

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ARIKAYCE liposomiale 590 mg dispersione per nebulizzatore

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene amikacina solfato equivalente a 590 mg di amikacina in formulazione liposomiale. La dose media rilasciata da ogni flaconcino è di circa 312 mg di amikacina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispersione per nebulizzatore

Dispersione per nebulizzatore bianca, lattiginosa, acquosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ARIKAYCE liposomiale è indicato per il trattamento delle infezioni polmonari da micobatteri non tubercolari (*non-tuberculous mycobacterial*, NTM) causate dal complesso *Mycobacterium avium* (*Mycobacterium avium* Complex, MAC) negli adulti con opzioni terapeutiche limitate, non affetti da fibrosi cistica (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Prestare attenzione alle linee guida ufficiali sull'uso corretto degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con ARIKAYCE liposomiale deve essere iniziato e condotto da medici esperti nel trattamento della malattia polmonare non tubercolare dovuta al complesso *Mycobacterium avium*.

ARIKAYCE liposomiale deve essere usato in associazione ad altri agenti antibatterici attivi contro le infezioni polmonari da complesso *Mycobacterium avium*.

Posologia

La dose raccomandata è di un flaconcino (590 mg) somministrato una volta al giorno, per inalazione orale.

Durata del trattamento

Il trattamento con amikacina liposomiale inalatoria, come componente di un regime antibatterico combinato, deve proseguire per 12 mesi dopo la conversione delle colture di espettorato (*sputum culture conversion*, SCC).

Il trattamento con amikacina liposomiale inalatoria non deve proseguire oltre un massimo di 6 mesi se fino a quel momento non è stata confermata la conversione delle colture di espettorato (*sputum culture conversion*, SCC).

La durata massima del trattamento con amikacina liposomiale inalatoria non deve superare i 18 mesi.

Dosi mancate

Se si salta una dose giornaliera di amikacina, la dose successiva deve essere somministrata il giorno successivo. Non somministrare una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Compromissione epatica

Amikacina liposomiale inalatoria non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica. Poiché amikacina non è metabolizzata a livello epatico, non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di compromissione epatica.

Compromissione renale

Amikacina liposomiale inalatoria non è stata studiata in pazienti con compromissione renale. L'uso è controindicato in caso di compromissione renale severa (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di amikacina liposomiale inalatoria nei pazienti pediatrici sotto i 18 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso inalatorio

Amikacina liposomiale inalatoria deve essere usata soltanto con il sistema nebulizzatore Lamira (nebulizzatore portatile, testina aerosol e unità di controllo). Per le istruzioni d'uso, vedere paragrafo 6.6. Non deve essere somministrata per altra via o con sistemi di inalazione di altro tipo.

ARIKAYCE liposomiale va somministrato soltanto con il sistema nebulizzatore Lamira. Come avviene per tutti gli altri trattamenti mediante nebulizzazione, la quantità rilasciata nei polmoni dipende da fattori legati al paziente. Nei test raccomandati *in vitro* con il pattern respiratorio degli adulti (volume corrente 500 mL, 15 atti respiratori al minuto e rapporto inspirazione: espirazione di 1:1), la dose media rilasciata dal boccaglio è stata di circa 312 mg di amikacina (il 53% circa di quanto specificato), con una velocità media di rilascio del farmaco di 22,3 mg/min, assumendo un tempo di nebulizzazione di 14 minuti. In media, il diametro aerodinamico mediano di massa (*mass median aerodynamic diameter*, MMAD) delle goccioline di aerosol nebulizzate è di circa 4,7 µm, con D₁₀ pari a 2,4 µm e D₉₀ pari a 9,0 µm, come determinato mediante metodo impattore di prossima generazione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, a qualsiasi antibatterico aminoglicosidico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità alla soia.

Somministrazione concomitante con qualsiasi aminoglicosidico somministrato per qualsiasi via.

Severa compromissione renale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Anafilassi e reazioni di ipersensibilità

In pazienti che assumevano amikacina liposomiale inalatoria sono state segnalate reazioni di ipersensibilità gravi e potenzialmente fatali, anafilassi inclusa.

Prima di iniziare la terapia a base di amikacina liposomiale inalatoria, devono essere valutate eventuali precedenti reazioni di ipersensibilità agli aminoglicosidici. Se si manifesta anafilassi o una reazione di ipersensibilità, la somministrazione di amikacina liposomiale inalatoria deve essere interrotta e devono essere avviate misure di supporto idonee.

Alveolite allergica

Con l'uso di amikacina liposomiale inalatoria in studi clinici sono state segnalate alveolite allergica e polmonite (vedere paragrafo 4.8).

In presenza di alveolite allergica, il trattamento con amikacina liposomiale inalatoria deve essere interrotto e i pazienti devono essere trattati come opportuno dal punto di vista medico.

Broncospasmo

Con l'uso di amikacina liposomiale inalatoria in studi clinici è stato segnalato broncospasmo. Nei pazienti con anamnesi di disfunzione reattiva delle vie aeree, asma o broncospasmo, la somministrazione di amikacina liposomiale inalatoria deve essere preceduta dall'uso di un broncodilatatore a breve durata d'azione. In caso di evidenza di broncospasmo dovuto all'inalazione di amikacina liposomiale inalatoria, il paziente può essere pretrattato con broncodilatatori (vedere paragrafo 4.8).

