

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ARIKAYCE liposomal 590 mg Dispersion für einen Vernebler

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält Amikacinsulfat entsprechend 590 mg Amikacin in einer liposomalen Formulierung. Die mittlere abgegebene Dosis je Durchstechflasche beträgt etwa 312 mg Amikacin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Dispersion für einen Vernebler

Weiß, milchig, wässrige Dispersion für einen Vernebler.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ARIKAYCE liposomal wird angewendet zur Behandlung von Lungeninfektionen, verursacht durch zum *Mycobacterium-avium*-Komplex (MAC) gehörende nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM), bei Erwachsenen mit begrenzten Behandlungsoptionen, die keine zystische Fibrose haben (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Die offiziellen Richtlinien für die angemessene Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit ARIKAYCE liposomal sollte von Ärzten eingeleitet und betreut werden, die in der Behandlung von nicht-tuberkulösen Lungenerkrankungen, verursacht durch zum *Mycobacterium-avium*-Komplex gehörende Erreger, erfahren sind.

ARIKAYCE liposomal sollte zusammen mit weiteren Antibiotika angewendet werden, die bei Lungeninfektionen durch zum *Mycobacterium-avium*-Komplex gehörende Erreger wirksam sind.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt eine Durchstechflasche (590 mg) einmal täglich, angewendet als orale Inhalation.

Behandlungsdauer

Die Behandlung mit liposomalem Amikacin zur Inhalation im Rahmen einer Antibiotika-Kombinationstherapie sollte nach Konversion der Sputumkultur noch für 12 Monate fortgesetzt werden.

Wenn nach maximal 6-monatiger Behandlungsdauer keine Konversion der Sputumkultur erzielt wurde, sollte die Behandlung mit liposomalem Amikacin zur Inhalation nicht weiter fortgesetzt werden.

Die maximale Behandlungsdauer mit liposomalem Amikacin zur Inhalation sollte 18 Monate nicht überschreiten.

Ausgelassene Dosen

Wenn eine Tagesdosis Amikacin ausgelassen wurde, sollte die nächste Dosis am nächsten Tag angewendet werden. Es sollte keine doppelte Dosis angewendet werden, um eine ausgelassene Dosis auszugleichen.

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Liposomales Amikacin zur Inhalation wurde nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung untersucht. Da Amikacin nicht in der Leber metabolisiert wird, ist bei Vorliegen einer Leberfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Liposomales Amikacin zur Inhalation wurde nicht bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung untersucht. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung ist die Anwendung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von liposomalem Amikacin zur Inhalation bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur Inhalation.

Liposomales Amikacin zur Inhalation darf nur mit dem Lamira Inhalationssystem (Vernebler, Aerosolerzeuger und Steuereinheit (Base Controller)) angewendet werden. Hinweise zur Anwendung, siehe Abschnitt 6.6. Es darf nicht durch eine andere Art der Anwendung oder mit einem anderen Inhalationssystem angewendet werden.

ARIKAYCE liposomal wird ausschließlich mit einem Lamira Inhalationssystem angewendet. Wie auch bei allen anderen Arzneimitteln, die vernebelt angewendet werden, ist die Menge, die in die Lungen gelangt, von patientenspezifischen Faktoren abhängig. Während der empfohlenen *In-vitro*-Tests, die mit dem Atemmuster eines Erwachsenen (Atemzugvolumen von 500 ml, 15 Atemzüge pro Minute, Verhältnis Einatmung:Ausatmung von 1:1) durchgeführt wurden, betrug die mittlere aus dem Mundstück abgegebene Dosis etwa 312 mg Amikacin (etwa 53% der enthaltenen Dosis). Bei einer angenommenen Vernebelungszeit von 14 Minuten betrug die durchschnittliche Rate der Wirkstoffabgabe 22,3 mg/min. Der mediane massenbezogene aerodynamische Durchmesser (MMAD) der vernebelten Aerosol-Tropfen liegt bei etwa 4,7 µm, der D₁₀-Wert bei 2,4 µm und der D₉₀-Wert bei 9,0 µm (bestimmt mit der Next-Generation-Impactor-Methode).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, ein anderes Aminoglykosid-Antibiotikum oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen Soja.

Gleichzeitige Anwendung mit einem anderen Aminoglykosid (unabhängig von der Art der Anwendung).

Schwere Nierenfunktionsstörung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anaphylaxie und Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei Patienten, die liposomales Amikacin zur Inhalation anwendeten, wurden schwere und potentiell lebensbedrohliche Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie beschrieben.

Vor Beginn einer Behandlung mit liposomalem Amikacin zur Inhalation muss untersucht werden, ob es in der Vergangenheit zu Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Aminoglykosiden gekommen ist. Bei Auftreten einer Anaphylaxie oder Überempfindlichkeitsreaktion ist die Anwendung von liposomalem Amikacin zur Inhalation zu beenden und es sind geeignete unterstützende Maßnahmen einzuleiten.

Allergische Alveolitis

In klinischen Studien wurden bei Anwendung von liposomalem Amikacin zur Inhalation Fälle von allergischer Alveolitis und Pneumonitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Auftreten einer allergischen Alveolitis ist die Behandlung mit liposomalem Amikacin zur Inhalation zu beenden und die Patienten sind angemessen medizinisch zu behandeln.

Bronchospasmus

In klinischen Studien wurden bei Anwendung von liposomalem Amikacin zur Inhalation Fälle von Bronchospasmus beobachtet. Bei Patienten mit einer reaktiven Atemwegserkrankung, Asthma oder Bronchospasmus in der Anamnese sollte liposomales Amikacin zur Inhalation nach Anwendung eines kurzwirksamen Bronchodilatators angewendet werden. Bei Hinweisen auf einen durch die Inhalation von liposomalem Amikacin bedingten Bronchospasmus kann der Patient mit Bronchodilatoren vorbehandelt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Exazerbation einer Grunderkrankung der Lungen

In klinischen Studien wurden bei mit liposomalem Amikacin zur Inhalation behandelten Patienten häufiger Exazerbationen der Grunderkrankungen der Lunge (chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, infektiöse Exazerbation einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung, Verschlimmerung der Bronchiektasie durch Infektion) beschrieben als bei Patienten, die kein liposomales Amikacin zur Inhalation erhielten. Bei Patienten mit diesen Grunderkrankungen ist bei Beginn einer Behandlung mit liposomalem Amikacin zur Inhalation Vorsicht geboten. Bei Anzeichen einer Exazerbation ist zu erwägen, die Behandlung mit liposomalem Amikacin zur Inhalation abubrechen.

