

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**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 inhalation par nébuliseur.

Dispersion blanche, laiteuse et aqueuse pour nébulisation.

### 4. DONNEES 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.

### **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**

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Effets indésirables</b>	<b>Fréquence</b>
Infections et infestations	Exacerbation infectieuse de bronchectasie	Fréquent
	Laryngite	Fréquent
	Candidose orale	Fréquent
Affections du système immunitaire	Réactions anaphylactiques	Fréquence indéterminée
	Réactions d'hypersensibilité	Fréquence indéterminée
Affections psychiatriques	Anxiété	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalée	Fréquent
	Sensation vertigineuse	Fréquent
	Dysgueusie	Fréquent
	Aphonie	Fréquent
	Trouble de l'équilibre	Fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphène	Fréquent
	Surdité	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dysphonie	Très fréquent
	Dyspnée	Très fréquent
	Toux	Très fréquent
	Hémoptysie	Très fréquent
	Douleur oropharyngée	Fréquent
	Alvéolite allergique	Fréquent
	Bronchopneumopathie chronique obstructive	Fréquent
	Sibilances	Fréquent
	Toux productive	Fréquent
	Expectoration augmentée	Fréquent
	Bronchospasme	Fréquent
	Pneumopathie inflammatoire	Fréquent
	Inflammation de la corde vocale	Fréquent
	Irritation de la gorge	Fréquent
	Affections gastro-intestinales	Diarrhée
Nausée		Fréquent
Vomissement		Fréquent
Bouche sèche		Fréquent
Appétit diminué		Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash	Fréquent
	Prurit	Fréquent

Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie	Fréquent
	Arthralgie	Fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Fréquent
	Pyrexie	Fréquent
	Gêne thoracique	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 au moyen de la fiche du protocole d'utilisation thérapeutique.

### **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 préexistant.

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 accélèrera l'extraction de l'amikacine du sang.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe 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 6e 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 6e 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 6e 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  $\mu\text{g/g}$  à 1, 3 et 6 mois respectivement. Une forte variabilité des concentrations d'amikacine a été observée ( $\text{CV}\% > 100\%$ ). 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'AUC<sub>0-24</sub> sérique médiane était de 16,7  $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$  (fourchette : 4,31 à 55,6  $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$  ; n = 53) et la C<sub>max</sub> sérique médiane était de 1,81  $\mu\text{g/mL}$  (fourchette : 0,482 à 6,87  $\mu\text{g/mL}$  ; n = 53).

### **Distribution**

La liaison de l'amikacine aux protéines sériques est  $\leq 10\%$ . 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Cholestérol, Dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC), Chlorure de sodium, Hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH) et 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 de 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 TEMPORAIRE D'UTILISATION**

**INSMED NETHERLANDS B.V.**

STADSPLATEAU 7  
3521 AZ UTRECHT  
PAYS-BAS

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION**

- 34009 589 027 3 4 : 28 solutions pour inhalation par nébuliseur en flacon (verre) de 10 mL + 1 Nébuliseur Lamira + 4 têtes d'aérosol

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Médicament à prescription réservée aux spécialistes en pneumologie, infectiologie, médecine interne.