Esacerbazione di una malattia polmonare sottostante

Negli studi clinici, l'esacerbazione di una malattia polmonare sottostante (malattia polmonare ostruttiva cronica, esacerbazione infettiva di una malattia polmonare ostruttiva cronica, esacerbazione infettiva di bronchiectasia) è stata segnalata con frequenza maggiore nei pazienti trattati con amikacina liposomiale inalatoria rispetto ai pazienti che non ricevevano amikacina liposomiale inalatoria. Deve essere prestata attenzione quando si inizia il trattamento con amikacina liposomiale inalatoria in pazienti affetti da queste malattie sottostanti. Prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con amikacina liposomiale inalatoria qualora si osservino segni di esacerbazione.

Ototossicità

Negli studi clinici, l'ototossicità (inclusi sordità, capogiro, presincope, tinnito e vertigine) è stata segnalata con frequenza maggiore nei pazienti trattati con amikacina liposomiale inalatoria rispetto ai pazienti che non ricevevano amikacina liposomiale inalatoria. Il tinnito è stata la reazione avversa associata a ototossicità più comunemente segnalata.

La funzione uditiva e vestibolare deve essere monitorata periodicamente in tutti i pazienti e un monitoraggio frequente è raccomandato in pazienti con disfunzione uditiva o vestibolare nota o sospetta.

Se si manifesta ototossicità durante il trattamento, va considerata l'interruzione di amikacina liposomiale inalatoria.

I pazienti con mutazioni del DNA mitocondriale (in particolare con sostituzione del nucleotide 1555 da A a G nel gene rRNA 12S) hanno un rischio aumentato di ototossicità, anche se i livelli sierici di aminoglicoside sono compresi nell'intervallo raccomandato durante il trattamento. Per questi pazienti vanno prese in considerazione opzioni terapeutiche alternative.

Nei pazienti con anamnesi materna di mutazioni rilevanti o sordità indotta da aminoglicosidi, vanno presi in considerazione trattamenti alternativi o test genetici prima della somministrazione.

Nefrotossicità

Negli studi clinici è stata segnalata nefrotossicità in pazienti trattati con amikacina liposomiale inalatoria. La funzione renale deve essere monitorata periodicamente durante il trattamento in tutti i pazienti e un monitoraggio frequente è raccomandato in pazienti con disfunzione renale preesistente. Considerare l'interruzione di amikacina liposomiale inalatoria nei pazienti che durante il trattamento manifestano evidenza di nefrotossicità.

L'uso è controindicato nei pazienti con compromissione renale severa (vedere paragrafo 4.3).

Blocco neuromuscolare

Negli studi clinici sono stati segnalati disturbi neuromuscolari (segnalati come debolezza muscolare, neuropatia periferica e disturbo dell'equilibrio) con amikacina liposomiale inalatoria. Gli aminoglicosidici possono peggiorare la debolezza muscolare a causa di un effetto simile al curaro a livello della giunzione neuromuscolare. L'uso di amikacina liposomiale inalatoria in pazienti affetti da *miastenia gravis* non è raccomandato. I pazienti con qualsiasi disturbo neuromuscolare noto o sospetto devono essere strettamente monitorati.

Cosomministrazione con altri medicinali

La cosomministrazione di amikacina liposomiale inalatoria con altri aminoglicosidici è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

La cosomministrazione con qualsiasi altro medicinale con effetti sulla funzione uditiva, sulla funzione vestibolare o sulla funzione renale (diuretici inclusi) non è raccomandata.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi clinici d'interazione farmacologica con amikacina liposomiale inalatoria.

Interazioni farmacodinamiche

L'uso di amikacina liposomiale inalatoria con qualsiasi aminoglicosidico somministrato per qualsiasi via è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

L'uso contemporaneo e/o sequenziale di amikacina liposomiale inalatoria con altri medicinali potenzialmente neurotossici, nefrotossici o ototossici che possono potenziare la tossicità degli aminoglicosidici (ad es. diuretici quali acido etacrinico, furosemide o mannitolo endovenoso) non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di amikacina liposomiale inalatoria in donne in gravidanza non esistono. Si ritiene che l'esposizione sistemica ad amikacina dopo inalazione di amikacina liposomiale inalatoria sia bassa in confronto alla somministrazione parenterale di amikacina.

I dati relativi all'uso di aminoglicosidici in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli aminoglicosidici possono danneggiare il feto. Gli aminoglicosidici attraversano la placenta e sono stati segnalati casi di sordità congenita totale, irreversibile e bilaterale in bambini le cui madri avevano ricevuto streptomina durante la gravidanza. Benché non siano state segnalate reazioni avverse a carico del feto o del neonato in donne in gravidanza trattate con altri aminoglicosidici, il rischio di potenziali danni esiste. Con amikacina inalata non sono stati effettuati studi di tossicità della

riproduzione sugli animali. Negli studi di tossicità della riproduzione condotti su topi, ratti e conigli con amikacina somministrata per via parenterale non sono state segnalate malformazioni fetali.