Ototoxizität

In klinischen Studien wurde bei mit liposomalem Amikacin zur Inhalation behandelten Patienten häufiger eine Ototoxizität (einschließlich Taubheit, Schwindelgefühl, Präsynkopen, Tinnitus und Vertigo) beschrieben als bei Patienten, die kein liposomales Amikacin zur Inhalation erhielten. Die am häufigsten beschriebene Nebenwirkung im Zusammenhang mit einer Ototoxizität war ein Tinnitus.

Bei allen Patienten sollte regelmäßig der Hör- und Gleichgewichtssinn überwacht werden. Bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Störung des Hör- oder Gleichgewichtssinns werden häufige Kontrollen empfohlen.

Wenn es während der Behandlung zu einer Ototoxizität kommt, sollte in Erwägung gezogen werden, die Behandlung mit liposomalem Amikacin zur Inhalation zu beenden.

Bei Patienten mit mitochondrialen DNA-Mutationen (insbesondere einer Substitution des Nukleotids 1555 A zu G im 12S rRNA-Gen) besteht ein erhöhtes Ototoxizitätsrisiko, selbst wenn die

Aminoglykosid-Serumspiegel während der Behandlung innerhalb des empfohlenen Bereichs liegen. Bei solchen Patienten sollten alternative Behandlungsmöglichkeiten in Erwägung gezogen werden.

Bei Patienten mit relevanten Mutationen oder Aminoglykosid-induzierter Taubheit in der mütterlichen Vorgeschichte sollten alternative Behandlungen oder genetische Untersuchungen vor der Anwendung in Betracht gezogen werden.

Nephrotoxizität

In klinischen Studien wurde bei mit liposomalem Amikacin zur Inhalation behandelten Patienten eine Nephrotoxizität beschrieben. Bei allen Patienten sollte regelmäßig die Nierenfunktion überwacht werden, und bei Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionsstörung werden häufige Kontrollen empfohlen.

Bei Patienten, bei denen während der Behandlung Anzeichen einer Nephrotoxizität auftreten, ist in Erwägung zu ziehen, liposomales Amikacin zur Inhalation abzusetzen.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist die Anwendung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Neuromuskuläre Blockade

In klinischen Studien wurden bei mit liposomalem Amikacin zur Inhalation behandelten Patienten neuromuskuläre Störungen (in Form von Muskelschwäche, peripherer Neuropathie und Gleichgewichtsstörung) beschrieben. Aminoglykoside können durch eine kurareartige Wirkung an der motorischen Endplatte Muskelschwäche verstärken. Die Anwendung von liposomalem Amikacin bei Patienten mit *Myasthenia gravis* wird nicht empfohlen. Patienten mit einer bekannten oder vermuteten neuromuskulären Erkrankung sollten engmaschig überwacht werden.

Gemeinsame Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Die gemeinsame Anwendung von liposomalem Amikacin zur Inhalation mit anderen Aminoglykosiden ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die gemeinsame Anwendung mit anderen Arzneimitteln, die den Hörsinn, den Gleichgewichtssinn oder die Nierenfunktion beeinflussen (einschließlich Diuretika), wird nicht empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit liposomalem Amikacin zur Inhalation durchgeführt.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die Anwendung von liposomalem Amikacin zur Inhalation mit einem anderen Aminoglykosid ist kontraindiziert (unabhängig von der Art der Anwendung) (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige und/oder sequenzielle Anwendung von liposomalem Amikacin zur Inhalation zusammen mit anderen Arzneimitteln mit neurotoxischem, nephrotoxischem oder ototoxischem Potential, die die Toxizität von Aminoglykosiden verstärken können (z. B. diuretische Wirkstoffe wie Etacrynsäure, Furosemid oder intravenöses Mannitol), wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von liposomalem Amikacin zur Inhalation bei Schwangeren vor. Es wird erwartet, dass die systemische Exposition gegenüber Amikacin nach

Inhalation von liposomalem Amikacin - im Vergleich zu der nach parenteraler Anwendung von Amikacin - niedrig ausfällt.

Es liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Aminoglykosiden bei Schwangeren vor. Aminoglykoside können den Fötus schädigen. Aminoglykoside passieren die Plazenta und es liegen Berichte vor, denen zufolge es bei Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft Streptomycin erhalten hatten, zu vollständiger, irreversibler, bilateraler kongenitaler Taubheit kam. Auch wenn keine Berichte über unerwünschte Wirkungen auf den Fötus oder ein Neugeborenes nach Behandlung von Schwangeren mit anderen Aminoglykosiden vorliegen, ist eine Schädigung potenziell möglich. Es wurden keine tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität von inhalativem Amikacin durchgeführt. In Studien zur Reproduktionstoxizität von parenteral verabreichtem Amikacin an Mäusen, Ratten und Kaninchen wurden keine fetalen Missbildungen beschrieben.

