

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ARIKAYCE liposomaal 590 mg dispersie voor vernevelaar

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat amikacinesulfaat overeenkomend met 590 mg amikacine in een liposomale formulering. De gemiddeld afgegeven dosis per flacon is ongeveer 312 mg amikacine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispersie voor vernevelaar

Witte, melkachtige, waterige verneveldispersie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

ARIKAYCE liposomaal is geïndiceerd voor de behandeling van niet-tuberculeuze mycobacteriële (NTM) longinfecties die worden veroorzaakt door het *Mycobacterium avium*-complex (MAC) bij volwassenen met beperkte behandelopties die geen cystische fibrose hebben (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.1).

De officiële richtlijnen over het adequate gebruik van antibacteriële middelen moeten in acht worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling ARIKAYCE liposomaal moet worden ingesteld en gegeven door artsen met ervaring in de behandeling van niet-tuberculeuze longziekten die worden veroorzaakt door het *Mycobacterium avium*-complex.

AFRIKAYCE liposomaal moet worden toegediend samen met andere antibacteriële middelen die geschikt zijn voor de behandeling van longziekten die worden veroorzaakt door het *Mycobacterium avium*-complex.

Dosering

De aanbevolen dosering is één flacon (590 mg) die eenmaal daags door orale inhalatie wordt toegediend.

Duur van de behandeling

Behandeling met geïnhaleerde liposomale amikacine, als deel van een combinatie van antibacteriële behandelingschema's, moet gedurende 12 maanden na sputumkweekconversie worden voortgezet.

Behandeling met geïnhaleerde liposomale amikacine mag niet langer duren dan maximaal 6 maanden als de sputumkweekconversie ('sputum culture conversion'; SCC) tegen die tijd niet is bevestigd.

De maximale duur van behandeling met geïnhaleerde liposomale amikacine mag niet langer dan 18 maanden zijn.

Overgeslagen doses

Als een dagelijkse dosis amikacine wordt overgeslagen, moet de volgende dosis de volgende dag worden toegediend. Er mag geen dubbele dosis worden gegeven om de overgeslagen doses in te halen.

Ouderen

Aanpassing van de dosis is niet nodig.

Leverinsufficiëntie

Geïnhaleerde liposomale amikacine is niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie. Er zijn op basis van leverinsufficiëntie geen dosisaanpassingen nodig omdat amikacine niet in de lever wordt gemetaboliseerd.

Nierinsufficiëntie

Geïnhaleerde liposomale amikacine is niet onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie. Gebruik bij ernstige nierinsufficiëntie is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van geïnhaleerde liposomale amikacine bij pediatrische patiënten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Inhalatie

Geïnhaleerde liposomale amikacine mag alleen worden gebruikt met het Lamira vernevelsysteem (handvernevelaar, aerosolkop en regeleenheid). Voor de instructies voor gebruik, zie rubriek 6.6. Het mag niet worden toegediend via een andere route of met behulp van een ander type inhalatiesysteem.

ARIKAYCE liposomaal wordt uitsluitend met behulp van een Lamira vernevelsysteem toegediend. Net als bij alle andere behandelingen met verneveling hangt de toegediende hoeveelheid af van patiëntfactoren. De gemiddelde via het mondstuk afgegeven dosis bij aanbevolen *in vitro*-tests met het adempatroon van volwassenen (500 ml ademvolume, 15 ademteugen per minuut en een inhalatie-exhalatieverhouding van 1:1) was ongeveer 312 mg amikacine (ongeveer 53% van de melding op het etiket) met een gemiddeld afgiftepercentage van het geneesmiddel van 22,3 mg/min, ervan uitgaande dat de vernevelingstijd 14 minuten is. De gemiddelde massamediane aerodynamische diameter (MMAD) van de vernevelde aerosoldruppels is ongeveer 4,7 µm met een D₁₀ van 2,4 µm en een D₉₀ van 9,0 µm, zoals bepaald met de impactormethode van de volgende generatie.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor een aminoglycoside antibacterieel middel of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Overgevoeligheid voor soja.

Gelijktijdige toediening met een aminoglycoside dat via welke toedieningsweg dan ook wordt toegediend.

Ernstige nierinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Anafylaxie en overgevoeligheidsreacties

Ernstige en mogelijk levensbedreigende overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, zijn gemeld bij patiënten die geïnhaleerde liposomale amikacine gebruikten.

Voordat behandeling met geïnhaleerde liposomale amikacine wordt ingesteld, moet er een evaluatie op eerdere overgevoeligheidsreacties op aminoglycosiden plaatsvinden. Indien er anafylaxie of een overgevoeligheidsreactie optreedt, moet de behandeling met geïnhaleerde liposomale amikacine worden stopgezet en moeten er passende ondersteunende maatregelen worden genomen.

Allergische alveolitis

Allergische alveolitis en pneumonitis zijn gemeld bij gebruik van geïnhaleerde liposomale amikacine in klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8).

Wanneer allergische alveolitis optreedt, moet de behandeling met geïnhaleerde liposomale amikacine worden gestaakt en moeten patiënten op medisch passende wijze worden behandeld.

Bronchospasme

Bronchospasme is gemeld bij gebruik van geïnhaleerde liposomale amikacine in klinische onderzoeken. Bij patiënten met een voorgeschiedenis van reactieve luchtwegaandoeningen, astma of bronchospasme moet geïnhaleerde liposomale amikacine worden toegediend na gebruik van een kortwerkende bronchodilatator. Wanneer er bewijs is voor bronchospasme als gevolg van inhalatie van geïnhaleerde liposomale amikacine, mag de patiënt worden voorbehandeld met bronchodilatoren (zie rubriek 4.8).