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di amikacina liposomiale inalatoria durante la gravidanza.

Allattamento

Non esistono informazioni sulla presenza di amikacina nel latte materno. Tuttavia, si ritiene che l'esposizione sistemica ad amikacina liposomiale inalatoria dopo inalazione sia bassa in confronto alla somministrazione parenterale di amikacina.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con amikacina liposomiale inalatoria tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono stati condotti studi sulla fertilità con amikacina liposomiale inalatoria.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Amikacina altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. La somministrazione di amikacina liposomiale inalatoria può causare capogiro e altri disturbi vestibolari (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere avvisati di non guidare veicoli o utilizzare macchinari finché usano amikacina liposomiale inalatoria.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse respiratorie segnalate più comunemente sono state disфонia (42,6%), tosse (30,9%), dispnea (14,4%), emottisi (10,9%), dolore orofaringeo (9,2%) e broncospasmo (2,2%). Altre reazioni avverse non respiratorie segnalate comunemente comprendevano stanchezza (7,2%), diarrea (6,4%), esacerbazione infettiva di bronchiectasia (6,2%) e nausea (5,9%).

Le reazioni avverse gravi più comuni comprendevano malattia polmonare ostruttiva cronica (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD*) (1,5%), emottisi (1,2%) ed esacerbazione infettiva di bronchiectasia (1,0%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse al farmaco riportate nella Tabella 1 sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA, sulla base di dati provenienti da studi clinici e dall'esperienza post-marketing. All'interno di ogni classe di sistemi e organi, la frequenza è definita secondo la terminologia seguente: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1 – Riassunto delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Categoria di frequenza
Infezioni ed infestazioni	Esacerbazione infettiva di bronchiectasia	Comune
	Laringite	Comune
	Candidiasi orale	Comune

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Categoria di frequenza
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni anafilattiche	Non nota
	Reazioni di ipersensibilità	Non nota
Disturbi psichiatrici	Ansia	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune
	Capogiro	Comune
	Disgeusia	Comune
	Afonia	Comune
	Disturbo dell'equilibrio	Comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito	Comune
	Sordità	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Disfonia	Molto comune
	Dispnea	Molto comune
	Tosse	Molto comune
	Emottisi	Molto comune
	Dolore orofaringeo	Comune
	Alveolite allergica	Comune
	Malattia polmonare ostruttiva cronica	Comune
	Respiro sibilante	Comune
	Tosse produttiva	Comune
	Espettorato aumentato	Comune
	Broncospasmo	Comune
	Polmonite	Comune
	Infiammazione delle corde vocali	Comune
	Irritazione della gola	Comune
	Patologie gastrointestinali	Diarrea
Nausea		Comune
Vomito		Comune
Bocca secca		Comune
Appetito ridotto		Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	Comune
	Prurito	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia	Comune
	Artralgia	Comune
Patologie renali e urinarie	Compromissione renale	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza	Comune
	Piressia	Comune
	Fastidio al torace	Comune
Esami diagnostici	Peso diminuito	Comune

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici non sono state identificate reazioni avverse specificamente associate al sovradosaggio di amikacina liposomiale inalatoria. Un sovradosaggio in soggetti con preesistente compromissione renale, sordità o disturbo vestibolare, o con compromissione della trasmissione neuromuscolare può indurre un peggioramento della malattia preesistente.

In caso di sovradosaggio, amikacina liposomiale inalatoria deve essere interrotta immediatamente. Se è indicata una rimozione rapida di amikacina per prevenire danni di organi target, per esempio in soggetti con compromissione renale, la dialisi peritoneale o l'emodialisi accelerano la rimozione di amikacina dal sangue.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico, altri aminoglicosidici. Codice ATC: J01GB06

Meccanismo d'azione

Amikacina si lega a una proteina recettoriale specifica della subunità 30S dei ribosomi batterici e interferisce con un complesso d'inizio formato da mRNA (RNA messaggero) e subunità 30S, con conseguente inibizione della sintesi proteica.

Resistenza

Il meccanismo di resistenza ad amikacina nei micobatteri è stato associato a mutazioni del gene *rrs* dell'rRNA 16S.

Esperienza clinica

L'efficacia di amikacina liposomiale inalatoria è stata valutata nello studio INS-212, uno studio randomizzato, in aperto, condotto su pazienti adulti affetti da infezioni polmonari da micobatteri non tubercolari causate da MAC.

I pazienti che non avevano ottenuto la conversione delle colture di espettorato (SCC) durante il trattamento con un regime o regimi multifarmaco (*multiple drug regimen(s)*, MDR) per almeno 6 mesi prima dell'ingresso nello studio sono stati randomizzati a ricevere ARIKAYCE in aggiunta al trattamento MDR o alla prosecuzione del solo MDR. I pazienti che hanno ottenuto la SCC, definita come 3 colture di espettorato consecutive negative per MAC entro il mese 6 di trattamento, hanno proseguito la terapia per un massimo di 12 mesi dopo la SCC. I pazienti che non hanno ottenuto la SCC entro il mese 6 sono stati ritirati dallo studio al mese 8.

