insmed

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

Weiße, milchige, 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.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Die Menge, die in die Lungen gelangt, ist 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 D_{10}-Wert bei 2,4 µm und der D_{90}-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 Bronchodilatatoren 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 abzubrechen.

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 (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3

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 dem

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden keine Nebenwirkungen identifiziert, die speziell im Zusammenhang mit einer Überdosierung von liposomalem Amikacin zur Inhalation stan-

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
	Gleichgewichtsstörung	Häufig
Augenerkrankungen	Augenreizung*	Nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus	Häufig
	Taubheit	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dysphonie	Sehr häufig
	Dyspnoe	Sehr häufig
	Husten	Sehr häufig
	Hämoptoe	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
	Pharyngeale Schwellung	Nicht bekannt
	Nasenschleimhaut trocken	Nicht bekannt
	Epistaxis	Nicht bekannt
	Rhinorrhoe	Nicht bekannt
	Niesen	Nicht bekannt
	Nasenverstopfung	Nicht bekannt

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 4

den. 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 Patien-

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Häufig
	Übelkeit	Häufig
	Erbrechen	Häufig
	Mundtrockenheit	Häufig
	Appetit vermindert	Häufig
	Dysphagie	Nicht bekannt
	Glossitis	Nicht bekannt
	Glossodynie	Nicht bekannt
	Hypersalivation	Nicht bekannt
	Stomatitis	Nicht bekannt
	Abdominalschmerz	Nicht bekannt
	Schmerzen Oberbauch	Nicht bekannt
	Abdominale Beschwerden	Nicht bekannt
	Bauch aufgetrieben	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag	Häufig
	Pruritus	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie	Häufig
	Arthralgie	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nierenfunktionsbeeinträchtigung	Häufig
	Akute Nierenfunktionseinschränkung	Nicht bekannt
	Nierenversagen	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung	Häufig
	Fieber	Häufig
	Brustkorbbeschwerden	Häufig
Untersuchungen	Gewicht erniedrigt	Häufig
	Kreatinin im Blut erhöht	Nicht bekannt

* Nach versehentlicher Aerosol-Exposition des Auges.

ten 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 AUC_{0-24} 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 Serumhalbwertzeit 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

Durchstechflasche aus Glas mit Bromobutyl-Gummistopfen und Verschluss aus Aluminium mit Flip-Off-Kappe aus Kunststoff.

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

Zur versehentlichen Exposition gegenüber ARIKAYCE liposomal kann es bei medizinischem Fachpersonal und Betreuungspersonen kommen, wenn das Lamira Inhalationssystem nicht ordnungsgemäß angewendet wird. Es liegen Meldungen zu vorübergehenden Reaktionen einschließlich Husten, Schmerzen im Oropharynx, Kopfschmerzen sowie Rachen- und Augenreizungen bei medizinischem Fachpersonal und Betreuungspersonen nach versehentlicher Exposition gegenüber dem vernebelten Arzneimittel vor. Um das Risiko der unbeabsichtigten Exposition zu verringern, sollten ARIKAYCE liposomal und das Lamira Inhalationssystem gemäß den beigefügten Anweisungen verwendet und gewartet werden. Personen, die den Patienten unterstützen, sollten es vermeiden, sich während der Verabreichung in der Nähe des Aerosolstroms und des ausgeatmeten Nebels aufzuhalten.

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 Plastikkappe 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

Insmed 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
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. Juni 2025

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2026

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

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND:

Verschreibungspflichtig.

VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH:

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt