

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ARIKAYCE liposomal 590 mg dispersion pour inhalation par nébuliseur

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient du sulfate d'amikacine correspondant à 590 mg d'amikacine sous une forme liposomale. La dose moyenne délivrée par flacon est approximativement de 312 mg d'amikacine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion pour dispersion pour inhalation par nebuliseur

Dispersion blanche, laiteuse et aqueuse pour nébulisation.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ARIKAYCE liposomal est indiqué dans le traitement des infections pulmonaires à Mycobactéries non tuberculeuses (MNT) causées par le complexe *Mycobacterium avium* (MAC) chez l'adulte dont les options de traitement sont limitées et qui ne présentent pas de mucoviscidose (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par ARIKAYCE liposomal doit être instauré et surveillé par des médecins expérimentés dans le traitement de la maladie pulmonaire non tuberculeuse due au complexe *Mycobacterium avium*.

ARIKAYCE liposomal doit être utilisé en association avec d'autres agents antibactériens actifs contre les infections pulmonaires causées par le complexe *Mycobacterium avium*.

Posologie

La dose recommandée est d'un flacon (590 mg) administré une fois par jour, par inhalation orale.

Durée du traitement

Le traitement par amikacine liposomale inhalée, dans le cadre d'un traitement antibactérien combiné, doit être poursuivi pendant 12 mois après la conversion des cultures d'expectorations.

Le traitement par amikacine liposomale inhalée ne doit pas être poursuivi au-delà de 6 mois maximum si la conversion des cultures d'expectorations n'a pas été confirmée d'ici là.

La durée totale de traitement par amikacine liposomale inhalée ne doit pas dépasser 18 mois.

Doses oubliées

En cas d'oubli d'une dose journalière d'amikacine, la prochaine dose prévue doit être administrée le jour suivant. Ne pas donner une double dose pour compenser la dose oubliée.

Patients âgés

Aucune adaptation de dose n'est nécessaire.

Insuffisance hépatique

L'amikacine liposomale inhalée n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose en cas d'insuffisance hépatique car l'amikacine n'est pas métabolisée par le foie.

Insuffisance rénale

L'amikacine liposomale inhalée n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance rénale. Son utilisation est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'amikacine liposomale inhalée chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie inhalée

L'amikacine liposomale inhalée doit être utilisée uniquement avec le système de nébulisation Lamira (nébuliseur, tête d'aérosol et contrôleur). Pour les instructions d'utilisation, voir rubrique 6.6. Elle ne doit pas être administrée par une autre voie ou à l'aide d'un autre type de système d'administration par inhalation.

ARIKAYCE liposomal est administré uniquement au moyen du système de nébulisation Lamira. Comme tous les autres traitements administrés par nébulisation, la quantité délivrée dans les poumons dépend de facteurs propres au patient. Lors des essais *in vitro* recommandés avec la fréquence respiratoire d'un adulte (volume courant de 500 mL, 15 respirations par minute, et rapport inspiration : expiration de 1:1), la dose moyenne délivrée depuis l'embout buccal était approximativement de 312 mg d'amikacine (approximativement 53% de celle figurant sur l'étiquette) à une vitesse moyenne de libération du médicament de 22.3 mg/min sur la base d'une durée de nébulisation de 14 minutes. En moyenne, le diamètre aérodynamique médian en masse (MMAD) des gouttelettes d'aérosol nébulisées est d'approximativement 4.7 µm avec une valeur D₁₀ de 2.4 µm et D₉₀ de 9.0 µm tel que déterminé en utilisant la méthode par impacteur NGI (next generation impactor).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, aux aminosides, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypersensibilité au soja.

Co-administration avec tout autre aminoside, quelle que soit la voie d'administration.

Insuffisance rénale sévère.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Anaphylaxie et réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité sévères et potentiellement létales, y compris des cas d'anaphylaxie ont été rapportées chez des patients prenant de l'amikacine liposomale inhalée.

Les antécédents de réactions d'hypersensibilité aux aminosides doivent être évalués avant d'instaurer le traitement par amikacine liposomale inhalée. En cas d'anaphylaxie ou de réaction

d'hypersensibilité, la prise d'amikacine liposomale inhalée doit être arrêtée et des mesures d'urgence appropriées doivent être mises en place.

Alvéolite allergique

Des cas d'alvéolite allergique et de pneumopathie ont été rapportés lors de l'utilisation d'amikacine liposomale inhalée lors des études cliniques (voir rubrique 4.8).

En cas d'alvéolite allergique, le traitement par l'amikacine liposomale inhalée doit être interrompu et les patients doivent recevoir un traitement approprié.

Bronchospasme

Des cas de bronchospasme ont été rapportés lors de l'utilisation d'amikacine liposomale inhalée dans le cadre d'études cliniques. Chez les patients ayant des antécédents d'hyperactivité bronchique, d'asthme ou de bronchospasme, l'amikacine liposomale inhalée doit être administrée après l'utilisation d'un bronchodilatateur à courte durée d'action. En cas de signes de bronchospasme dû à l'inhalation d'amikacine liposomale inhalée, le patient peut être prétraité avec des bronchodilatateurs (voir rubrique 4.8).