Exacerbatie van onderliggende longaandoening

In klinische onderzoeken werd exacerbatie van onderliggende longaandoeningen (chronische obstructieve longziekte, infectieuze exacerbatie van chronische obstructieve longziekte, infectieuze exacerbatie van bronchiëctasie) gemeld met een hogere frequentie bij patiënten die werden behandeld met geïnhaleerde liposomale amikacine dan bij patiënten die geen geïnhaleerde liposomale amikacine kregen. Voorzichtigheid is geboden wanneer met geïnhaleerde liposomale amikacine wordt gestart bij patiënten met deze onderliggende aandoeningen. Stopzetting van de behandeling met geïnhaleerde liposomale amikacine moet overwogen worden wanneer er tekenen van exacerbatie worden waargenomen.

Ototoxiciteit

In klinische onderzoeken werd ototoxiciteit (waaronder doofheid, duizeligheid, presyncope, tinnitus en vertigo) gemeld met een hogere frequentie bij patiënten die werden behandeld met geïnhaleerde liposomale amikacine dan bij patiënten die geen geïnhaleerde liposomale amikacine kregen. Tinnitus was de meest gemelde aan ototoxiciteit gerelateerde bijwerking.

Auditieve en vestibulaire functies moeten periodiek worden gecontroleerd bij alle patiënten en frequente monitoring wordt geadviseerd bij patiënten met bekende of vermoedelijke auditieve of vestibulaire disfunctie.

Wanneer er ototoxiciteit tijdens de behandeling optreedt, moet overwogen worden om geïnhaleerde liposomale amikacine stop te zetten.

Patiënten met mitochondriale DNA-mutaties (in het bijzonder de nucleotide 1555 A tot G substitutie in het 12S rRNA-gen) lopen een verhoogd risico op ototoxiciteit, zelfs als de serumspiegels van aminoglycosiden tijdens de behandeling binnen het aanbevolen bereik vallen. Bij dergelijke patiënten moeten alternatieve behandelopties worden overwogen.

Bij patiënten met een maternale voorgeschiedenis van relevante mutaties of door aminoglycosiden geïnduceerde doofheid moet voorafgaand aan toediening alternatieve behandelingen of genetisch onderzoek worden overwogen.

Nefrotoxiciteit

Nefrotoxiciteit werd gemeld in klinische onderzoeken bij patiënten die werden behandeld met geïnhaleerde liposomale amikacine. Tijdens de behandeling moet de nierfunctie periodiek worden gecontroleerd bij alle patiënten en wordt frequente monitoring geadviseerd bij patiënten met een reeds bestaande nierfunctiestoornis.

Er moet overwogen worden om geïnhaleerde liposomale amikacine stop te zetten bij patiënten die verschijnselen ontwikkelen van nefrotoxiciteit tijdens de behandeling.

Gebruik bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Neuromusculaire blokkade

In klinische onderzoeken zijn neuromusculaire stoornissen (gemeld als spierzwakte, perifere neuropathie en evenwichtsstoornis) gemeld met geïnhaleerde liposomale amikacine. Aminoglycosiden kunnen spierzwakte verergeren vanwege een curare-achtig effect op de neuromusculaire verbinding. Gebruik van geïnhaleerde liposomale amikacine bij patiënten met *myasthenia gravis* wordt niet aanbevolen. Patiënten met enige bekende of vermoedelijke neuromusculaire stoornissen moeten nauwlettend worden gecontroleerd.

Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van geïnhaleerde liposomale amikacine met andere aminoglycosiden is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen die de auditieve functie, vestibulaire functie of nierfunctie aantasten (waaronder diuretica), wordt niet aanbevolen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen klinische onderzoeken verricht naar interacties van geïnhaleerde liposomale amikacine met andere geneesmiddelen.

Farmacodynamische interacties

Gebruik van geïnhaleerde liposomale amikacine met een aminoglycoside die via gelijk welke toedieningsweg wordt toegediend, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig en/of aansluitend gebruik van geïnhaleerde liposomale amikacine met andere geneesmiddelen met een neurotoxisch, nefrotoxisch of ototoxisch potentieel die de toxiciteit van aminoglycosiden versterken (bijv. diuretische verbindingen zoals ethacrynezuur, furosemide of intraveneuze mannitol), wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van geïnhaleerde liposomale amikacine bij zwangere vrouwen. De systemische blootstelling aan amikacine na inhalatie van geïnhaleerde liposomale amikacine is naar verwachting laag vergeleken met parenterale toediening van amikacine.

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van aminoglycosiden bij zwangere vrouwen. Aminoglycosiden kunnen schadelijk zijn voor de foetus. Aminoglycosiden passeren de placenta en er zijn meldingen geweest van totale, irreversibele, bilaterale aangeboren doofheid bij kinderen van moeders die streptomycine tijdens de zwangerschap kregen. Hoewel er bij zwangere vrouwen die werden behandeld met andere aminoglycosiden geen bijwerkingen voor de foetus of pasgeborenen

zijn gemeld, bestaat de kans op letsel. Er zijn geen dieronderzoeken naar reproductietoxiciteit met geïnhaleerde amikacine uitgevoerd. In onderzoeken naar reproductietoxiciteit bij muizen, ratten en konijnen met parenteraal toegediende amikacine werden geen foetale misvormingen gemeld.

Uit voorzorg moet het gebruik van geïnhaleerde liposomale amikacine tijdens de zwangerschap bij voorkeur worden vermeden.