In totale, sono stati randomizzati e trattati 335 pazienti (ARIKAYCE liposomiale + MDR n = 223; solo MDR n = 112) (popolazione valutabile ai fini della sicurezza). La durata mediana del trattamento MDR precedente era, rispettivamente, di 2,6 anni e 2,4 anni nei gruppi ARIKAYCE liposomiale + MDR e solo MDR. I pazienti sono stati stratificati per abitudine al fumo (attualmente

fumatore o no) e uso di MDR allo screening (con trattamento o senza trattamento per almeno 3 mesi prima dello screening). L'endpoint primario è stata la SCC duratura, definita come la percentuale di pazienti randomizzati che avevano ottenuto la SCC entro il mese 6 di trattamento e che non avevano colture positive in terreni solidi o non più di due colture in terreni liquidi a 3 mesi senza trattamento.

Sessantacinque (29,0%) e dieci (8,9%) pazienti hanno ottenuto la SCC entro il mese 6 di trattamento, rispettivamente, nel gruppo ARIKAYCE liposomiale + MDR e nel gruppo MDR ($p < 0,0001$). Di questi, in base all'analisi primaria, una SCC duratura a 3 mesi senza trattamento è stata ottenuta nel 16,1% [36/224] vs. 0% [0/112]; valore $p < 0,0001$.

In un'analisi a posteriori che ha escluso i pazienti con colture negative (terreni solidi o liquidi) al basale dello studio e che ha contato qualsiasi coltura positiva dopo il trattamento (terreni solidi o liquidi) come positiva, 30/224 (13,4%) nel gruppo ARIKAYCE liposomiale + MDR e 0/112 (0%) nel gruppo MDR hanno ottenuto una SCC duratura a 3 mesi senza trattamento. Le relative percentuali a 12 mesi senza trattamento sono state 25/224 (11%) vs. 0/112 (0%).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con amikacina liposomiale inalatoria in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per l'infezione polmonare NTM (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Concentrazioni nell'espettorato

Dopo inalazione una volta al giorno di 590 mg di amikacina liposomiale inalatoria in pazienti MAC, le concentrazioni nell'espettorato da 1 a 4 ore post-inalazione sono state, rispettivamente, 1720, 884 e 1300 $\mu\text{g/g}$ a 1, 3 e 6 mesi. È stata osservata un'elevata variabilità nelle concentrazioni di amikacina ($\text{CV}\% > 100\%$). Dopo 48-72 ore post-inalazione, le concentrazioni di amikacina nell'espettorato sono scese al 5% circa di quelle riscontrate 1-4 ore post-inalazione.

Concentrazioni sieriche

Dopo inalazione giornaliera di 590 mg di ARIKAYCE in pazienti MAC, allo stato stazionario, l' AUC_{0-24} sierica mediana è stata di 16,7 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ (intervallo: da 4,31 a 55,6 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$; $n = 53$) e la C_{max} sierica mediana è stata di 1,81 $\mu\text{g/mL}$ (intervallo: da 0,482 a 6,87 $\mu\text{g/mL}$; $n = 53$).

Distribuzione

Amikacina è legata per $\leq 10\%$ alle proteine sieriche. Il volume apparente totale medio di distribuzione è stato stimato a circa 5,0 L/kg.

Biotrasformazione

Amikacina non viene metabolizzata.

Eliminazione

Amikacina è escreta nelle urine in forma immodificata, prevalentemente per filtrazione glomerulare. L'emivita sierica terminale apparente mediana di amikacina dopo inalazione di ARIKAYCE liposomiale è stata compresa tra circa 3,29 e 14,0 ore.

Un'analisi farmacocinetica di popolazione con ARIKAYCE liposomiale in 53 soggetti con malattia polmonare NTM di età compresa tra 20 e 84 anni ha evidenziato una clearance di amikacina di 34 L/h. L'unica covariata clinica risultata predittiva della clearance di amikacina è stato il peso corporeo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cancerogenicità

In uno studio di cancerogenicità per inalazione durato 2 anni, condotto con amikacina liposomiale inalatoria nel ratto a dosi di 5, 15 e 45 mg/kg/die, il carcinoma a cellule squamose è stato osservato nei polmoni di 2 ratti su 120 (0/60 maschi e 2/60 femmine) ai quali era stata somministrata la massima dose studiata (45 mg/kg/die). Questa dose di ARIKAYCE era di 6 volte maggiore rispetto alla dose clinica normalizzata per il peso polmonare. Non sono stati osservati carcinomi a cellule squamose alla dose intermedia di 15 mg/kg/die, di 2 volte superiore rispetto alla dose clinica normalizzata per il peso polmonare. I carcinomi a cellule squamose possono essere il risultato di un elevato carico polmonare di particelle di amikacina liposomiale inalatoria nei polmoni di ratto. La rilevanza del riscontro di tumori polmonari per gli esseri umani che ricevono amikacina liposomiale inalatoria non è nota. In cani che ricevevano ogni giorno amikacina liposomiale inalatoria per inalazione per 9 mesi a dosi fino a 30 mg/kg/die non sono state osservate alterazioni preneoplastiche o neoplastiche nei polmoni (dosi di circa 3-11 volte superiori rispetto alla dose raccomandata nell'uomo in base al peso polmonare).