Exacerbation de maladie pulmonaire sous-jacente

Lors des essais cliniques, une exacerbation d'une maladie pulmonaire sous-jacente (bronchopneumopathie chronique obstructive, exacerbation infectieuse de la bronchopneumopathie chronique obstructive, exacerbation infectieuse de bronchectasie) a été rapportée avec une fréquence plus élevée chez les patients traités par l'amikacine liposomale inhalée par rapport aux patients ne recevant pas l'amikacine liposomale inhalée. Une attention particulière est requise lors de l'instauration d'un traitement par l'amikacine liposomale inhalée chez des patients présentant ces affections sous-jacentes. L'interruption du traitement par l'amikacine liposomale inhalée doit être envisagée si des signes d'exacerbation sont observés.

Ototoxicité

Lors des essais cliniques, des cas d'ototoxicité (incluant surdité, sensation vertigineuse, présyncope, acouphène et vertige) ont été rapportés plus fréquemment chez les patients traités par l'amikacine liposomale inhalée que chez ceux qui ne recevaient pas l'amikacine liposomale inhalée. L'acouphène était l'effet indésirable lié à l'ototoxicité le plus fréquemment rapporté.

La fonction auditive et vestibulaire doit être contrôlée régulièrement chez tous les patients et une surveillance fréquente est recommandée chez les patients présentant un dysfonctionnement auditif ou vestibulaire connu ou suspecté.

Si une ototoxicité se produit pendant le traitement, l'arrêt du traitement par l'amikacine liposomale inhalée devra être envisagé.

Il existe un risque accru d'ototoxicité chez les patients présentant des mutations de l'ADN mitochondrial (en particulier la substitution A par G du nucléotide 1555 dans le gène de l'ARN ribosomique 12S), même si les taux sériques d'aminoside se trouvent dans la plage recommandée pendant le traitement. D'autres approches thérapeutiques doivent être envisagées chez ces patients.

Des traitements alternatifs ou des tests génétiques avant l'administration doivent être envisagés chez les patients présentant des antécédents de mutations pertinentes ou de surdité induite par des aminosides du côté maternel.

Néphrotoxicité

Des cas de néphrotoxicité ont été rapportés lors des essais cliniques chez des patients traités par l'amikacine liposomale inhalée. La fonction rénale doit être contrôlée régulièrement chez tous les patients durant le traitement et une surveillance fréquente est recommandée chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal préexistant.

L'arrêt du traitement par l'amikacine liposomale inhalée doit être envisagé chez les patients présentant des signes de néphrotoxicité pendant le traitement.

L'utilisation est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3).

Bloc neuromusculaire

Lors des essais cliniques, des troubles neuromusculaires (décrits sous forme de faiblesse musculaire, neuropathie périphérique et trouble de l'équilibre) ont été rapportés avec l'amikacine liposomale inhalée. Les aminosides peuvent aggraver la faiblesse musculaire en raison d'un effet de type curare au niveau de la jonction neuromusculaire. L'utilisation de l'amikacine liposomale inhalée n'est pas recommandée chez les patients atteints de myasthénie. Les patients atteints de troubles neuromusculaires connus ou suspectés doivent être étroitement surveillés.

Co-administration avec d'autres médicaments

L'administration concomitante d'amikacine liposomale inhalée et d'autres aminosides est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

La co-administration avec tout autre médicament affectant la fonction auditive, la fonction vestibulaire ou la fonction rénale (y compris les diurétiques) n'est pas recommandée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude clinique d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec l'amikacine liposomale inhalée.

Interactions pharmacodynamiques

L'utilisation d'amikacine liposomale inhalée avec tout autre aminoside quelle que soit la voie d'administration, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

L'utilisation simultanée et/ou séquentielle d'amikacine liposomale inhalée n'est pas recommandée avec d'autres médicaments présentant un potentiel neurotoxique, néphrotoxique ou ototoxique pouvant potentialiser la toxicité des aminosides (par ex. les composés diurétiques tels que l'acide éthacrynique, le furosémide ou le mannitol intraveineux) (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de l'amikacine liposomale inhalée chez la femme enceinte. L'exposition systémique à l'amikacine, attendue après inhalation de l'amikacine liposomale inhalée, est faible par rapport à l'administration parentérale d'amikacine.

Les données concernant l'utilisation des aminosides chez la femme enceinte sont limitées. Les aminosides peuvent être nocifs pour le fœtus. Les aminosides traversent le placenta et des cas de surdité congénitale bilatérale totale et irréversible ont été rapportés chez des enfants dont les mères avaient reçu de la streptomycine pendant leur grossesse. Bien qu'aucun effet indésirable sur les fœtus ou les nouveau-nés n'ait été rapporté chez des femmes enceintes traitées avec d'autres aminosides, le

risque existe. L'amikacine inhalée n'a fait l'objet d'aucune étude de toxicité de la reproduction chez l'animal. Au cours des études de toxicité de la reproduction conduites chez la souris, le rat et le lapin avec l'amikacine administrée par voie parentérale, aucune malformation fœtale n'a été rapportée.

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de l'amikacine liposomale inhalée pendant la grossesse.

Allaitement

Il n'y a pas de données concernant la présence d'amikacine dans le lait maternel. Cependant, l'exposition systémique à l'amikacine, attendue après inhalation de l'amikacine liposomale inhalée est faible par rapport à l'administration parentérale d'amikacine.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par l'amikacine liposomale inhalée en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été menée avec l'amikacine liposomale inhalée.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'amikacine a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'administration de l'amikacine liposomale inhalée peut provoquer des sensations vertigineuses et d'autres troubles vestibulaires (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés de ne pas conduire ou utiliser de machines lors du traitement par l'amikacine liposomale inhalée.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables respiratoires les plus fréquemment rapportés sont les suivants : dysphonie (42,6%), toux (30,9%), dyspnée (14,4%), hémoptysie (10,9%), douleurs oropharyngées (9,2%) et bronchospasme (2,2%). Les autres effets indésirables non respiratoires couramment rapportés sont les suivants : fatigue (7,2%), diarrhée (6,4%), exacerbation infectieuse de bronchectasie (6,2%) et nausée (5,9%).