Borstvoeding

Er is geen informatie over de aanwezigheid van amikacine in moedermelk. De systemische blootstelling aan geïnhaleerde liposomale amikacine na inhalatie is naar verwachting echter laag vergeleken met parenterale toediening van amikacine.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met geïnhaleerde liposomale amikacine moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsonderzoeken uitgevoerd met geïnhaleerde liposomale amikacine.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Amikacine heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De toediening van geïnhaleerde liposomale amikacine kan duizeligheid en andere vestibulaire stoornissen veroorzaken (zie rubriek 4.8). Patiënten moet worden geadviseerd om niet te rijden of machines te bedienen tijdens het gebruik van geïnhaleerde liposomale amikacine.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde respiratoire bijwerkingen waren dysfonie (42,6%), hoesten (30,9%), dyspneu (14,4%), haemoptysis (10,9%), orofaryngeale pijn (9,2%) en bronchospasme (2,2%). Andere vaak gemelde niet-respiratoire bijwerkingen waren vermoeidheid (7,2%), diarree (6,4%), infectieuze exacerbatie van bronchiëctasie (6,2%) en nausea (5,9%).

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren chronische obstructieve longziekte (COPD) (1,5%), haemoptysis (1,2%) en infectieuze exacerbatie van bronchiëctasie (1,0%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen in tabel 1 zijn onderverdeeld volgens de systeem/orgaanklassen in MedDRA, gebaseerd op klinische onderzoeken en postmarketinggegevens. Binnen elke systeem/orgaanklasse gelden de volgende definities voor wat betreft de frequentieterminologie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend: (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 – Overzicht van bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentiecategorie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectieuze exacerbatie van bronchiëctasie	Vaak
	Laryngitis	Vaak
	Orale candidiasis	Vaak

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentiecategorie
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactische reacties	Niet bekend
	Overgevoeligheidsreacties	Niet bekend
Psychische stoornissen	Angst	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vaak
	Duizeligheid	Vaak
	Dysgeusie	Vaak
	Afonie	Vaak
	Evenwichtsstoornis	Vaak
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Tinnitus	Vaak
	Doofheid	Vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dysfonie	Zeer vaak
	Dyspneu	Zeer vaak
	Hoesten	Zeer vaak
	Haemoptysis	Zeer vaak
	Orofaryngeale pijn	Vaak
	Allergische alveolitis	Vaak
	Chronische obstructieve longziekte	Vaak
	Piepen	Vaak
	Productieve hoest	Vaak
	Sputum toegenomen	Vaak
	Bronchospasme	Vaak
	Pneumonitis	Vaak
	Ontsteking van de stembanden	Vaak
	Keelirritatie	Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree	Vaak
	Nausea	Vaak
	Braken	Vaak
	Droge mond	Vaak
	Verminderde eetlust	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash	Vaak
	Pruritus	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Myalgie	Vaak
	Artralgie	Vaak
Nier- en urinewegaandoeningen	Nierfunctie verminderd	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Vaak
	Pyrexie	Vaak
	Borstongemak	Vaak
Onderzoeken	Gewicht verlaagd	Vaak

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Bijwerkingen die specifiek verband houden met een overdosering van geïnhaleerde liposomale amikacine zijn in klinische onderzoeken niet vastgesteld. Overdosering bij proefpersonen met een bestaande verminderde nierfunctie, doofheid of vestibulaire stoornis, of een verminderde neuromusculaire transmissie kan leiden tot verergering van de bestaande stoornis.

In geval van een overdosering moet onmiddellijk met geïnhaleerde liposomale amikacine worden gestopt. Wanneer een snelle verwijdering van amikacine is geïndiceerd om schade aan het doelorgaan te voorkomen, bijvoorbeeld bij proefpersonen met een nierfunctiestoornis, zal peritoneale dialyse of hemodialyse de extractie van amikacine uit het bloed versnellen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, andere aminoglycosiden. ATC-code: J01GB06

Werkingsmechanisme

Amikacine bindt aan een specifiek receptoreiwit van de 30S-subeenheid van bacteriële ribosomen en interfereert met een initiatiecomplex tussen mRNA ('messenger RNA') en de 30S-subeenheid, wat leidt tot remming van de eiwitsynthese.

Resistentie

Het mechanisme van resistentie tegen amikacine in mycobacteriën is in verband gebracht met mutaties in het rrs-gen van het 16S rRNA.

Klinische ervaring

De werkzaamheid van geïnhaleerde liposomale amikacine werd geëvalueerd in onderzoek INS-212, een gerandomiseerd, open-labelonderzoek bij volwassen patiënten met niet-tuberculeuze mycobacteriële longinfecties veroorzaakt door MAC.

Patiënten die ten minste 6 maanden voorafgaand aan opname in het onderzoek tijdens behandeling met een of meer meervoudige geneesmiddelregimes ('Multiple Drug Regimen'; MDR) geen sputumweekconversie (SCC) hadden bereikt, werden aanvullend op hun MDR-behandeling gerandomiseerd naar de ontvangst van ARIKAYCE of bleven MDR alleen gebruiken. Patiënten die SCC bereikten, gedefinieerd als 3 opeenvolgende negatieve MAC-sputumkweken in maand 6 tijdens behandeling, zetten de therapie maximaal 12 maanden voort nadat SCC was bereikt. Degenen die in maand 6 geen SCC behaalden, werden in maand 8 uit het onderzoek gehaald.

