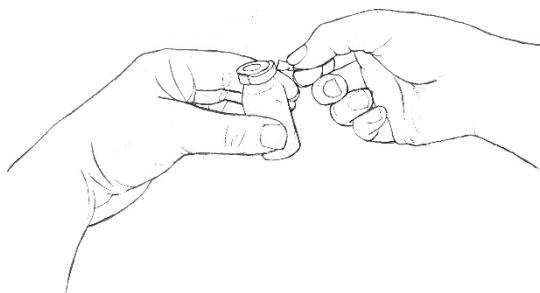
Rycina 1

4. Chwycić metalowy pierścień na górze fiołki i delikatnie pociągnąć go do dołu, aż jedna strona odłamie się od fiołki (rycina 2).



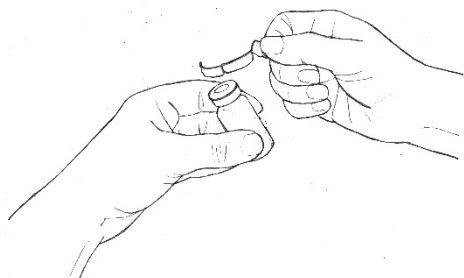
Rycina 2

5. Ruchem okrężnym odciągnąć metalowy pierścień otaczający górę fiołki, aż do jego całkowitego usunięcia z fiołki (rycina 3).



Rycina 3

6. Odłożyć na bok metalowy pierścień po jego odłączeniu. Ostrożnie usunąć gumowy korek (rycina 4).



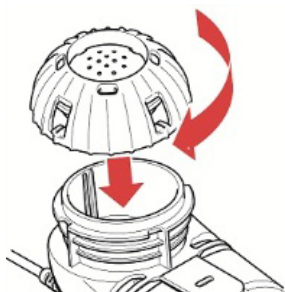
Rycina 4

7. Przełożyć zawartość fiolki leku ARIKAYCE liposomal do zbiornika na lek nebulizatora Lamira (rycina 5).



Rycina 5

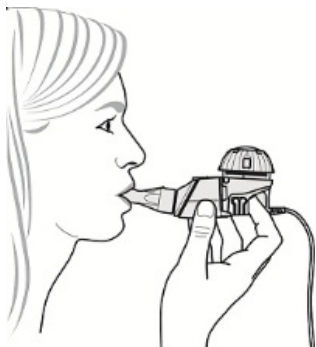
8. Zamknąć zbiornik na lek (rycina 6).



Rycina 6

9. Usiąść w odprężonej, wyprostowanej pozycji. Ułatwia to inhalację i pomaga w dostaniu się leku do płuc.

10. Wprowadzić ustnik i wykonywać powolne, głębokie oddechy. Następnie wykonywać normalnie wdechy i wydechy przez ustnik, aż do zakończenia przyjmowania leku. Przyjmowanie leku powinno trwać około 14 minut, ale może zająć do 20 minut. Podczas przyjmowania leku należy trzymać nebulizator poziomo (ryc. 7).



Rycina 7

#### **ANEKS IV**

### **WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**



## **Wnioski naukowe**

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji amikacyna (wyłącznie produkt dopuszczony do obrotu w procedurze scentralizowanej), wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

W świetle dostępnych danych z literatury dotyczących zwiększonego ryzyka ototoksyczności u pacjentów z określonymi mutacjami mitochondrialnego rRNA oraz w świetle prawdopodobnego mechanizmu działania, komitet PRAC uznaje, że związek przyczynowy pomiędzy *amikacyną (wyłącznie produkt dopuszczony do obrotu w procedurze scentralizowanej)* a zwiększonym ryzykiem ototoksyczności związanej z aminoglikozydami u pacjentów z mutacjami mitochondrialnymi jest co najmniej uzasadnioną możliwością. Komitet PRAC uznał, że należy wprowadzić odpowiednie zmiany do druków informacyjnych produktów zawierających *amikacynę (wyłącznie produkt dopuszczony do obrotu w procedurze scentralizowanej)*.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

## **Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji amikacyna (wyłącznie produkt dopuszczony do obrotu w procedurze scentralizowanej) komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego substancję czynną amikacynę (wyłącznie produkt dopuszczony do obrotu w procedurze scentralizowanej) pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.