Les effets indésirables graves les plus fréquents sont la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (1,5%), l'hémoptysie (1,2%) et l'exacerbation infectieuse de la bronchectasie (1,0%).

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables dans le tableau 1 sont présentés par classe de systèmes d'organes MedDRA, sur la base des essais cliniques et des données post-commercialisation. Dans chaque classe de systèmes d'organes, les catégories de fréquences suivantes sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 – Résumé des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Infections et infestations	Exacerbation infectieuse de bronchectasie	Fréquent
	Laryngite	Fréquent
	Candidose orale	Fréquent

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Affections du système immunitaire	Réactions anaphylactiques Réactions d'hypersensibilité	Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée
Affections psychiatriques	Anxiété	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalée Sensation vertigineuse Dysgueusie Aphonie Trouble de l'équilibre	Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphène Surdité	Fréquent Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dysphonie Dyspnée Toux Hémoptysie Douleur oropharyngée Alvéolite allergique Bronchopneumopathie chronique obstructive Sibilances Toux productive Expectoration augmentée Bronchospasme Pneumopathie inflammatoire Inflammation de la corde vocale Irritation de la gorge	Très fréquent Très fréquent Très fréquent Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Nausée Vomissement Bouche sèche Appétit diminué	Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash Prurit	Fréquent Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie Arthralgie	Fréquent Fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue Pyrexie Gêne thoracique	Fréquent Fréquent Fréquent
Investigations	Poids diminué	Fréquent

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Des effets indésirables spécifiquement associés au surdosage de l'amikacine liposomale inhalée n'ont pas été identifiés dans les essais cliniques. Un surdosage chez des sujets présentant un trouble préexistant de la fonction rénale, une surdité ou un trouble vestibulaire, ou une altération de la transmission neuromusculaire peut entraîner une aggravation du trouble pré-existant.

En cas de surdosage, le traitement par l'amikacine liposomale inhalée doit être arrêté immédiatement. Lorsqu'une élimination rapide de l'amikacine est indiquée pour prévenir toute lésion des organes cibles, par exemple, chez les sujets atteints d'insuffisance rénale, la dialyse péritonéale ou l'hémodialyse accélérera l'extraction de l'amikacine du sang.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : antibactériens à usage systémique, autres aminosides. Code ATC : J01GB06

Mécanisme d'action

L'amikacine se lie à une protéine réceptrice spécifique sur la sous-unité 30S des ribosomes bactériens et interfère avec un complexe d'initiation entre l'ARNm (ARN messenger) et la sous-unité 30S, entraînant l'inhibition de la synthèse des protéines.

Résistance

Le mécanisme de résistance à l'amikacine chez les mycobactéries a été lié à des mutations du gène rrs de l'ARNr 16S.

Expérience clinique

L'efficacité de l'amikacine liposomale inhalée a été évaluée dans l'étude INS-212, une étude randomisée en ouvert chez des patients adultes atteints d'infections pulmonaires à mycobactéries non tuberculeuses causées par MAC.

Les patients qui n'avaient pas obtenu de conversion des cultures d'expectorations alors qu'ils étaient sous multithérapie depuis au moins 6 mois avant l'entrée dans l'étude ont été randomisés pour recevoir ARIKAYCE en plus de leur multithérapie ou pour poursuivre la multithérapie seule. Les patients ayant atteint une conversion des cultures d'expectorations, définie comme 3 cultures d'expectorations consécutives négatives pour MAC au 6^e mois de traitement, ont poursuivi le traitement pendant 12 mois après avoir atteint la conversion. Ceux n'ayant pas atteint la conversion des cultures d'expectorations au mois 6 ont été exclus de l'étude au mois 8.

Au total, 335 patients ont été randomisés pour recevoir un traitement (ARIKAYCE liposomal + multithérapie n = 223 ; multithérapie seule n = 112) (population de référence). La durée médiane de la multithérapie antérieure était respectivement de 2,6 ans et 2,4 ans dans le groupe ARIKAYCE liposomal + multithérapie et le groupe sous multithérapie seule. Les patients ont été stratifiés par statut tabagique (fumeur actuel ou non) et par recours à une multithérapie au moment de

la sélection (en traitement ou sans traitement pendant au moins 3 mois avant la sélection). Le critère d'évaluation principal était la conversion des cultures d'expectorations, définie comme la proportion de patients randomisés ayant atteint la conversion des cultures d'expectorations au 6^e mois de traitement et ne présentant pas de cultures positives sur milieu solide ou pas plus de deux cultures sur milieu liquide, 3 mois après le traitement.

Soixante-cinq patients (29,0 %) et 10 patients (8,9 %) ont atteint la conversion des cultures d'expectorations au 6^e mois de traitement dans le groupe ARIKAYCE liposomal + multithérapie et dans le groupe sous multithérapie seule, respectivement ($p < 0,0001$). Parmi eux, sur la base de l'analyse primaire, la conversion durable à 3 mois sans traitement a été obtenue par 16,1 % [36/224] contre 0 % [0/112] ; valeur $p < 0,0001$.