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von liposomalem Amikacin zur Inhalation während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es gibt keine Informationen darüber, ob Amikacin in die Muttermilch übergeht. Es wird jedoch erwartet, dass die systemische Exposition gegenüber Amikacin nach Inhalation von liposomalem Amikacin - im Vergleich zu der nach parenteraler Anwendung von Amikacin - niedrig ausfällt.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit liposomalem Amikacin zur Inhalation verzichtet werden soll / die Behandlung mit liposomalem Amikacin zur Inhalation zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien mit liposomalem Amikacin zur Inhalation durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Amikacin hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Anwendung von liposomalem Amikacin zur Inhalation kann Schwindelgefühl und andere vestibuläre Störungen zur Folge haben (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie während der Anwendung von liposomalem Amikacin zur Inhalation kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen dürfen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten beschriebenen respiratorischen Nebenwirkungen waren Dysphonie (42,6%), Husten (30,9%), Dyspnoe (14,4%), Hämoptoe (10,9%), Schmerzen im Oropharynx (9,2%) und Bronchospasmus (2,2%). Weitere häufig genannte, nicht die Atemwege betreffende Nebenwirkungen waren Ermüdung (7,2%), Diarrhoe (6,4%), Exazerbation der Bronchiektasie durch Infektion (6,2%) und Übelkeit (5,9%).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) (1,5%), Hämoptoe (1,2%) und Exazerbation der Bronchiektasie durch Infektion (1,0%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 1 sind Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklasse, basierend auf Daten aus klinischen Studien und Postmarketing-Daten, angegeben. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die

Angaben zu Häufigkeiten folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1 – Zusammenfassende Übersicht über Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Exazerbation der Bronchiektasie durch Infektion	Häufig
	Laryngitis	Häufig
	Orale Candidose	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische Reaktionen	Nicht bekannt
	Allergische Reaktionen	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Angst	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
	Schwindelgefühl	Häufig
	Dysgeusie	Häufig
	Aphonie	Häufig
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gleichgewichtsstörung	Häufig
	Tinnitus	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Taubheit	Häufig
	Dysphonie	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Dyspnoe	Sehr häufig
	Husten	Sehr häufig
	Hämoptye	Sehr häufig
	Schmerzen im Oropharynx	Häufig
	Allergische Alveolitis	Häufig
	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	Häufig
	Giemen	Häufig
	Husten mit Auswurf	Häufig
	Sputum vermehrt	Häufig
	Bronchospasmus	Häufig
	Pneumonitis	Häufig
	Stimmbandentzündung	Häufig
	Rachenreizung	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Diarrhoe	Häufig
	Übelkeit	Häufig
	Erbrechen	Häufig
	Mundtrockenheit	Häufig
	Appetit vermindert	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag	Häufig
	Pruritus	Häufig

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie	Häufig
	Arthralgie	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nierenfunktionsbeeinträchtigung	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung	Häufig
	Fieber	Häufig
	Brustkorbbeschwerden	Häufig
Untersuchungen	Gewicht erniedrigt	Häufig

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden keine Nebenwirkungen identifiziert, die speziell im Zusammenhang mit einer Überdosierung von liposomalem Amikacin zur Inhalation standen. Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionsstörung, Taubheit, vestibulärer Störung oder Störung der neuromuskulären Transmission können nach einer Überdosierung eine Verschlechterung der vorbestehenden Störung zeigen.

Im Fall einer Überdosierung ist die Behandlung mit liposomalem Amikacin zur Inhalation sofort zu beenden. Wenn eine schnelle Entfernung von Amikacin geboten ist, um eine Zielorganschädigung zu vermeiden, wie beispielsweise bei Personen mit Nierenfunktionsstörung, lässt sich die Elimination von Amikacin aus dem Blut mittels Peritoneal- oder Hämodialyse beschleunigen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Andere Aminoglykoside.
ATC-Code: J01GB06

Wirkmechanismus

Amikacin bindet an ein spezifisches Rezeptorprotein auf der 30S-Untereinheit von Bakterien-Ribosomen und stört einen Initiationskomplex aus mRNA (Messenger-RNA) und der 30S-Untereinheit, wodurch die Proteinsynthese gehemmt wird.

Resistenz

Der Resistenzmechanismus von Mykobakterien gegenüber Amikacin wurde mit Mutationen im rrs-Gen für die 16S-rRNA in Zusammenhang gebracht.

Klinische Erfahrung

Die Wirksamkeit von liposomalem Amikacin zur Inhalation wurde in Studie INS-212, einer randomisierten, unverblindeten Studie mit erwachsenen Patienten mit Lungeninfektion, verursacht durch dem MAC angehörende nicht-tuberkulöse Mykobakterien, untersucht.

Patienten, bei denen durch eine mindestens 6-monatige Behandlung mit einer oder mehreren Kombinationstherapien vor Einschluss in die Studie keine Konversion der Sputumkultur erzielt werden konnte, wurden randomisiert der zusätzlichen Anwendung von ARIKAYCE zur vorherigen Kombinationstherapie oder einem alleinigen Fortsetzen der vorherigen Kombinationstherapie zugeteilt. Patienten, bei denen eine Konversion der Sputumkultur erzielt wurde, definiert als 3 aufeinanderfolgende negative MAC Sputumkulturen bis Monat 6 der Behandlung, setzten die Behandlung nach Erreichen der Konversion der Sputumkultur für bis zu 12 Monate fort. Patienten, bei denen in Monat 6 keine Konversion der Sputumkultur erzielt worden war, wurden in Monat 8 aus der Studie genommen.

Insgesamt wurden 335 Patienten randomisiert und behandelt (ARIKAYCE liposomal + vorherige Kombinationstherapie n = 223; nur vorherige Kombinationstherapie n = 112) (Sicherheitspopulation). Die mediane Dauer der vorherigen Kombinationstherapie betrug im Behandlungsarm mit ARIKAYCE liposomal + vorheriger Kombinationstherapie 2,6 Jahre und im Behandlungsarm mit alleiniger Fortsetzung der vorherigen Kombinationstherapie 2,4 Jahre. Die Patienten wurden nach ihrem Raucherstatus (aktuelle Raucher oder nicht) und nach dem Erhalt der Kombinationstherapie beim Screening (aktuell behandelt oder seit mindestens 3 Monaten vor dem Screening nicht behandelt) stratifiziert. Der primäre Endpunkt war eine dauerhafte Konversion der Sputumkultur, definiert als Anteil der randomisierten Patienten, die nach 6-monatiger Behandlung eine Konversion der Sputumkultur erzielt hatten und 3 Monate nach Behandlungsende keine positive Kultur in festem Medium bzw. nicht mehr als zwei Bouillonkulturen hatten.