In totaal werden 335 patiënten gerandomiseerd en gedoseerd (ARIKAYCE liposomaal + MDR n = 223; MDR alleen n = 112) (veiligheidspopulatie). De mediane duur van eerdere MDR-behandeling was 2,6 jaar en 2,4 jaar in de groep met respectievelijk ARIKAYCE liposomaal + MDR en MDR alleen. De patiënten werden gestratificeerd op basis van rookstatus (huidige roker of niet) en MDR-gebruik bij de screening (in behandeling of buiten behandeling gedurende ten minste 3 maanden vóór

screening). Het primaire eindpunt was duurzame SCC gedefinieerd als het aandeel gerandomiseerde patiënten dat in maand 6 tijdens behandeling SCC had bereikt en gedurende 3 maanden buiten behandeling geen positieve vaste kweek of niet meer dan twee vloeibare kweken hadden.

Vijfenzestig (29,0%) en 10 (8,9%) patiënten bereikten SCC in maand 6 tijdens behandeling in de groep met respectievelijk ARIKAYCE liposomaal + MDR en met MDR ($p < 0,0001$). Van deze werd, op basis van de primaire analyse, na 3 maanden buiten behandeling een duurzame SCC bereikt door 16,1% [36/224] vs. 0% [0/112]; p-waarde [CMH] $< 0,0001$).

In een post-hoc analyse die patiënten met negatieve kweken (vast of LB-medium) op de baseline van het onderzoek elimineerde en die elke positieve kweek (vast of LB-medium) na de behandeling als positief telde, bereikten 30/224 (13,4%) in de ARIKAYCE liposomale + MDR groep en 0/112 (0%) in de MDR groep duurzame SCC op 3 maanden van de behandeling. Respectieve percentages op 12 maanden van de behandeling waren 25/224 (11%) vs. 0/112 (0%).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met geïnhaleerde liposomale amikacine in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met NTM-longinfectie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Sputumconcentraties

Na eenmaal daagse inhalatie van 590 mg geïnhaleerde liposomale amikacine bij MAC-patiënten waren de sputumconcentraties 1 tot 4 uur na inhalatie 1720, 884 en 1300 $\mu\text{g/g}$ na respectievelijk 1, 3 en 6 maanden. Er werd een hoge variabiliteit in amikacineconcentraties waargenomen ($\text{CV\%} > 100\%$). Na 48 tot 72 uur na de inhalatie daalden de amikacineconcentraties in sputum tot ongeveer 5% van de concentraties van 1 tot 4 uur na inhalatie.

Serumconcentraties

Na dagelijkse inhalatie van 590 mg ARIKAYCE bij MAC-patiënten was, bij steady state, het mediane serum AUC_{0-24} 16,7 $\mu\text{g} \cdot \text{uur/ml}$ (bereik: 4,31 tot 55,6 $\mu\text{g} \cdot \text{uur/ml}$; $n = 53$) en het mediane serum C_{max} 1,81 $\mu\text{g/ml}$ (bereik: 0,482 tot 6,87 $\mu\text{g/ml}$; $n = 53$).

Distributie

Amikacine wordt $\leq 10\%$ gebonden aan serumeiwitten. Het gemiddelde totale schijnbare distributievolume is geschat op ongeveer 5,0 l/kg.

Biotransformatie

Amikacine wordt niet gemetaboliseerd.

Eliminatie

Amikacine wordt onveranderd uitgescheiden in de urine, voornamelijk door glomerulaire filtratie. De mediane schijnbare terminale halfwaardetijd van amikacine na inhalatie van ARIKAYCE liposomaal varieerde van ongeveer 3,29 tot 14,0 uur.

Een farmacokinetische populatieanalyse voor ARIKAYCE liposomaal bij 53 proefpersonen met NTM-longziekte in de leeftijd van 20 tot 84 jaar duidde erop dat de amikacineklaring 34 l/u bedraagt. De enige klinische covariaat die als voorspellend voor de amikacineklaring werd geïdentificeerd, was lichaamsgewicht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogeniciteit

In een 2 jaar durend carcinogeniciteitsonderzoek naar inhalatie met geïnhaleerde liposomale amikacine bij ratten in doses van 5, 15 en 45 mg/kg/dag werd plaveiselcelcarcinoom waargenomen in de longen van 2 van de 120 ratten (0/60 mannetjes en 2/60 vrouwtjes) die de hoogste geteste dosis (45 mg/kg/dag) kregen toegediend. Deze dosis ARIKAYCE was 6 maal hoger dan de klinische dosis bij normalisatie op basis van het longgewicht. Er werd geen plaveiselcelcarcinoom waargenomen bij de middelste dosis van 15 mg/kg/dag, wat 2 maal hoger was dan de klinische dosis bij normalisatie op basis van het longgewicht. De plaveiselcelcarcinomen kunnen het resultaat zijn van een hoge longlast van deeltjes afkomstig van geïnhaleerde liposomale amikacine in de long van de rat. De relevantie van de bevindingen over longtumoren met betrekking tot mensen die geïnhaleerde liposomale amikacine krijgen, is onbekend. Bij honden die dagelijks gedurende 9 maanden geïnhaleerde liposomale amikacine via inhalatie in doses tot 30 mg/kg/dag kregen toegediend, werden geen preneoplastische of neoplastische veranderingen in de longen waargenomen (ongeveer 3 tot 11 keer de aanbevolen dosis voor mensen op basis van het longgewicht).

Genotoxiciteit

In een reeks *in vitro*- en *in vivo*-genotoxiciteitsonderzoeken werden geen aanwijzingen waargenomen voor mutageniteit of genotoxiciteit met liposomale amikacineformuleringen (*in vitro* microbiële mutagenesetest, *in vitro*-lymfoommutatietest met muizen, *in vitro*-onderzoek naar chromosoomafwijkingen en een *in vivo*-micronucleusonderzoek bij ratten).

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Er zijn geen dieronderzoeken naar reproductietoxicologie met geïnhaleerde amikacine uitgevoerd. Bij 'non-GLP' reproductietoxicologische onderzoeken bij muizen en ratten met parenteraal toegediende amikacine werd geen effect op de vruchtbaarheid of foetale toxiciteit gemeld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Cholesterol
Dipalmitoylfosfatidylcholine (DPPC)
Natriumchloride
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

ARIKAYCE kan maximaal 4 weken bij kamertemperatuur beneden 25 °C worden bewaard.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke doorzichtige type-I flacon van boorsilicaatglas met 10 ml is verzegeld met een broombutylrubberen stop en aluminium afdichting met flip-afscheurdop.

Verpakkingsgrootte van 28 flacons. De doos bevat ook de Lamira handvernevelaar en 4 aerosolkoppen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gooi elke flacon weg die bevroren is geweest.

Als het ongebruikte geneesmiddel eenmaal op kamertemperatuur is, moet het na 4 weken worden weggegooid.

Als de huidige dosis is gekoeld, moet de flacon met ARIKAYCE liposomaal uit de koelkast worden gehaald en op kamertemperatuur worden gebracht. Maak ARIKAYCE liposomaal gereed door de flacon krachtig te schudden tot de inhoud uniform en goed gemengd is. Open de flacon met ARIKAYCE liposomaal door de kunststof dop van de flacon omhoog te klappen en vervolgens omlaag te trekken om de metalen ring los te halen. Verwijder voorzichtig de metalen ring en verwijder de rubberen stop. Giet de inhoud van de flacon met ARIKAYCE liposomaal in het geneesmiddelreservoir van de Lamira handvernevelaar.

ARIKAYCE liposomaal wordt door orale inhalatie via verneveling met behulp van het Lamira vernevelsysteem toegediend. ARIKAYCE liposomaal mag alleen worden gebruikt met het Lamira vernevelsysteem (handvernevelaar, aerosolkop en regeleenheid). ARIKAYCE mag niet worden gebruikt met een ander type inhalatiesysteem. Plaats geen andere geneesmiddelen in de Lamira handvernevelaar.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Insméd Netherlands B.V.
Stadsplateau 7
3521 AZ Utrecht
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU1/20/1469/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 oktober 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder heeft een patiëntenwaarschuwingskaart ontwikkeld die in de omloops wordt bijgesloten. De tekst op de patiëntenkaart is deel van de etikettering – zie bijlage III, A. ETIKETTERING.

De waarschuwingskaart heeft tot doel om patiënten te informeren dat het gebruik van ARIKAYCE liposomaal gepaard kan gaan met het ontstaan van allergische alveolitis.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS VOOR 28 FLACONS DIE IN 4 BINNENDOZEN ZITTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ARIKAYCE liposomaal 590 mg dispersie voor vernevelaar
amikacine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke flacon bevat amikacinesulfaat, gelijkwaardig aan 590 mg amikacine in een liposomale formulering.
De gemiddeld afgegeven dosis per flacon is ongeveer 312 mg amikacine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: cholesterol, dipalmitoylfosfatidylcholine (DPPC), natriumchloride, natriumhydroxide en water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor vernevelaar

28 flacons
4 Lamira aerosolkoppen
1 Lamira handvernevelaar

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Inhalatie.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Ongeopende flacons kunnen maximaal 4 weken bij kamertemperatuur beneden 25 °C worden bewaard.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Insméd Netherlands B.V.
Stadsplateau 7
3521 AZ Utrecht
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1469/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Arikayce

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BINNENDOOS MET HOUDER VOOR 7 FLACONS EN 1 LAMIRA AEROSOLKOP

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ARIKAYCE liposomaal 590 mg dispersie voor vernevelaar
amikacine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke flacon bevat amikacinesulfaat, gelijkwaardig aan 590 mg amikacine in een liposomale formulering.
De gemiddeld afgegeven dosis per flacon is ongeveer 312 mg amikacine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: cholesterol, dipalmitoylfosfatidylcholine (DPPC), natriumchloride, natriumhydroxide en water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor vernevelaar

7 flacons
1 Lamira aerosolkop

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Inhalatie.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

Zie flacon voor partijnummer en uiterste gebruiksdatum

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Ongeopende flacons kunnen maximaal 4 weken bij kamertemperatuur tot 25 °C worden bewaard.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Insméd Netherlands B.V.
Stadsplateau 7
3521 AZ Utrecht
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1469/001

13. PARTIJNUMMER

Zie flacon voor partijnummer en uiterste gebruiksdatum

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ARIKAYCE liposomaal 590 mg dispersie voor vernevelaar
amikacine

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Inhalatie

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

8,9 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE PATIËNTENWAARSCHUWINGSKAART MOETEN WORDEN VERMELD

1. OVERIGE

Voorkant

PATIËNTENWAARSCHUWINGSKAART

**ARIKAYCE liposomaal 590 mg
(amikacine)**

Belangrijke veiligheidsinformatie

Insmed

Achterkant

**ARIKAYCE liposomaal (amikacine) kan ernstige bijwerkingen veroorzaken.
Die kunnen op elk moment tijdens de behandeling optreden.
U kunt last krijgen van meer dan één bijwerking tegelijkertijd.**

**ARIKAYCE liposomaal kan gepaard gaan met het ontstaan van een allergische
longaandoening (allergische alveolitis)**

**NEEM ONMIDDELIJK CONTACT OP MET UW ARTS als u verschijnselen of klachten
krijgt zoals:**

- koorts, hoesten, toenemende kortademigheid, gewichtsverlies
- verergering van de longaandoening, wat invloed heeft op uw ademhaling of algehele gezondheid

Uw arts kan u andere medicijnen geven om ernstigere complicaties te voorkomen en uw klachten te verminderen. Uw arts kan besluiten om de behandeling te stoppen.