Genotossicità

Non è stata osservata alcuna evidenza di mutagenicità o genotossicità in una serie di studi di genotossicità *in vitro* e *in vivo* con formulazioni di amikacina liposomiale (test di mutagenesi batterica *in vitro*, test di mutazione del linfoma murino *in vitro*, test di aberrazione cromosomica *in vitro* e test del micronucleo nel ratto *in vivo*).

Tossicità della riproduzione e dello sviluppo

Con amikacina inalatoria non sono stati effettuati studi di tossicità della riproduzione sugli animali. In studi non GLP di tossicità della riproduzione condotti nel topo e nel ratto con amikacina somministrata per via parenterale non sono stati segnalati effetti sulla fertilità o tossicità fetale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Colesterolo
Dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC)
Cloruro di sodio
Idrossido di sodio (per regolare il pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

ARIKAYCE può essere conservato a una temperatura ambiente inferiore a 25 °C per un massimo di 4 settimane.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni flaconcino da 10 mL in vetro borosilicato trasparente di tipo I è chiuso con un tappo in gomma bromobutilica e un sigillo in alluminio con capsula di chiusura a strappo.

Confezione da 28 flaconcini. La scatola contiene anche il nebulizzatore portatile Lamira e 4 testine aerosol.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Eliminare qualsiasi flaconcino che è stato congelato.

Dal momento in cui raggiunge la temperatura ambiente, il medicinale non utilizzato deve essere eliminato dopo 4 settimane.

Se la dose attuale è refrigerata, prelevare il flaconcino di ARIKAYCE liposomiale dal frigorifero e attendere che raggiunga la temperatura ambiente. Preparare ARIKAYCE liposomiale agitando vigorosamente il flaconcino finché il contenuto non appare uniforme e ben miscelato. Aprire il flaconcino di ARIKAYCE liposomiale sollevando il coperchio di plastica del flaconcino e tirando in basso l'anello di metallo per allentarlo. Rimuovere con attenzione l'anello di metallo e quindi il tappo in gomma. Versare il contenuto del flaconcino ARIKAYCE liposomiale nel serbatoio per il medicinale del nebulizzatore portatile Lamira.

ARIKAYCE liposomiale viene somministrato mediante inalazione orale per nebulizzazione con il sistema nebulizzatore Lamira. ARIKAYCE liposomiale deve essere usato soltanto con il sistema nebulizzatore Lamira (nebulizzatore portatile, testina aerosol e unità di controllo). ARIKAYCE non deve essere usato con qualsiasi altro tipo di sistema di inalazione. Non versare altri medicinali nel nebulizzatore portatile Lamira.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Insméd Netherlands B.V.
Stadsplateau 7
3521 AZ Utrecht
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1469/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 ottobre 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
 - ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha creato una scheda di allerta per il paziente che sarà inclusa nella scatola esterna. Il testo della scheda di allerta per il paziente fa parte dell'etichettatura – vedere Allegato III, A. ETICHETTATURA.

Per mezzo della scheda di allerta per il paziente si intende informare i pazienti che l'uso di ARIKAYCE liposomiale può essere associato alla comparsa di alveolite allergica.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA PER 28 FLACONCINI CONTENUTI IN 4 SCATOLE INTERNE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ARIKAYCE liposomiale 590 mg dispersione per nebulizzatore
amikacina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene amikacina solfato equivalente a 590 mg di amikacina in formulazione liposomiale.
La dose media rilasciata da ogni flaconcino è di circa 312 mg di amikacina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: colesterolo, dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), cloruro di sodio, idrossido di sodio e acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per nebulizzatore

28 flaconcini
4 testine aerosol Lamira
1 nebulizzatore portatile Lamira

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso inalatorio.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

I flaconcini non aperti possono essere conservati a una temperatura ambiente inferiore a 25 °C per un massimo di 4 settimane.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Insméd Netherlands B.V.
Stadsplateau 7
3521 AZ Utrecht
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1469/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Arikayce

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA INTERNA CON INSERTO PER 7 FLACONCINI E 1 TESTINA AEROSOL LAMIRA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ARIKAYCE liposomiale 590 mg dispersione per nebulizzatore
amikacina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene amikacina solfato equivalente a 590 mg di amikacina in formulazione liposomiale.
La dose media rilasciata da ogni flaconcino è di circa 312 mg di amikacina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: colesterolo, dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), cloruro di sodio, idrossido di sodio e acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per nebulizzatore

7 flaconcini
1 testina aerosol Lamira

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Usò inalatorio.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Vedere il flaconcino per il numero di lotto e la data di scadenza

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

I flaconcini non aperti possono essere conservati a una temperatura ambiente inferiore a 25 °C per un massimo di 4 settimane.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Insméd Netherlands B.V.
Stadsplateau 7
3521 AZ Utrecht
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1469/001

13. NUMERO DI LOTTO

Vedere il flaconcino per il numero di lotto e la data di scadenza

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

ARIKAYCE liposomiale 590 mg dispersione per nebulizzatore
amikacina

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso inalatorio

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

8,9 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULLA SCHEDE DI ALLERTA PER IL PAZIENTE

1. ALTRO

Fronte

SCHEDE DI ALLERTA PER IL PAZIENTE

Importanti informazioni di sicurezza

**ARIKAYCE liposomiale 590 mg
(amikacina)**

Insmed

Retro

ARIKAYCE liposomiale (amikacina) può causare gravi effetti indesiderati. Questi possono manifestarsi in qualsiasi momento del trattamento. Si possono manifestare più effetti indesiderati contemporaneamente.