In der Gruppe mit ARIKAYCE liposomal + vorheriger Kombinationstherapie erzielten 65 (29,0%) und in der Gruppe mit alleiniger Fortsetzung der vorherigen Kombinationstherapie 10 (8,9%) Patienten nach 6-monatiger Behandlung eine Konversion der Sputumkultur ($p < 0,0001$). Bezogen auf diese zeigten in der primären Analyse 16,1% [36/224] vs. 0% [0/112] (p -Wert $< 0,0001$) 3 Monate nach Behandlungsende eine dauerhafte Konversion der Sputumkultur.

In einer Posthoc-Analyse, bei der Patienten mit bei Studienbeginn negativen Kulturen (festes Medium oder Bouillon) ausgeschlossen waren und in der jede nach der Behandlung erhaltene positive Kultur (festes Medium oder Bouillon) als positiv gezählt wurde, zeigten in der Gruppe mit ARIKAYCE liposomal + vorheriger Kombinationstherapie 30/224 (13,4 %) und in der Gruppe mit alleiniger Fortsetzung der vorherigen Kombinationstherapie 0/112 (0 %) 3 Monate nach Behandlungsende eine dauerhafte Konversion der Sputumkultur. Die entsprechenden Werte 12 Monate nach Behandlungsende waren 25/224 (11 %) vs. 0/112 (0 %).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für liposomales Amikacin zur Inhalation eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in Lungeninfektionen durch NTM gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Konzentrationen im Sputum

Nach einmal täglicher Inhalation von 590 mg liposomalem Amikacin betrugen die Konzentrationen im Sputum bei MAC-Patienten 1 bis 4 Stunden nach der Inhalation im 1. Monat 1.720 µg/g, im 3. Monat

884 µg/g und im 6. Monat 1.300 µg/g. Die Amikacin-Konzentrationen waren sehr variabel (CV% > 100 %). 48 bis 72 Stunden nach der Inhalation nahmen die Amikacin-Konzentrationen im Sputum auf etwa 5% der 1 bis 4 Stunden nach der Inhalation gemessenen Konzentrationen ab.

Serum-Konzentrationen

Nach täglicher Inhalation von 590 mg ARIKAYCE (mit Erreichen des Steady-States) betrug die mediane AUC₀₋₂₄ im Serum von MAC-Patienten 16,7 µg*h/ml (Spannweite: 4,31 bis 55,6 µg*h/ml; n = 53) und die mediane C_{max} im Serum 1,81 µg/ml (Spannweite: 0,482 bis 6,87 µg/ml; n = 53).

Verteilung

Amikacin wird zu ≤10% an Serumproteine gebunden. Das mittlere totale apparente Verteilungsvolumen wurde auf etwa 5,0 l/kg geschätzt.

Biotransformation

Amikacin wird nicht metabolisiert.

Elimination

Amikacin wird unverändert im Harn ausgeschieden, vorwiegend mittels glomerulärer Filtration. Die mediane apparente terminale Serumhalbwertszeit von Amikacin lag nach Inhalation von ARIKAYCE liposomal im Bereich von etwa 3,29 bis 14,0 Stunden.

Eine populationspharmakokinetische Analyse zu ARIKAYCE liposomal mit 53 Patienten im Alter von 20 bis 84 Jahren mit NTM-Lungenerkrankung wies auf eine Amikacin-Clearance von 34 l/h hin. Als einzige klinische Kovariable mit prädiktivem Wert für die Amikacin-Clearance wurde das Körpergewicht identifiziert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Kanzerogenität

In einer 2-jährigen Kanzerogenitätsstudie mit liposomalem Amikacin zur Inhalation, in der Ratten Dosen von 5, 15 und 45 mg/kg/Tag erhielten, wurden bei 2 von 120 Ratten (0/60 Männchen und 2/60 Weibchen), die die höchste untersuchte Dosis (45 mg/kg/Tag) erhalten hatten, Plattenepithelkarzinome der Lungen beobachtet. Diese ARIKAYCE-Dosis war nach Normalisierung auf Grundlage des Lungengewichts um den Faktor 6 höher als die klinische Dosis. Unter der mittleren Dosis von 15 mg/kg/Tag, die dem Doppelten der klinischen Dosis nach Normalisierung auf Grundlage des Lungengewichts entspricht, wurden keine Plattenepithelkarzinome beobachtet. Die Plattenepithelkarzinome können auf eine hohe Partikelbelastung der Rattenlungen nach Anwendung von liposomalem Amikacin zur Inhalation zurückzuführen sein. Die Relevanz dieser Lungentumorbefunde für mit liposomalem Amikacin zur Inhalation behandelte Menschen ist nicht bekannt. Bei Hunden, die 9 Monate lang tägliche Inhalationen mit bis zu 30 mg/kg/Tag liposomalem Amikacin erhielten (etwa das 3- bis 11-Fache der empfohlenen Dosis beim Menschen auf Grundlage des Lungengewichts), wurden keine präneoplastischen oder neoplastischen Veränderungen in den Lungen beobachtet.

Genotoxizität

In einem Panel von *In-vitro*- und *In-vivo*-Genotoxizitätstests (mikrobieller Mutagenese-Test [*in vitro*], Maus-Lymphom-Mutationstest [*in vitro*], Chromosomenaberrationstest [*in vitro*] und Micronucleus-Test an Ratten [*in vivo*]) wurden keine Hinweise auf eine Mutagenität oder Genotoxizität liposomaler Amikacin-Formulierungen beobachtet.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Es wurden keine tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität von inhalativem Amikacin durchgeführt. In Nicht-GLP-Studien zu einer Reproduktionstoxizität an Mäusen und Ratten wurden nach parenteraler Verabreichung von Amikacin keine Auswirkungen auf die Fertilität und keine fetale Toxizität beschrieben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Cholesterol
Colfoscerilpalmitat
Natriumchlorid
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

ARIKAYCE kann bis zu 4 Wochen lang bei Raumtemperatur unterhalb von 25 °C aufbewahrt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede 10-ml-Durchstechflasche aus klarem Typ-I-Borosilikatglas ist mit einem Bromobutyl-Gummistopfen und einem Flip-Tear-Off-Verschluss aus Aluminium mit Kappe verschlossen.

Packungen mit 28 Durchstechflaschen. Die Packung enthält außerdem den Lamira Vernebler und 4 Aerosolerzeuger.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Durchstechflaschen, die eingefroren sind/waren, verwerfen.