Dans une analyse post-hoc, dont étaient exclus les patients présentant des cultures négatives (milieu solide ou liquide) au début de l'étude, et qui comptait toute culture post-traitement positive (milieu solide ou liquide) comme positive, 30 patients sur 224 (13,4 %) dans le groupe ARIKAYCE liposomal + multithérapie et 0 patient sur 112 (0 %) dans le groupe sous multithérapie seule ont obtenu une conversion durable des cultures d'expectorations à 3 mois après le traitement.

À 12 mois après le traitement, ces taux étaient respectivement de 25/224 (11 %) vs 0/112 (0 %).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'amikacine liposomale inhalée dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de l'infection pulmonaire à MNT (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Concentrations dans les expectorations

Après une inhalation quotidienne unique de 590 mg d'amikacine liposomale inhalée chez des patients atteints d'infection à MAC, les concentrations dans les expectorations 1 à 4 heures après l'inhalation étaient de 1720, 884 et 1300 µg/g à 1, 3 et 6 mois respectivement. Une forte variabilité des concentrations d'amikacine a été observée (CV% >100%). 48 à 72 heures après l'inhalation, les concentrations d'amikacine dans les expectorations ont chuté à approximativement 5% de celles observées 1 à 4 heures après l'inhalation.

Concentrations sériques

Après l'inhalation quotidienne de 590 mg d'ARIKAYCE chez des patients atteints d'infection à MAC, à l'état d'équilibre, l'AUC₀₋₂₄ sérique médiane était de 16,7 µg *h/mL (fourchette : 4,31 à 55,6 µg *h/mL ; n = 53) et la C_{max} sérique médiane était de 1,81 µg/mL (fourchette : 0,482 à 6,87 µg/mL ; n = 53).

Distribution

La liaison de l'amikacine aux protéines sériques est ≤ 10 %. Le volume de distribution apparent total moyen a été estimé à approximativement 5,0 L/kg.

Biotransformation

L'amikacine n'est pas métabolisée.

Élimination

L'amikacine est excrétée sous forme inchangée dans les urines, principalement par filtration glomérulaire. La demi-vie sérique terminale apparente médiane de l'amikacine après inhalation d'ARIKAYCE liposomal s'étendait approximativement de 3,29 à 14,0 heures.

Une analyse pharmacocinétique de population pour ARIKAYCE liposomal chez 53 sujets atteints d'une maladie pulmonaire à mycobactéries non tuberculeuses, âgés de 20 à 84 ans, a indiqué que la clairance de l'amikacine est de 34 L/h. La seule covariable clinique identifiée comme prédictive de la clairance de l'amikacine était le poids corporel.

5.3 Données de sécurité préclinique

Carcinogénicité

Dans une étude de cancérogénicité de 2 ans menée avec l'amikacine liposomale inhalée chez le rat à des doses de 5, 15 et 45 mg/kg/jour, des cas de carcinome épidermoïde ont été observés dans les poumons de 2 des 120 rats (0/60 mâles et 2/60 femelles) ayant reçu la plus forte dose testée (45 mg/kg/jour). Ajustée sur la base du poids des poumons, cette dose d'ARIKAYCE était 6 fois supérieure à la dose clinique. Aucun cas de carcinome épidermoïde n'a été observé à la dose intermédiaire de 15 mg/kg/jour qui, ajustée sur la base du poids des poumons, était deux fois plus élevée que la dose clinique. Les cas de carcinomes épidermoïdes observés peuvent être le résultat d'une forte charge pulmonaire de particules d'amikacine liposomale inhalée dans le poumon du rat. La pertinence clinique de ces observations de tumeurs pulmonaires chez le rat pour les patients recevant l'amikacine liposomale inhalée est inconnue. Chez des chiens ayant reçu de l'amikacine liposomale par inhalation quotidienne pendant 9 mois à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg/jour, aucune modification pré-néoplasique ou néoplasique n'a été observée dans les poumons (environ 3 à 11 fois la dose recommandée chez l'homme sur la base du poids des poumons).

Génotoxicité

Aucun potentiel mutagène ou génotoxique n'a été observé lors d'une série d'études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* menées avec des formulations liposomales d'amikacine (test *in vitro* de mutagenèse bactérienne, test *in vitro* de mutation génétiques sur des lymphomes de souris, étude d'aberration chromosomique *in vitro*, et étude *in vivo* du micronoyau chez le rat).

Toxicité pour la reproduction et le développement

L'amikacine inhalée n'a fait l'objet d'aucune étude de toxicité de la reproduction chez l'animal. Dans les études de toxicité de la reproduction non BPL menées chez les souris et les rats avec de l'amikacine administrée par voie parentérale, aucun effet sur la fertilité ou de toxicité fœtale n'a été rapporté.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cholestérol
Dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC)
Chlorure de sodium
Hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C)

Ne pas congeler.

ARIKAYCE peut être stocké jusqu'à 4 semaines à température ambiante ne dépassant pas 25 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque flacon de 10 ml en verre borosilicaté transparent de type I est fermé par un bouchon en caoutchouc bromobutyle et une bague en aluminium surmontée d'un opercule.

Emballage de 28 flacons. La boîte contient également le nébuliseur Lamira et 4 têtes d'aérosol.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Jeter tout flacon ayant été congelé.

Une fois à température ambiante, tout médicament non utilisé doit être jeté à la fin des 4 semaines.