ARIKAYCE liposomiale può essere associato alla comparsa di una condizione polmonare allergica (alveolite allergica)

SI RIVOLGA IMMEDIATAMENTE AL MEDICO se compare un qualsiasi segno o sintomo dei seguenti:

- febbre, tosse, peggioramento della sensazione di mancanza di respiro, peso diminuito
- peggioramento delle condizioni polmonari che compromettono la respirazione o la salute in generale

Il medico potrà prescrivere altri medicinali per prevenire complicanze più gravi e per ridurre i sintomi. Il medico potrebbe decidere di sospendere il trattamento.

Attenzione

- Non cerchi di diagnosticare o trattare da sé gli effetti indesiderati.
- **La preghiamo di tenere questa scheda sempre con sé**, specialmente in viaggio, se si reca al pronto soccorso o da altri medici.
- Informi sempre qualsiasi operatore sanitario che è in trattamento con ARIKAYCE liposomiale, mostrando questa scheda.
- Se compare un qualsiasi effetto indesiderato, anche non elencato su questa scheda, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Data di inizio di ARIKAYCE liposomiale

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

ARIKAYCE liposomiale 590 mg dispersione per nebulizzatore amikacina

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è ARIKAYCE liposomiale e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare ARIKAYCE liposomiale
3. Come usare ARIKAYCE liposomiale
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ARIKAYCE liposomiale
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni per l'uso

1. Cos'è ARIKAYCE liposomiale e a cosa serve

ARIKAYCE liposomiale è un **antibiotico** contenente il principio attivo amikacina. Amikacina appartiene a un gruppo di antibiotici denominati aminoglicosidi, che arrestano la crescita di determinati batteri che causano infezioni.

ARIKAYCE liposomiale si usa per inalazione per il trattamento dell'**infezione polmonare** causata dal complesso *Mycobacterium avium* in adulti con opzioni terapeutiche limitate che non sono affetti da fibrosi cistica.

2. Cosa deve sapere prima di usare ARIKAYCE liposomiale

Non usi ARIKAYCE liposomiale

- se è allergico ad **amikacina** o ad altri **aminoglicosidici**, alla **soia** o ad **uno qualsiasi degli altri componenti** di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se sta prendendo altri aminoglicosidici (per via orale o per iniezione)
- se la sua funzionalità renale è fortemente compromessa.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare ARIKAYCE liposomiale se:

- usa un broncodilatatore (“farmaco sintomatico”) per problemi di respirazione, perché le verrà chiesto di usarlo prima di usare ARIKAYCE liposomiale;
- ha **problemi ai reni**; dovrà eventualmente sottoporsi a un esame dei reni prima di iniziare il trattamento;
- ha **problemi di udito, ronzio o brusio nelle orecchie** (tinnito) o **problemi di equilibrio**, inclusi sensazione di capogiro, mancanza di coordinazione dei movimenti muscolari, vertigini o sensazione di stordimento. Se ha problemi di udito dovrà eventualmente sottoporsi a un test dell'udito prima di iniziare il trattamento o durante il trattamento stesso;
- soffre di **altre malattie polmonari**;
- ha una malattia che causa debolezza muscolare e stanchezza, come la **miastenia grave**;

- lei stesso ha o se all'anamnesi familiare materna risulta una malattia da mutazione mitocondriale (una malattia genetica) o perdita dell'udito a causa dell'assunzione di antibiotici, si raccomanda di informare il medico o il farmacista prima di prendere un aminoglicoside; determinate mutazioni mitocondriali possono aumentare il rischio di perdita dell'udito con questo prodotto. Il medico potrà consigliare di effettuare test genetici prima della somministrazione di ARIKAYCE liposomiale.

Si rivolga immediatamente al medico se, mentre usa ARIKAYCE liposomiale, si manifesta uno dei sintomi seguenti:

- perdita di coscienza, eruzione cutanea, febbre, peggioramento o nuovi problemi di respirazione;
- peggioramento dei problemi ai reni;
- problemi alle orecchie quali ronzio nelle orecchie o perdita dell'udito.

Vedere paragrafo 4.

Bambini e adolescenti

ARIKAYCE liposomiale non deve essere somministrato a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e ARIKAYCE liposomiale

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Occorre particolare prudenza se sta assumendo altri medicinali, poiché alcuni possono interagire con ARIKAYCE liposomiale, ad esempio:

- diuretici quali acido etacrinico, furosemide o mannitolo
- altri medicinali che possono avere effetti sui reni, sull'udito, sull'equilibrio o che possono ridurre la forza muscolare.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno, l'uso di ARIKAYCE liposomiale va evitato. Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

Se inizia una gravidanza mentre usa ARIKAYCE liposomiale, informi il medico. Il medico stabilirà se deve interrompere l'uso di ARIKAYCE liposomiale.

Non è noto se amikacina passi nel latte materno umano. Se sta allattando, il medico le comunicherà se deve interrompere l'allattamento o interrompere il trattamento con questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

ARIKAYCE liposomiale può causare capogiro e altri disturbi vestibolari, quali vertigine e disturbi dell'equilibrio. Non guidi e non utilizzi macchinari finché inala ARIKAYCE liposomiale. Per qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.

3. Come usare ARIKAYCE liposomiale

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

La dose raccomandata è di **un flaconcino** di ARIKAYCE liposomiale da inalare attraverso la bocca una volta al giorno con il nebulizzatore Lamira. Dopo 6 mesi di trattamento, il medico le dirà se proseguire o interrompere la terapia. La durata massima del trattamento è di 18 mesi.

Come assumere ARIKAYCE liposomiale

Se usa un broncodilatatore (“farmaco sintomatico”), lo usi prima di assumere ARIKAYCE liposomiale.

Ogni flaconcino è **esclusivamente monouso**.

- **Usi** ARIKAYCE liposomiale **soltanto** con il nebulizzatore portatile Lamira e la testina aerosol collegati ad un’unità di controllo Lamira. Vedere paragrafo 7 per le istruzioni sull’uso del medicinale con il sistema nebulizzatore Lamira.
- **Non usi** ARIKAYCE liposomiale con altri tipi di nebulizzatori portatili o testine aerosol.
- **Non** versi altri medicinali nel nebulizzatore portatile Lamira.
- **Non** beva il liquido contenuto nel flaconcino.
- **Legga le istruzioni** per l’uso fornite in fondo a questo foglio illustrativo.

Come e quando deve sostituire il nebulizzatore portatile Lamira?

Per un ciclo di trattamento di 28 giorni deve essere utilizzato un nebulizzatore portatile Lamira. La testina aerosol va sostituita una volta alla settimana. Ogni scatola di ARIKAYCE liposomiale contiene 4 testine aerosol. Per i consigli sulla pulizia e la conservazione si rimanda alle istruzioni per l’uso del produttore.

Se usa più ARIKAYCE liposomiale di quanto deve

Informi immediatamente il medico se è preoccupato di aver usato una quantità eccessiva di questo medicinale.

Se dimentica di usare ARIKAYCE liposomiale

Se si dimentica di prendere il medicinale, lo prenda il prima possibile il giorno della dose dimenticata. Non prenda più di una dose in uno stesso giorno per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con ARIKAYCE liposomiale

Se decide di interrompere l’uso di ARIKAYCE liposomiale per qualsiasi motivo, deve informare il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull’uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico se:

- manifesta ipersensibilità o reazioni allergiche gravi mentre prende ARIKAYCE liposomiale (ad es. con pressione sanguigna bassa, perdita di coscienza, eruzione cutanea grave o respiro sibilante grave e affanno). La frequenza di questi effetti indesiderati non è nota;
- i problemi abituali ai polmoni peggiorano o compaiono nuovi problemi di respirazione (ad es. affanno o respiro sibilante). Questo può essere un segno di un’infezione grave dei polmoni che richiede un trattamento e può portare all’interruzione di ARIKAYCE liposomiale. La frequenza di questi effetti indesiderati gravi è da comune a molto comune.

Altri effetti indesiderati

Informi il medico o il farmacista se manifesta uno dei sintomi indicati di seguito.

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Difficoltà a parlare
- Difficoltà a respirare
- Tosse
- Emissione di sangue con la tosse

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Infezione che causa un peggioramento delle condizioni polmonari
- Aumento del muco emesso con la tosse dai polmoni
- Tosse produttiva
- Respiro sibilante
- Irritazione alla gola
- Mal di gola
- Mancanza di voce
- Mugugno (infezione fungina) della bocca
- Dolore in bocca
- Alterazioni del senso del gusto
- Infiammazione polmonare
- Mal di testa
- Capogiro
- Sensazione di instabilità
- Diarrea
- Nausea
- Vomito
- Bocca secca
- Appetito ridotto
- Prurito cutaneo
- Sordità
- Ronzio nelle orecchie
- Problemi ai reni, inclusa compromissione della funzionalità renale
- Dolore articolare
- Dolore muscolare
- Eruzione cutanea
- Stanchezza
- Fastidio al torace
- Febbre
- Peso diminuito

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Ansia

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare ARIKAYCE liposomiale

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flaconcino dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare, eliminare i flaconcini che sono stati congelati.

Se la dose che intende usare è refrigerata, tolga il flaconcino dal frigorifero e attenda che raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.

In alternativa, ARIKAYCE liposomiale può essere conservato ad una temperatura ambiente inferiore a 25 °C, ma soltanto per un massimo di 4 settimane. Una volta che raggiunge la temperatura ambiente, il medicinale non utilizzato deve essere eliminato dopo 4 settimane.