Hat das Arzneimittel einmal Raumtemperatur angenommen, müssen etwaige verbleibende Reste nach 4 Wochen entsorgt werden.

Wenn die aktuelle Dosis im Kühlschrank aufbewahrt wird, muss die Durchstechflasche mit ARIKAYCE liposomal aus dem Kühlschrank entnommen werden und zunächst Raumtemperatur erreichen. Zum Vorbereiten von ARIKAYCE liposomal die Durchstechflasche kräftig schütteln, bis der Inhalt homogen und gut durchmischt aussieht. Zum Öffnen der Durchstechflasche mit ARIKAYCE liposomal die Plastikcappe abnehmen. Dann den Metallring nach unten ziehen. Den

Metallring vorsichtig abziehen und den Gummistopfen entfernen. Den Inhalt der Durchstechflasche mit ARIKAYCE liposomal in das Arzneimittelreservoir des Lamira Verneblers füllen.

ARIKAYCE liposomal wird nach Vernebelung mit dem Lamira Inhalationssystem durch orale Inhalation angewendet. ARIKAYCE liposomal darf nur mit dem Lamira Inhalationssystem (Vernebler, Aerosolerzeuger und Steuereinheit (Base Controller)) angewendet werden. ARIKAYCE liposomal darf nicht mit anderen Inhalationssystemen angewendet werden. Füllen Sie keine anderen Arzneimittel in den Lamira Vernebler.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Insmmed Netherlands B.V.
Stadsplateau 7
3521 AZ Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1469/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Oktober 2020

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der MAH hat einen Patientenpass entwickelt, der dem Arzneimittel im Umkarton beiliegt. Der Text auf dem Patientenpass ist Bestandteil der Produktinformation – bitte beachten Sie hierzu Anhang III, A. ETIKETTIERUNG.

Der Patientenpass soll die Patienten darüber informieren, dass die Anwendung von ARIKAYCE liposomal mit dem Auftreten einer allergischen Alveolitis einhergehen kann.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR 28 DURCHSTECHFLASCHEN IN 4 UMKARTONS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ARIKAYCE liposomal 590 mg Dispersion für einen Vernebler
Amikacin

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält Amikacinsulfat entsprechend 590 mg Amikacin in einer liposomalen Formulierung.
Die mittlere abgegebene Dosis je Durchstechflasche beträgt etwa 312 mg Amikacin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Cholesterol, Colfoscerilpalmitat, Natriumchlorid, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Dispersion für einen Vernebler

28 Durchstechflaschen
4 Lamira Aerosolerzeuger
1 Lamira Vernebler

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur Inhalation.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Nicht geöffnete Durchstechflaschen können bis zu 4 Wochen lang bei Raumtemperatur unterhalb von 25 °C aufbewahrt werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1469/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Arikayce

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (ZWISCHENVERPACKUNG) MIT EINSATZ FÜR 7 DURCHSTECHFLASCHEN UND 1 LAMIRA AEROSOLERZEUGER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ARIKAYCE liposomal 590 mg Dispersion für einen Vernebler
Amikacin

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält Amikacinsulfat entsprechend 590 mg Amikacin in einer liposomalen Formulierung.
Die mittlere abgegebene Dosis je Durchstechflasche beträgt etwa 312 mg Amikacin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Cholesterol, Colfoscerilpalmitat, Natriumchlorid, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Dispersion für einen Vernebler

7 Durchstechflaschen
1 Lamira Aerosolerzeuger

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur Inhalation.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Chargenbezeichnung und Verfalldatum, siehe Durchstechflasche

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Nicht geöffnete Durchstechflaschen können bis zu 4 Wochen lang bei Raumtemperatur unterhalb von 25 °C aufbewahrt werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Insmed Netherlands B.V.

Stadsplateau 7

3521 AZ Utrecht

Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1469/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Chargenbezeichnung und Verfalldatum, siehe Durchstechflasche

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT****17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE****18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

ARIKAYCE liposomal 590 mg Dispersion für einen Vernebler
Amikacin

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zur Inhalation

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

8,9 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DEM PATIENTENPASS

1. WEITERE ANGABEN

Vorderseite

PATIENTENKARTE

Wichtige Informationen zur Sicherheit

**ARIKAYCE liposomal 590 mg
(Amikacin)**

Insmed

Rückseite

ARIKAYCE liposomal (Amikacin) kann schwerwiegende Nebenwirkungen hervorrufen. Diese können zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung auftreten. Sie können gleichzeitig mehr als eine Nebenwirkung haben.

Unter der Behandlung mit ARIKAYCE liposomal kann sich eine allergische Lungenerkrankung (allergische Alveolitis) entwickeln.

WENDEN SIE SICH SOFORT AN IHREN ARZT, wenn es bei Ihnen zu einem oder mehreren der folgenden Krankheitszeichen oder Symptome kommt:

- **Fieber, Husten, zunehmende Atemnot, Gewichtsverlust**
- **Verschlechterung der Lungenfunktion mit Beeinträchtigung der Atmung oder des Allgemeinzustands**

Zur Vorbeugung schwererer Komplikationen und Linderung Ihrer Beschwerden verschreibt Ihr Arzt Ihnen gegebenenfalls weitere Arzneimittel. Ihr Arzt kann die Behandlung gegebenenfalls auch absetzen.

Wichtig

- Versuchen Sie nicht, Nebenwirkungen selbst zu diagnostizieren oder zu behandeln.
- **Bitte tragen Sie diese Karte stets bei sich**, insbesondere, wenn Sie verreisen, in die Notaufnahme müssen oder einen anderen Arzt aufsuchen müssen.
- Informieren Sie unbedingt alle Ärzte bzw. sonstiges medizinisches Fachpersonal, dass Sie mit ARIKAYCE liposomal behandelt werden und zeigen Sie ihnen diese Karte.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht auf dieser Karte angegeben sind.