Si la dose à prendre est réfrigérée, retirer le flacon d'ARIKAYCE liposomal du réfrigérateur pour le laisser revenir à température ambiante. Préparer ARIKAYCE liposomal en secouant vigoureusement le flacon jusqu'à ce que le médicament semble uniforme et bien mélangé. Ouvrir le flacon d'ARIKAYCE liposomal en rabattant le capuchon en plastique du flacon et en tirant vers le bas pour détacher la bague métallique. Retirer avec précaution la bague métallique et enlever le bouchon en caoutchouc. Verser le contenu du flacon ARIKAYCE liposomal dans le réservoir à médicament du nébuliseur Lamira.

ARIKAYCE liposomal est administré par inhalation orale au moyen du système de nébulisation Lamira. ARIKAYCE liposomal doit être utilisé uniquement avec le système de nébulisation Lamira (nébuliseur, tête d'aérosol et contrôleur). ARIKAYCE ne doit être utilisé avec aucun autre type de système de nébulisation. Ne pas mettre d'autres médicaments dans le nébuliseur Lamira.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Insméd Netherlands B.V.
Stadsplateau 7
3521 AZ Utrecht
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1469/001

9 DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 27 octobre 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération de lot

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

• Mesures additionnelles de réduction du risque

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a conçu une carte de surveillance du patient qui sera incluse dans la boîte. La formulation de cette carte de surveillance du patient fait partie de l'étiquetage - voir Annexe III, A. ÉTIQUETAGE.

Cette carte de surveillance a pour but d'informer les patients que l'utilisation d'ARIKAYCE liposomal peut être associée à la survenue d'une alvéolite allergique.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR POUR 28 FLACONS CONTENUS DANS 4 EMBALLAGES INTÉRIEURS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ARIKAYCE liposomal 590 mg dispersion pour dispersion pour inhalation par nebuliseur amikacine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient du sulfate d'amikacine correspondant à 590 mg d'amikacine sous une forme liposomale.

La dose moyenne délivrée par flacon est approximativement de 312 mg d'amikacine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : cholestérol, dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC), chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion pour dispersion pour inhalation par nebuliseur

28 flacons

4 têtes d'aérosol Lamira

1 nébuliseur Lamira

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie inhalée.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Les flacons non ouverts peuvent être stockés jusqu'à 4 semaines à température ambiante ne dépassant pas 25 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Insméd Netherlands B.V.
Stadsplateau 7
3521 AZ Utrecht
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1469/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Arikayce

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

**EMBALLAGE INTÉRIEUR AVEC PLATEAU POUR 7 FLACONS ET 1 TÊTE D'AÉROSOL
LAMIRA**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ARIKAYCE liposomal 590 mg dispersion pour dispersion pour inhalation par nebuliseur
amikacine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient du sulfate d'amikacine correspondant à 590 mg d'amikacine sous une forme liposomale.

La dose moyenne délivrée par flacon est approximativement de 312 mg d'amikacine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : cholestérol, dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC), chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion pour dispersion pour inhalation par nebuliseur

7 flacons

1 tête d'aérosol Lamira

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie inhalée.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

Voir le flacon pour le numéro du lot et la date de péremption

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Les flacons non ouverts peuvent être stockés jusqu'à 4 semaines à température ambiante ne dépassant pas 25 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Insméd Netherlands B.V.
Stadsplateau 7
3521 AZ Utrecht
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1469/001

13. NUMÉRO DU LOT

Voir le flacon pour le numéro du lot et la date de péremption

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ARIKAYCE liposomal 590 mg dispersion pour dispersion pour inhalation par nebuliseur
amikacine

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie inhalée

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

8,9 ml

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LA CARTE DE SURVEILLANCE DU PATIENT

1. AUTRE

Recto

CARTE D'ALERTE PATIENT

Informations importantes de sécurité

**ARIKAYCE liposomal 590 mg
(amikacine)**

Insméd

Verso

ARIKAYCE liposomal (amikacine) peut causer des effets indésirables graves. Ces effets peuvent survenir à tout moment au cours du traitement. Vous pouvez présenter plus d'un effet indésirable en même temps.

ARIKAYCE liposomal peut entraîner une affection pulmonaire de type allergique (alvéolite allergique)

CONTACTEZ IMMÉDIATEMENT VOTRE MÉDECIN si vous présentez l'un des symptômes suivants:

- **Fièvre, toux, essoufflement grandissant, perte de poids**
- **Dégradation de votre fonction pulmonaire affectant votre respiration ou votre état général**

Votre médecin peut vous donner d'autres médicaments pour éviter des complications plus sévères et diminuer vos symptômes. Votre médecin peut décider de l'arrêt de votre traitement.

Important

- **N'essayez pas de vous diagnostiquer ou de vous traiter vous-même**
- **Conservez cette carte sur vous tout le temps**, notamment si vous voyagez, si vous vous présentez dans un service d'Urgences, ou si vous devez consulter un autre médecin.
- **Prévenez tout professionnel de santé que vous consultez, que vous êtes traité avec ARIKAYCE liposomal et montrez-lui cette carte.**
- **Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier(e). Ceci s'applique à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné sur cette carte.**

Date d'initiation du traitement avec ARIKAYCE liposomal

B. NOTICE

Notice : information du patient

ARIKAYCE liposomal 590 mg dispersion pour dispersion pour inhalation par nebuliseur amikacine

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'ARIKAYCE liposomal et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ARIKAYCE liposomal
3. Comment utiliser ARIKAYCE liposomal
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ARIKAYCE liposomal
6. Contenu de l'emballage et autres informations
7. Mode d'emploi

1. Qu'est-ce qu'ARIKAYCE liposomal et dans quel cas est-il utilisé

ARIKAYCE liposomal est un **antibiotique** dont la substance active est l'amikacine. L'amikacine appartient à un groupe d'antibiotiques appelés aminosides qui bloquent la croissance de certaines bactéries responsables d'infections.