Belangrijk

- Probeer niet om bijwerkingen zelf te diagnosticeren of te behandelen.
- **Draag deze kaart altijd bij u**, vooral als u onderweg bent, naar de spoedeisende hulp gaat of een andere arts moet bezoeken.
- Vertel elke zorgverlener die u bezoekt dat u met ARIKAYCE liposomaal wordt behandeld en laat deze kaart zien.
- Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u last krijgt van bijwerkingen. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet op deze kaart staan.

Startdatum ARIKAYCE liposomaal

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

ARIKAYCE liposomaal 590 mg dispersie voor vernevelaar amikacine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is ARIKAYCE liposomaal en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
7. Instructies voor gebruik

1. Wat is ARIKAYCE liposomaal en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

ARIKAYCE liposomaal is een **antibioticum** dat de werkzame stof amikacine bevat. Amikacine behoort tot een groep van antibiotica met de naam aminoglycosiden die de groei stoppen van bepaalde bacteriën die infecties veroorzaken.

ARIKAYCE liposomaal wordt via inhalatie gebruikt voor de behandeling van **longinfectie** veroorzaakt door het *Mycobacterium avium*-complex bij volwassenen voor wie weinig behandelingsopties beschikbaar zijn en die geen cystische fibrose hebben.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor **amikacine** of andere **aminoglycosiden, soja** of een van de andere **stoffen** in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U gebruikt andere aminoglycosiden (via de mond of voor injectie).
- U heeft een erg slechte nierfunctie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u ARIKAYCE liposomaal gebruikt als:

- u een bronchodilatator ("luchtwegverwijder") gebruikt voor ademhalingsproblemen, want u wordt gevraagd die eerst te gebruiken voordat u ARIKAYCE liposomaal gebruikt;
- u **nierproblemen** heeft; mogelijk dient u een niertest te ondergaan voordat u met de behandeling start;
- u **gehoorproblemen, suis- of bromgeluiden in de oren** (tinnitus) of **evenwichtsproblemen** heeft waaronder een draaierig gevoel, het ontbreken van gecoördineerde spierbewegingen, duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd. Mogelijk dient u voordat u begint met of tijdens de behandeling een gehoortest te ondergaan als u gehoorproblemen heeft;
- u last heeft van **andere longziekten**;
- u een ziekte heeft die spierzwakte en vermoeidheid veroorzaakt, zoals **myasthenia gravis**;

- u zelf of aan moederskant een voorgeschiedenis heeft van een mitochondriale mutatieziekte (een genetische aandoening) of gehoorverlies door antibiotica. U wordt geadviseerd uw arts of apotheker te informeren voordat u aminoglycoside inneemt; bepaalde mitochondriale mutaties kunnen uw risico op gehoorverlies door dit product verhogen. Uw arts kan genetisch onderzoek aanbevelen voordat ARIKAYCE liposomaal wordt toegediend.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u tijdens het gebruik van ARIKAYCE liposomaal een of meer van de onderstaande klachten ervaart:

- bewustzijnsverlies, huiduitslag, koorts, verergerende kortademigheid of nieuwe problemen met uw ademhaling;
- verergering van nierproblemen;
- oorproblemen zoals ruisgeluiden of gehoorverlies.

Zie rubriek 4.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

ARIKAYCE liposomaal mag niet worden gegeven aan kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast ARIKAYCE liposomaal nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Speciale aandacht is nodig als u andere geneesmiddelen gebruikt, omdat sommige een interactie met ARIKAYCE liposomaal kunnen hebben, zoals:

- diuretica (“plastabletten”) zoals ethacrynezuur, furosemide of mannitol
- andere geneesmiddelen die nieren, gehoor of evenwicht kunnen beïnvloeden of vermindering van spierkracht veroorzaken

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Vermijd het gebruik van ARIKAYCE liposomaal. Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Informeer uw arts als u tijdens het gebruik van ARIKAYCE liposomaal zwanger wordt. Hij zal u adviseren of u moet stoppen met het gebruik van ARIKAYCE liposomaal.

Het is niet bekend of amikacine terechtkomt in de moedermelk. Als u borstvoeding geeft, zal uw arts u adviseren of u met borstvoeding of met de behandeling met dit geneesmiddel moet stoppen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

ARIKAYCE liposomaal kan duizeligheid en andere vestibulaire (middenoor-) stoornissen veroorzaken, zoals vertigo (draaiduizeligheid) en evenwichtsstoornissen. U wordt geadviseerd om niet te rijden of machines te bedienen tijdens het inhaleren van ARIKAYCE liposomaal. Neem bij vragen contact op met uw arts.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

De aanbevolen dosering is **één flacon** ARIKAYCE liposomaal die eenmaal per dag met behulp van de Lamira vernevelaar via de mond wordt geïnhaleerd. Na een behandeling van 6 maanden zal uw arts u adviseren om door te gaan of te stoppen met de behandeling. De maximale duur van de behandeling is 18 maanden.