ARIKAYCE liposomal begonnen am

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

ARIKAYCE liposomal 590 mg Dispersion für einen Vernebler Amikacin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ARIKAYCE liposomal und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ARIKAYCE liposomal beachten?
3. Wie ist ARIKAYCE liposomal anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ARIKAYCE liposomal aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
7. Anleitung zur Anwendung

1. Was ist ARIKAYCE liposomal und wofür wird es angewendet?

ARIKAYCE liposomal ist ein **Antibiotikum** und enthält den Wirkstoff Amikacin. Amikacin gehört zur Antibiotika-Klasse der Aminoglykoside, die das Wachstum bestimmter Bakterien, die Infektionen verursachen, stoppen.

ARIKAYCE liposomal wird als Inhalation angewendet, um **Lungeninfektionen** zu behandeln, die durch Bakterien des *Mycobacterium-avium*-Komplexes verursacht sind. Es wird angewendet bei Erwachsenen mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten, die keine zystische Fibrose haben.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ARIKAYCE liposomal beachten?

ARIKAYCE liposomal darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen **Amikacin** oder andere **Aminoglykoside**, Soja oder **einen der** in Abschnitt 6. genannten **sonstigen Bestandteile** dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie andere Aminoglykoside einnehmen oder anwenden (zum Einnehmen oder als Injektion)
- wenn Ihre Nieren sehr schlecht arbeiten

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie ARIKAYCE liposomal anwenden,

- wenn Sie aufgrund von Atemproblemen ein bronchienerweiterndes Arzneimittel (so genanntes Bedarfs- („Reliever“-) Arzneimittel) anwenden, da Sie dieses dann zuerst, vor der Inhalation von ARIKAYCE liposomal, anwenden sollen;
- wenn Sie **Probleme mit den Nieren** haben, muss gegebenenfalls vor Beginn der Behandlung die Funktion Ihrer Nieren untersucht werden;
- wenn Sie **Probleme mit dem Hören, ein klingelndes oder brummendes Geräusch in den Ohren** (Tinnitus) oder **Gleichgewichtsstörungen** wie Schwindel, eine Störung der Bewegungskoordination Ihrer Muskeln oder ein allgemeines Schwindelgefühl haben oder sich

- benommen fühlen. Sollten Sie Probleme mit dem Hören haben, muss gegebenenfalls vor Behandlungsbeginn oder während der Behandlung ein Hörtest erfolgen;
- wenn Sie noch **andere Lungenerkrankungen** haben;
 - wenn Sie eine Erkrankung haben, die mit Muskelschwäche und Müdigkeit einhergeht, wie beispielsweise eine **Myasthenia gravis**.
 - wenn bei Ihnen oder in Ihrer mütterlichen Vorgeschichte eine Erkrankung durch Mutationen der Mitochondrien (eine genetische Erkrankung) oder ein durch Antibiotika verursachter Hörverlust besteht. Sie sollten Ihren Arzt oder Apotheker informieren, bevor Sie ein Aminoglykosid anwenden; bestimmte mitochondriale Mutationen können das Risiko eines Hörverlustes bei diesem Arzneimittel erhöhen. Ihr Arzt kann eine genetische Untersuchung vor der Anwendung von ARIKAYCE liposomal empfehlen.

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen während der Anwendung von ARIKAYCE liposomal eine der folgenden Situationen eintritt:

- Bewusstseinsverlust, Hautausschlag, Fieber, zunehmende oder neu auftretende Atemprobleme;
 - Verschlechterung von Nierenproblemen;
 - Probleme mit den Ohren wie Klingeln in den Ohren oder Hörverlust.
- Siehe Abschnitt 4.

Kinder und Jugendliche

ARIKAYCE liposomal darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Anwendung von ARIKAYCE liposomal zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. anwenden, ist besondere Vorsicht geboten, da diese Wechselwirkungen mit ARIKAYCE liposomal haben könnten. Dies gilt beispielsweise für die folgenden Arzneimittel:

- Diuretika („Wassertabletten“) wie Etacrynsäure, Furosemid oder Mannitol
- andere Arzneimittel, die Ihre Nieren, Ihr Hörvermögen oder Ihr Gleichgewicht beeinträchtigen oder die Muskelkraft verringern können

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, sollten Sie ARIKAYCE liposomal nicht anwenden. Fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit ARIKAYCE liposomal schwanger werden. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, ob Sie die Anwendung von ARIKAYCE liposomal beenden müssen.

Es ist nicht bekannt, ob Amikacin beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Wenn Sie stillen, wird Ihr Arzt Ihnen sagen, ob Sie das Stillen oder die Behandlung mit diesem Arzneimittel beenden sollen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

ARIKAYCE liposomal kann Benommenheit, Schwindel und andere Störungen des Gleichgewichtssinns verursachen. Sie sind angehalten, während der Anwendung von ARIKAYCE liposomal kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen. Bitte wenden Sie sich bei Fragen an Ihren Arzt.

3. Wie ist ARIKAYCE liposomal anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis ist **eine Durchstechflasche** von ARIKAYCE liposomal als einmal tägliche Inhalation über den Mund mit dem Lamira Vernebler. Nach 6-monatiger Behandlung wird Ihr Arzt Ihnen mitteilen, ob Sie die Behandlung fortsetzen oder beenden sollen. Die maximale Behandlungsdauer beträgt 18 Monate.

Anwendung von ARIKAYCE liposomal

Wenn Sie ein bronchienerweiterndes Arzneimittel (so genanntes Bedarfs- („Reliever“-) Arzneimittel) anwenden, wenden Sie dieses zuerst an, bevor Sie ARIKAYCE liposomal inhalieren.

Jede Durchstechflasche **ist nur für eine Anwendung** bestimmt.

- **Sie dürfen** ARIKAYCE liposomal **nur** mit einem an eine Lamira Steuereinheit (Base Controller) angeschlossenen Lamira Vernebler und Aerosolerzeuger anwenden. Die Anwendung des Arzneimittels mit dem Lamira Inhalationssystem ist in Abschnitt 7 beschrieben.
- **Sie dürfen** ARIKAYCE liposomal **nicht** mit anderen Handteilen oder Aerosolerzeugern anwenden.
- **Sie dürfen keine** anderen Arzneimittel in den Lamira Vernebler einfüllen.
- **Sie dürfen** die Flüssigkeit in der Durchstechflasche **nicht** trinken.
- **Bitte lesen Sie die Anleitung zur Anwendung** am Ende dieser Packungsbeilage.