ARIKAYCE liposomal est utilisé par inhalation pour traiter une **infection pulmonaire** due à des mycobactéries du complexe *Mycobacterium avium* chez les adultes dont les options de traitement sont limitées et qui ne sont pas atteints de mucoviscidose.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ARIKAYCE liposomal

N'utilisez jamais ARIKAYCE liposomal

- si vous êtes allergique à l'**amikacine** ou à d'autres **aminosides**, au soja ou à l'**un des autres composants** contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous prenez d'autres aminosides (par voie orale ou par injection)
- si vous présentez une insuffisance rénale

Avertissements et précautions

Demandez l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien avant d'utiliser ARIKAYCE liposomal si :

- vous utilisez un bronchodilatateur (pour soulager les symptômes pour des problèmes respiratoires, il vous sera demandé de l'utiliser en premier, avant d'utiliser ARIKAYCE liposomal ;
- vous avez des **problèmes rénaux** ; vous devrez peut-être vous soumettre à un examen de votre fonction rénale avant de commencer le traitement ;
- vous avez des **difficultés à entendre, des tintements ou des bourdonnements d'oreilles** (acouphènes) ou des **problèmes d'équilibre**, y compris des sensations vertigineuses, un manque de coordination des mouvements musculaires, des étourdissements ou une sensation d'ébriété. Il est possible que vous ayez besoin de passer un test auditif avant ou pendant le traitement si vous rencontrez des problèmes d'audition ;

- vous souffrez d'**autres maladies des poumons** ;
- si vous avez une maladie entraînant faiblesse musculaire et fatigue, telle que la **myasthénie** ;
- si vous présentez une maladie (génétique) due à une mutation mitochondriale ou une perte de l'audition due à un traitement par antibiotiques ou avez des antécédents maternels de ces affections, vous devez en informer votre médecin ou pharmacien avant de prendre un aminoside ; certaines mutations mitochondriales peuvent vous exposer à un risque plus élevé de perte de l'audition avec ce médicament. Votre médecin peut vous recommander de procéder à des tests génétiques avant l'administration d'ARIKAYCE liposomal.

Consultez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables suivants **au cours de votre traitement** par ARIKAYCE liposomal :

- perte de connaissance, rash cutané, fièvre, aggravation ou survenue de problèmes respiratoires ;
- aggravation de problèmes rénaux ;
- problèmes auditifs tels que des sifflements dans les oreilles ou une perte de l'audition.

Voir rubrique 4.

Enfants et adolescents

ARIKAYCE liposomal ne doit pas être administré aux enfants et aux adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et ARIKAYCE liposomal

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Des précautions particulières sont nécessaires si vous prenez d'autres médicaments, car certains d'entre eux peuvent interagir avec ARIKAYCE liposomal, par exemple :

- les diurétiques comme l'acide étacrynique, le furosémide ou le mannitol ;
- d'autres médicaments susceptibles d'affecter vos reins, votre audition, votre équilibre ou réduisant le force musculaire.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, l'utilisation d'ARIKAYCE liposomal doit être évitée. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Informez votre médecin si vous tombez enceinte pendant votre traitement par ARIKAYCE liposomal. Il vous dira s'il est préférable d'arrêter le traitement par ARIKAYCE liposomal.

On ne sait pas si l'amikacine passe dans le lait maternel chez la femme. Si vous allaitez, votre médecin vous dira s'il faut arrêter l'allaitement ou le traitement par ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

ARIKAYCE liposomal peut provoquer des sensations vertigineuses et d'autres troubles vestibulaires, tels que des vertiges et des troubles de l'équilibre. Il vous est conseillé de ne pas conduire ou utiliser de machines pendant l'inhalation d'ARIKAYCE liposomal. Si vous avez des questions, adressez-vous à votre médecin.

3. Comment utiliser ARIKAYCE liposomal

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

La dose recommandée est d'**un flacon** d'ARIKAYCE liposomal une fois par jour à inhaler par la bouche à l'aide du nébuliseur Lamira. Après 6 mois de traitement, votre médecin vous indiquera si vous devez poursuivre ou arrêter le traitement. La durée maximale de traitement est de 18 mois.

Administration d'ARIKAYCE liposomal

Si vous utilisez un bronchodilatateur (pour soulager les symptômes), utilisez-le en premier avant d'utiliser ARIKAYCE liposomal.

Chaque flacon est à **usage unique**.

- **Utilisez** ARIKAYCE liposomal **uniquement** avec la tête d'aérosol et le nébuliseur Lamira, connecté à une unité de commande Lamira. Voir rubrique 7 pour savoir comment utiliser le médicament avec le système de nébulisation Lamira.
- **N'utilisez pas** ARIKAYCE liposomal avec un autre type de nébuliseur ou de tête d'aérosol.
- **Ne mettez pas** d'autres médicaments dans le nébuliseur Lamira.
- **Ne buvez pas** le liquide contenu dans le flacon.
- **Lisez les instructions** d'utilisation fournies à la fin de cette notice.