Gebruik van ARIKAYCE liposomaal

Als u een bronchodilatator (“luchtwegverwijder”) gebruikt, gebruik die dan eerst voordat u ARIKAYCE liposomaal gebruikt.

Elke flacon is **uitsluitend voor eenmalig gebruik**.

- **Gebruik** ARIKAYCE liposomaal **uitsluitend** met de Lamira handvernevelaar en aerosolkop die zijn aangesloten op een Lamira bedieningseenheid. Zie rubriek 7 voor het gebruik van het geneesmiddel samen met het Lamira vernevelsysteem.
- Gebruik ARIKAYCE liposomaal **niet** met een ander type handset of aerosolkop.
- Doe **geen** andere geneesmiddelen in de Lamira handvernevelaar.
- Drink de vloeistof in de flacon **niet**.
- **Lees de instructies** voor gebruik die aan het eind van deze bijsluiter staan vermeld.

Hoe en wanneer moet u de Lamira handvernevelaar vervangen?

Voor één behandeling van 28 dagen moet één Lamira handvernevelaar worden gebruikt. De aerosolkop moet wekelijks worden vervangen. Elke doos met ARIKAYCE liposomaal bevat 4 aerosolkoppen. Raadpleeg de gebruiksaanwijzing van de fabrikant voor adviezen over reinigen en bewaren.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u denkt dat u te veel van dit geneesmiddel heeft gebruikt.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u vergeet uw geneesmiddel te nemen, neem dit dan zo snel mogelijk op de dag van de gemiste dosis. Neem niet meer dan één dosis op dezelfde dag om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

U moet het uw arts vertellen als u om een bepaalde reden besluit om met het gebruik van ARIKAYCE liposomaal te stoppen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het uw arts onmiddellijk als:

- u overgevoeligheid ervaart of ernstige allergische reacties krijgt tijdens het gebruik van ARIKAYCE liposomaal (bv. lage bloeddruk, bewustzijnsverlies, ernstige huiduitslag of ernstige piepende ademhaling en kortademigheid). De frequentie van deze bijwerkingen is onbekend.
- u ondervindt dat uw bestaande longproblemen verergeren of dat er nieuwe problemen optreden met uw ademhaling (bv. kortademigheid of piepende ademhaling). Dit kan een teken zijn van een ernstige ontsteking in de longen die behandeld moet worden en waardoor u mogelijk de behandeling met ARIKAYCE moet stopzetten. Deze ernstige bijwerkingen komen vaak tot zeer vaak voor.

Andere bijwerkingen:

Vertel het uw arts of apotheker als u last krijgt van het volgende:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Moeite met spreken
- Moeite met ademhalen
- Hoesten
- Ophoesten van bloed

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Infectie die een verergering van uw longziekte veroorzaakt
- Toename van slijm dat uit de longen wordt opgehoest
- Natte hoest
- Piepende ademhaling
- Keelirritatie
- Keelpijn
- Verlies van de stem
- Spruw (een schimmelinfectie) in de mond
- Pijn in de mond
- Verandering in smaakzin
- Longontsteking
- Hoofdpijn
- Duizeligheid
- Onvast gevoel
- Diarree
- Misselijkheid (nausea)
- Overgeven
- Droge mond
- Verminderde eetlust
- Jeuk van de huid
- Doofheid
- Oorsuizen
- Nierproblemen, waaronder slechte nierfunctie
- Gewrichtspijn
- Spierpijn
- Huiduitslag
- Vermoeidheid
- Ongemak in de borstkas
- Koorts
- Gewichtsverlies

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Angst

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de flacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren, bevroren flacons weggooien.

Als de dosis die u wilt gebruiken gekoeld is, haal de flacon dan uit de koelkast en laat deze vóór gebruik op kamertemperatuur komen.

ARIKAYCE liposomaal kan ook bij kamertemperatuur beneden 25 °C worden bewaard, maar niet langer dan 4 weken. Als het ongebruikte geneesmiddel eenmaal op kamertemperatuur is, moet het na 4 weken worden weggegooid.

Dit geneesmiddel is een melkachtige witte vloeistof in een doorzichtige flacon. Niet gebruiken als u verandering in kleur opmerkt of kleine klontjes in de flacon ziet zweven.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is amikacine. Elke flacon bevat amikacinesulfaat, gelijkwaardig aan 590 mg amikacine in een liposomale formulering. De gemiddeld afgegeven dosis per flacon is ongeveer 312 mg amikacine.
- De andere stoffen in dit middel zijn cholesterol, dipalmitoylfosfatidylcholine (DPPC), natriumchloride, natriumhydroxide en water voor injecties.

Hoe ziet ARIKAYCE liposomaal eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

ARIKAYCE liposomaal is een witte tot gebroken witte, melkachtige verneveldispersie in een glazen flacon van 10 ml die is afgesloten met een rubberen stop en een metalen afdichting met een flip-afscheurdop.

De 28 flacons worden geleverd in een doos voor een voorraad van 28 dagen; één flacon per dag. Eén doos met ARIKAYCE liposomaal bevat 4 binnendozen met elk 7 flacons en één aerosolkop. De voorraadverpakking voor 28 dagen bevat ook 1 Lamira handvernevelaar.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand/JJJJ}.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

7. Instructies voor gebruik

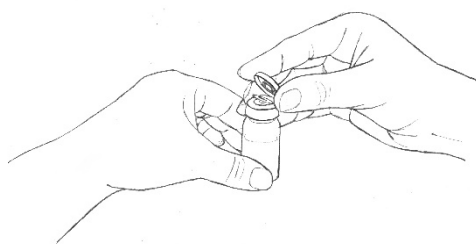
ARIKAYCE liposomaal is bedoeld voor inhalatie via de mond met het Lamira vernevelsysteem. Voordat u het Lamira vernevelsysteem in gebruik neemt, moet u de gedetailleerde informatie in de volledige gebruiksaanwijzing van het Lamira vernevelsysteem lezen en begrijpen. Deze geeft uitgebreidere informatie over het in elkaar zetten (monteren), klaarmaken, gebruiken, reinigen en desinfecteren van het Lamira vernevelsysteem.

Was uw handen met water en zeep en droog ze goed af.

Zet de handset in elkaar en sluit de regeleenheid aan volgens de illustraties in de volledige gebruiksaanwijzing.

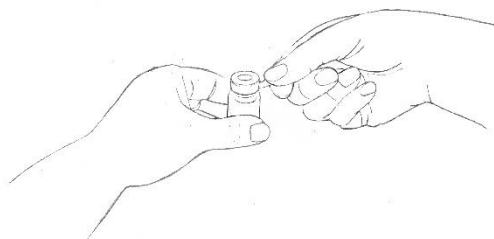
Het geneesmiddel klaarmaken voor gebruik:

1. Aanbevolen wordt om de flacon ten minste 45 minuten vóór gebruik uit de koelkast te halen zodat deze op kamertemperatuur kan komen. Gebruik geen andere geneesmiddelen in de Lamira handvernevelaar.
2. Schud de ARIKAYCE liposomaal-flacon krachtig tot het geneesmiddel overal hetzelfde uiterlijk heeft en goed is gemengd.
3. Haal de oranje dop van de flacon en leg die opzij (afbeelding 1).



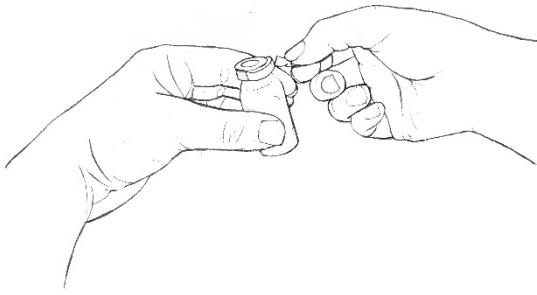
Afbeelding 1

4. Pak de metalen ring aan de bovenkant van de flacon vast en trek die voorzichtig omlaag tot één zijde loskomt van de flacon (afbeelding 2).



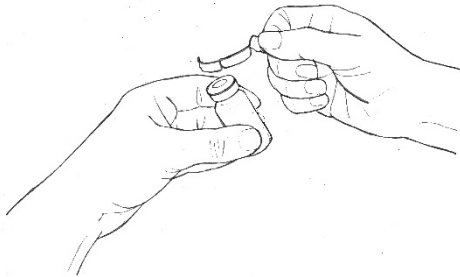
Afbeelding 2

5. Trek de metalen band met een rondgaande beweging van de bovenkant van de flacon tot deze volledig los is van de flacon (afbeelding 3).



Afbeelding 3

6. Leg de metalen ring opzij nadat die is losgemaakt. Verwijder voorzichtig de rubber stop (afbeelding 4).



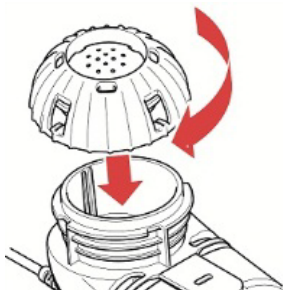
Afbeelding 4

7. Giet de inhoud van de ARIKAYCE liposomaal-flacon in het geneesmiddelreservoir van de Lamira handvernevelaar (afbeelding 5).



Afbeelding 5

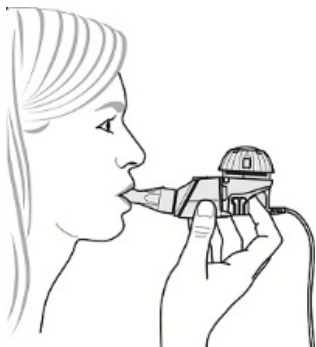
8. Sluit het geneesmiddelreservoir. (Afbeelding 6).



Afbeelding 6

9. Ga in een ontspannen, rechte houding zitten. Hierdoor wordt het inhaleren eenvoudiger en kan het geneesmiddel beter in de longen komen.

10. Plaats het mondstuk en neem langzame, diepe ademteugen. Adem vervolgens normaal in en uit door het mondstuk tot de behandeling is afgerond. De behandeling zou ongeveer 14 minuten moeten duren, maar kan wel 20 minuten in beslag nemen. Zorg ervoor dat u de handset gedurende de hele behandeling horizontaal houdt (afbeelding 7).



Afbeelding 7

BIJLAGE IV

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
VOORWAARDEN
VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor amikacine (uitsluitend centraal toegelaten product) heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens uit de literatuur over het verhoogde risico van otoxociteit bij patiënten met bepaalde mitochondriale rRNA-mutaties en gezien een aannemelijk werkingsmechanisme is het PRAC van oordeel dat een causaal verband tussen amikacine (uitsluitend het centraal toegelaten product) en een verhoogd risico op aminoglycoside-geassocieerde ototoxiciteit bij patiënten met mitochondriale mutaties ten minste een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die amikacine (uitsluitend het centraal toegelaten product) bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor amikacine (uitsluitend het centraal toegelaten product) is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel dat amikacine (uitsluitend centraal toegelaten product) bevat ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen te wijzigen.