Wie und wann wird der Lamira Vernebler ausgetauscht?

Verwenden Sie jeweils einen Lamira Vernebler für einen 28-tägigen Behandlungszyklus. Wechseln Sie den Aerosolerzeuger einmal wöchentlich. Jede Packung ARIKAYCE liposomal enthält vier Aerosolerzeuger. Bitte lesen Sie in den Anweisungen des Herstellers nach, wie das Gerät zu reinigen und aufzubewahren ist.

Wenn Sie eine größere Menge von ARIKAYCE liposomal angewendet haben, als Sie sollten

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie Bedenken haben, dass Sie eine zu große Menge dieses Arzneimittels inhaliert haben könnten.

Wenn Sie die Anwendung von ARIKAYCE liposomal vergessen haben

Wenn Sie die Anwendung Ihres Arzneimittels vergessen haben, wenden Sie es am Tag der ausgelassenen Anwendung sobald wie möglich an. Inhalieren Sie nicht mehr als eine Dosis an einem Tag, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von ARIKAYCE liposomal abbrechen

Wenn Sie aus irgendeinem Grund entscheiden, die Anwendung von ARIKAYCE liposomal abbrechen, müssen Sie Ihren Arzt informieren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie:

- bei der Anwendung von ARIKAYCE liposomal Überempfindlichkeitsreaktionen oder schwere allergische Reaktionen haben (z. B. mit niedrigem Blutdruck, Bewusstseinsverlust, schwerem Hautausschlag oder stark pfeifendem Atemgeräusch und Atemnot). Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist nicht bekannt.
- eine Verschlechterung Ihrer üblichen Lungenprobleme oder neue Atemprobleme (z. B. Atemnot oder pfeifendes Atemgeräusch) feststellen. Dies könnte ein Hinweis auf eine schwere Entzündung in den Lungen sein, die behandelt werden muss und bedeuten kann, dass Sie die

Behandlung mit ARIKAYCE liposomal beenden müssen. Diese schweren Nebenwirkungen treten häufig bis sehr häufig auf.

Andere Nebenwirkungen:

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn es bei Ihnen zu einer der folgenden Nebenwirkungen kommt:

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schwierigkeiten mit dem Sprechen
- Atemprobleme
- Husten
- Abhusten von Blut

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Infektion, die dazu führt, dass sich Ihre Lungenprobleme verschlechtern
- Zunahme von aus den Lungen abgehustetem Schleim
- Tiefsitzender Husten
- Pfeifendes Atemgeräusch
- Rachenreizung
- Halsschmerzen
- Verlust der Stimme
- Soor (eine Pilzinfektion) im Mund
- Schmerzen im Mund
- Änderung des Geschmacksempfindens
- Lungenentzündung
- Kopfschmerzen
- Schwindelgefühl
- Unsicheres/„wackeliges“ Gefühl
- Durchfall
- Übelkeit
- Erbrechen
- Mundtrockenheit
- Appetitminderung
- Hautjucken
- Taubheit
- Klingelgeräusch in den Ohren
- Nierenprobleme, einschließlich schlechter Nierenfunktion
- Gelenkschmerzen
- Muskelschmerzen
- Hautausschlag
- Müdigkeit
- Beschwerden im Brustkorb
- Fieber
- Gewichtsverlust

Gelegentlich auftretende Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Angst

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist ARIKAYCE liposomal aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Durchstechflasche nach EXP angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Durchstechflaschen, die einmal eingefroren waren, müssen entsorgt werden.

Wenn die Dosis, die Sie anwenden möchten, gekühlt ist, nehmen Sie die Durchstechflasche aus dem Kühlschrank. Warten Sie dann, bis sie Raumtemperatur angenommen hat, bevor Sie sie anwenden.

Alternativ kann ARIKAYCE liposomal maximal bis zu 4 Wochen lang bei Raumtemperatur unterhalb von 25 °C aufbewahrt werden. Hat das Arzneimittel einmal Raumtemperatur erreicht, muss verbleibendes Arzneimittel nach Ablauf von 4 Wochen entsorgt werden.

Das Arzneimittel ist eine milchig-weiße Flüssigkeit in einer durchsichtigen Durchstechflasche. Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn Sie eine Veränderung der Farbe oder kleine Klumpen bemerken, die in der Durchstechflasche schwimmen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was ARIKAYCE liposomal enthält

- Der Wirkstoff ist Amikacin. Jede Durchstechflasche enthält Amikacinsulfat entsprechend 590 mg Amikacin in einer liposomalen Formulierung. Die mittlere abgegebene Dosis je Durchstechflasche beträgt etwa 312 mg Amikacin.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Cholesterol, Colfoscerilpalmitat, Natriumchlorid, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

Wie ARIKAYCE liposomal aussieht und Inhalt der Packung

ARIKAYCE liposomal ist eine weiße bis gelblich-weiße, milchige Dispersion für einen Vernebler in einer 10-ml-Durchstechflasche aus Glas, die mit einem Gummistopfen und einem Flip-Tear-Off-Verschluss aus Metall und einer Kappe verschlossen ist.

Eine Packung mit 28 Durchstechflaschen entspricht dem Vorrat für 28 Tage (eine Durchstechflasche pro Tag). Eine Packung ARIKAYCE liposomal enthält 4 Kartons mit jeweils 7 Durchstechflaschen und 1 Aerosolerzeuger. Die Packung mit dem 28-Tage-Vorrat enthält außerdem 1 Lamira Vernebler.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Almac Pharma Services (Ireland) Ltd.

Finnabair Industrial Estate,
Dundalk, Co. Louth, A91 P9KD,
Irland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar, Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

7. Anleitung zur Anwendung

ARIKAYCE liposomal ist zur Inhalation über den Mund mit dem Lamira Inhalationssystem bestimmt.