Comment et quand remplacer le nébuliseur Lamira ?

Un nébuliseur Lamira doit être utilisé pour un cycle de traitement de 28 jours. La tête d'aérosol doit être remplacée toutes les semaines. Chaque boîte d'ARIKAYCE liposomal contient 4 têtes d'aérosol. Veuillez vous reporter au mode d'emploi du fabricant pour des conseils de nettoyage et de rangement.

Si vous utilisez plus d'ARIKAYCE liposomal que vous n'auriez dû

Si vous craignez d'avoir utilisé une dose trop élevée de ce médicament, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Si vous oubliez d'utiliser ARIKAYCE liposomal

Si vous oubliez de prendre votre médicament, prenez la dose oubliée dès que possible au cours de la même journée. Ne prenez pas deux doses le même jour pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez d'utiliser ARIKAYCE liposomal

Vous devez informer votre médecin si vous décidez d'arrêter ARIKAYCE liposomal, quelle qu'en soit la raison.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Prévenez immédiatement votre médecin si :

- vous présentez une hypersensibilité ou des réactions allergiques graves lorsque vous prenez ARIKAYCE liposomal (par exemple avec une baisse de tension, une perte de connaissance, un rash cutané sévère ou un sifflement et essoufflement sévères). La fréquence de ces effets indésirables est inconnue ;
- vous présentez une aggravation de vos problèmes pulmonaires habituels ou de nouveaux problèmes respiratoires (essoufflement ou sifflement par exemple). Il peut s'agir d'un signe d'inflammation sévère des poumons exigeant un traitement et pouvant signifier que vous devez arrêter le traitement par ARIKAYCE liposomal. Ces effets indésirables sont fréquents à très fréquents.

Autres effets indésirables :

Prévenez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien si vous présentez l'un des effets suivants :

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus d'un patient sur 10)

- Difficulté à parler
- Difficultés à respirer

- Toux
- Crachat de sang lors de la toux

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- Infection entraînant une aggravation de vos problèmes pulmonaires
- Augmentation du mucus issu des poumons lors de la toux
- Toux grasse
- Sifflement
- Irritation de la gorge
- Mal de gorge
- Perte de la voix
- Muguet (infection due à des champignons) dans la bouche
- Douleur dans la bouche
- Altération du goût
- Inflammation des poumons
- Maux de tête
- Sensations vertigineuses
- Sensation de perte d'équilibre
- Diarrhée
- Sensation d'avoir mal au cœur (nausées)
- Vomissements
- Bouche sèche
- Baisse de l'appétit
- Démangeaisons de la peau
- Surdité
- Sifflements dans les oreilles
- Problèmes rénaux, incluant une insuffisance rénale
- Douleurs articulaires
- Douleurs musculaires
- Rash
- Fatigue
- G ne thoracique
- Fièvre
- Perte de poids

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100)

- Anxiété

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver ARIKAYCE liposomal

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

  conserver au réfrigérateur (entre 2  C et 8  C). Ne pas congeler. Jeter tout flacon ayant été congelé.

Si la dose que vous voulez utiliser est réfrigérée, sortez le flacon du réfrigérateur afin de l'amener à température ambiante avant son utilisation.

Il est également possible de stocker ARIKAYCE liposomal à température ambiante ne dépassant pas 25 °C, mais seulement pendant 4 semaines maximum. Une fois à température ambiante, tout médicament non utilisé doit être jeté à la fin des 4 semaines.

Ce médicament se présente sous forme de liquide blanc laiteux dans un flacon transparent. N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez un changement de couleur ou la présence d'amas flottant dans le flacon.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient ARIKAYCE liposomal

- La substance active est l'amikacine. Chaque flacon contient du sulfate d'amikacine correspondant à 590 mg d'amikacine sous une forme liposomale. La dose moyenne délivrée par flacon est approximativement de 312 mg d'amikacine.
- Les autres composants sont le cholestérol, la dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC), le chlorure de sodium, l'hydroxyde de sodium et l'eau pour préparations injectables.

Comment se présente ARIKAYCE liposomal et contenu de l'emballage extérieur

ARIKAYCE liposomal est une dispersion pour dispersion pour inhalation par nebuliseur, laiteuse, de couleur blanche à blanc cassé dans un flacon de 10 ml fermé par un bouchon en caoutchouc et scellé par une bague métallique surmontée d'un couvercle.

Les 28 flacons sont délivrés dans une boîte en carton pour 28 jours de traitement ; un flacon par jour. Un emballage extérieur d'ARIKAYCE liposomal contient 4 emballages intérieurs contenant chacun 7 flacons et 1 tête d'aérosol. Le pack pour 28 jours de traitement contient également 1 nébuliseur Lamira.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Insméd Netherlands B.V.
Stadsplateau 7
3521 AZ Utrecht
Pays-Bas

Fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {mois/AAAA}.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

7. Mode d'emploi

ARIKAYCE liposomal est destiné à être inhalé par voie orale au moyen du système de nébulisation Lamira.

Avant d'utiliser le système de nébulisation Lamira, assurez-vous d'avoir lu et compris les informations détaillées fournies dans le mode d'emploi complet qui accompagne le système de nébulisation Lamira. Celui-ci contient des informations plus complètes sur la manière d'assembler, préparer, utiliser, nettoyer et désinfecter votre système de nébulisation Lamira.

Lavez-vous les mains avec du savon et de l'eau et séchez-les soigneusement.

Assemblez le nébuliseur et connectez-le à l'unité de commande comme illustré dans le mode d'emploi complet.

Préparation du médicament pour l'administration :

1. Il est recommandé de sortir le flacon du réfrigérateur au moins 45 minutes avant l'utilisation pour l'amener à température ambiante. N'utilisez pas d'autres médicaments dans le nébuliseur Lamira.
2. Secouez vigoureusement le flacon ARIKAYCE liposomal jusqu'à ce que le médicament semble uniforme et bien mélangé.
3. Soulevez le couvercle orange du flacon et mettez-le de côté (figure 1).

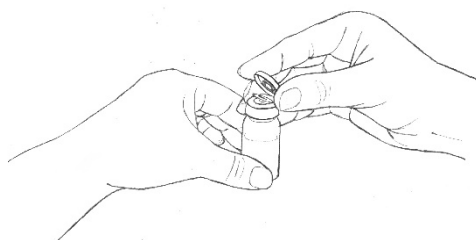


Figure 1

4. Saisissez l'anneau métallique sur le dessus du flacon et tirez-le doucement vers le bas jusqu'à ce qu'un côté se détache du flacon (figure 2).

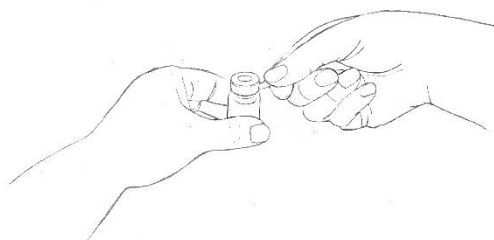


Figure 2

5. Tirez l'anneau métallique autour du flacon dans un mouvement circulaire jusqu'à ce qu'il se détache complètement du flacon (figure 3).

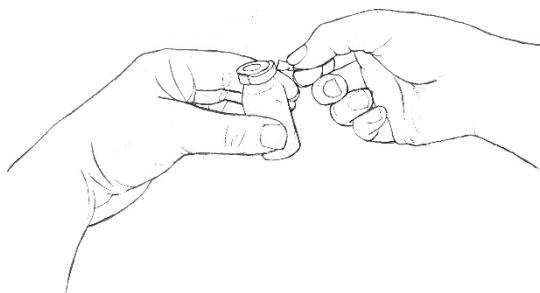


Figure 3

6. Une fois l'anneau métallique détaché, mettez-le de côté. Enlevez le bouchon en caoutchouc avec précaution (figure 4).

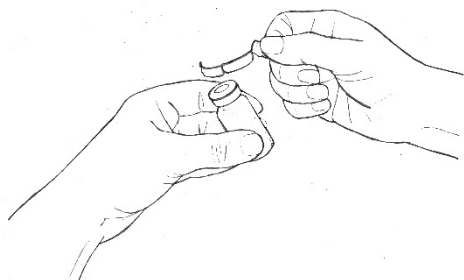


Figure 4

7. Versez le contenu du flacon ARIKAYCE liposomal dans le réservoir à médicament du nébuliseur Lamira (figure 5).



Figure 5

8. Fermez le réservoir à médicament. (Figure 6).

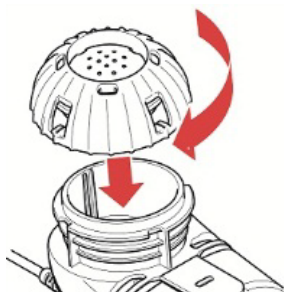


Figure 6

9. Asseyez-vous dans une position détendue, dos droit. Cette position facilite l'inhalation et permet au médicament d'atteindre les poumons.

- Placez l'embout dans votre bouche et inspirez plusieurs fois de manière lente et profonde. Ensuite, inspirez et expirez normalement à travers l'embout buccal jusqu'à ce que votre traitement soit complètement administré. Le traitement dure généralement 14 minutes environ, mais peut durer jusqu'à 20 minutes. Veillez à bien maintenir le nébuliseur au même niveau tout au long du traitement (figure 7).

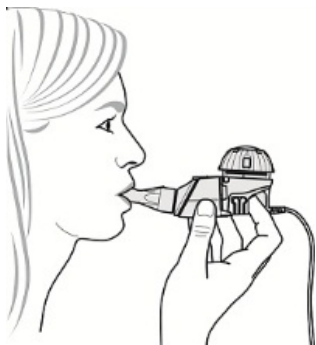


Figure 7

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION
DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant l'amikacine (produit autorisé selon la procédure centralisée uniquement), les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Au vu des données disponibles issues de la littérature sur le risque accru d'ototoxicité chez les patients présentant des mutations mitochondriales de l'ARNr et au vu du mécanisme d'action plausible, l'État membre chef de file du PRAC considère qu'une relation de cause à effet entre l'*amikacine* (produit autorisé selon la procédure centralisée uniquement) et un risque accru d'ototoxicité associée aux aminosides chez les patients présentant des mutations mitochondriales est au moins une possibilité raisonnable. L'État membre chef de file du PRAC a conclu que les informations sur le produit des médicaments contenant de l'*amikacine* (produit autorisé selon la procédure centralisée uniquement) doivent être modifiées en conséquence.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'amikacine (produit autorisé selon la procédure centralisée uniquement), le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du médicament contenant de l'amikacine (produit autorisé selon la procédure centralisée uniquement) demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de l'autorisation de mise sur le marché soient modifiés.