Bitte lesen Sie vor der Anwendung Ihres Lamira Inhalationssystem die detaillierten Informationen in der vollständigen Bedienungsanleitung, die dem Gerät beiliegt, und stellen Sie sicher, dass Sie diese verstanden haben. Sie finden dort weitere Einzelheiten dazu, wie Sie das Lamira Inhalationssystem zusammensetzen, vorbereiten, anwenden, reinigen und desinfizieren.

Waschen Sie sich mit Wasser und Seife die Hände, und trocknen Sie sich die Hände gründlich ab.

Bauen Sie das Vernebler wie in der vollständigen Bedienungsanleitung dargestellt zusammen, einschließlich der Verbindung zur Steuereinheit (Base Controller).

Vorbereitung des Arzneimittels für die Anwendung:

1. Es wird empfohlen, die Durchstechflasche mindestens 45 Minuten vor der Anwendung aus dem Kühlschrank zu nehmen, damit sie Raumtemperatur annehmen kann. Sie dürfen keine anderen Arzneimittel in den Lamira Vernebler einfüllen.
2. Schütteln Sie die Durchstechflasche mit ARIKAYCE liposomal kräftig, bis das Arzneimittel homogen (einheitlich/gleichmäßig) und gut durchmischt aussieht.
3. Nehmen Sie die orangefarbene Kappe von der Durchstechflasche ab und legen Sie sie zur Seite (Abbildung 1).

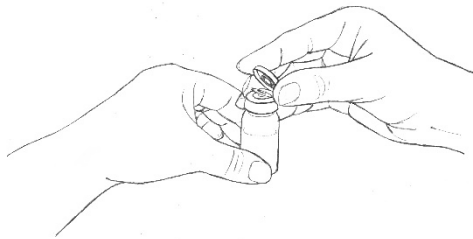


Abbildung 1

4. Greifen Sie den Metallring oben auf der Durchstechflasche und ziehen Sie ihn vorsichtig nach unten, bis sich eine Seite des Metallstreifens von der Durchstechflasche löst (Abbildung 2).

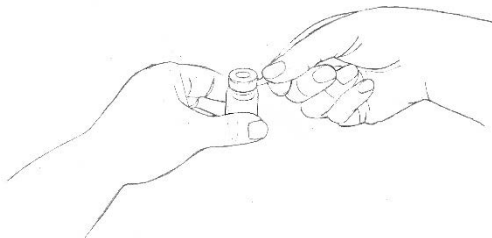


Abbildung 2

5. Ziehen Sie den Metallstreifen in einer kreisförmigen Bewegung vollständig vom oberen Ende der Durchstechflasche ab (Abbildung 3).

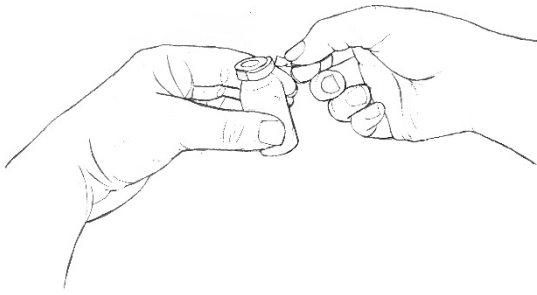


Abbildung 3

6. Legen Sie den Metallstreifen zur Seite, nachdem Sie ihn abgezogen haben. Entfernen Sie vorsichtig den Gummistopfen (Abbildung 4).

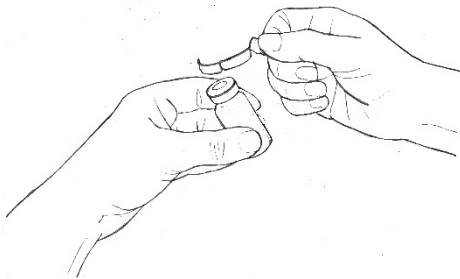


Abbildung 4

7. Füllen Sie den Inhalt der Durchstechflasche mit ARIKAYCE liposomal in den Arzneimittelbehälter (Arzneimittelreservoir) des Lamira Verneblers (Abbildung 5).



Abbildung 5

8. Schließen Sie den Arzneimittelbehälter (Abbildung 6).

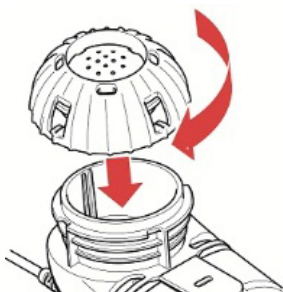


Abbildung 6

9. Setzen Sie sich entspannt und aufrecht hin. Das erleichtert die Inhalation und hilft dem Arzneimittel, bis in Ihre Lungen vorzudringen.

10. Setzen Sie das Mundstück in den Mund und nehmen Sie zunächst langsame und tiefe Atemzüge. Atmen Sie dann bis zum Ende der Behandlung normal durch das Mundstück ein und aus. Die Behandlung sollte etwa 14 Minuten dauern, könnte aber bis zu 20 Minuten dauern. Achten Sie darauf, dass Sie den Vernebler während der gesamten Behandlung waagrecht halten (Abbildung 7).

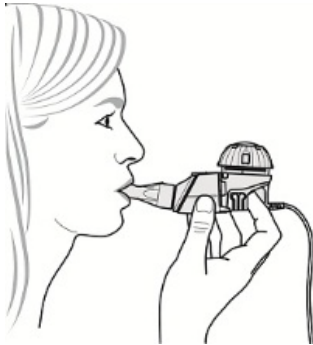


Abbildung 7

ANHANG IV

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Amikacin (nur zentral zugelassenes Arzneimittel) zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur über das erhöhte Ototoxizitätsrisiko bei Patienten mit bestimmten mitochondrialen rRNA-Mutationen und in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen *Amikacin (nur zentral zugelassenes Arzneimittel)* und dem erhöhten Risiko einer Aminoglykosid-assoziierten Ototoxizität bei Patienten mit mitochondrialen Mutationen zumindest für eine begründete Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die *Amikacin (nur zentral zugelassenes Arzneimittel)* enthalten, entsprechend geändert werden sollte.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Amikacin (nur zentral zugelassenes Arzneimittel) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels, das Amikacin (nur zentral zugelassenes Arzneimittel) enthält, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu ändern.