Questo medicinale è un liquido bianco lattiginoso in un flaconcino trasparente. Non lo usi se nota cambiamenti di colore o particelle fluttuanti nel flaconcino.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene ARIKAYCE liposomiale

- Il principio attivo è amikacina. Ogni flaconcino contiene amikacina solfato equivalente a 590 mg di amikacina in formulazione liposomiale. La dose media rilasciata da ogni flaconcino è pari a circa 312 mg di amikacina.
- Gli altri componenti sono colesterolo, dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), cloruro di sodio, idrossido di sodio e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di ARIKAYCE liposomiale e contenuto della confezione

ARIKAYCE liposomiale è una dispersione per nebulizzatore lattiginosa di colore da bianco a biancastro contenuta in un flaconcino di vetro da 10 mL chiuso con un tappo di gomma e un sigillo di metallo con capsula di chiusura a strappo.

I 28 flaconcini sono forniti in una scatola da usare per 28 giorni; un flaconcino al giorno. Una scatola di ARIKAYCE liposomiale contiene 4 scatole interne contenenti 7 flaconcini e una testina aerosol. La confezione per 28 giorni contiene anche 1 nebulizzatore portatile Lamira.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Insmed Netherlands B.V.
Stadsplateau 7
3521 AZ Utrecht
Paesi Bassi

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {mese AAAA}.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

7. Istruzioni per l'uso

ARIKAYCE liposomiale è per uso inalatorio orale con il sistema nebulizzatore Lamira. Prima di usare il sistema nebulizzatore Lamira, accertarsi di aver letto e compreso le informazioni dettagliate riportate nelle istruzioni per l'uso complete fornite con il sistema nebulizzatore Lamira. Queste istruzioni contengono informazioni più complete su come montare (assemblare), preparare, usare, pulire e disinfettare il sistema nebulizzatore Lamira.

Lavarsi le mani con acqua e sapone e asciugarle bene.

Assemblare il nebulizzatore portatile e collegarlo all'unità di controllo, come illustrato nelle istruzioni per l'uso complete.

Preparazione del medicinale per l'uso

1. Si raccomanda di togliere il flaconcino dal frigorifero almeno 45 minuti prima dell'uso, per portarlo a temperatura ambiente. Non usare altri medicinali con il nebulizzatore portatile Lamira.
2. Agitare vigorosamente il flaconcino di ARIKAYCE liposomiale finché il medicinale appare omogeneo e ben miscelato.
3. Sollevare la capsula di chiusura arancione del flaconcino e metterla da parte (Figura 1).

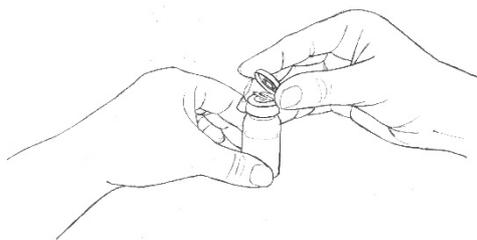


Figura 1

4. Afferrare l'anello di metallo in cima al flaconcino e tirarlo delicatamente verso il basso finché un lato si stacca dal flaconcino (Figura 2).

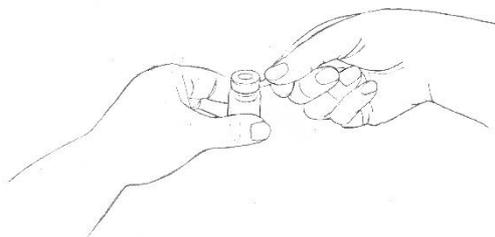


Figura 2

5. Tirare via la banda di metallo dalla cima del flaconcino con un movimento circolare finché non si stacca completamente dal flaconcino (Figura 3).

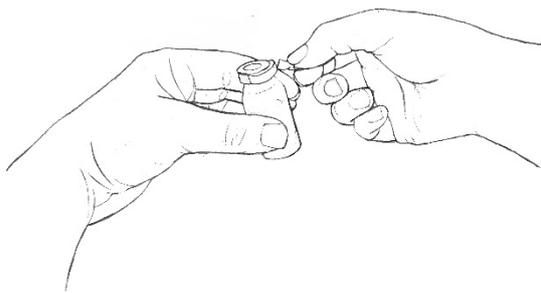


Figura 3

6. Dopo averlo staccato, mettere da parte l'anello di metallo. Togliere con attenzione il tappo di gomma (Figura 4).

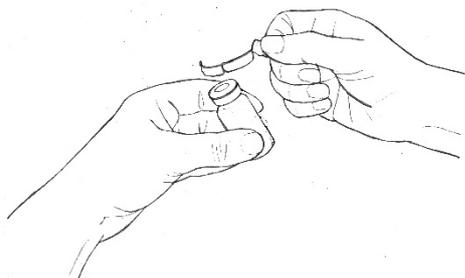


Figura 4

7. Versare il contenuto del flaconcino di ARIKAYCE liposomiale nel serbatoio per il medicinale del nebulizzatore portatile Lamira (Figura 5).



Figura 5

8. Chiudere il serbatoio del medicinale. (Figura 6).



Figura 6

9. Sedersi in posizione rilassata mantenendo le spalle dritte. In questo modo l'inalazione sarà più agevole e il medicinale raggiungerà meglio i polmoni.

10. Prendere il boccaglio in bocca e respirare lentamente e profondamente. Quindi, inspirare ed espirare normalmente attraverso il boccaglio fino a completare il trattamento. Il trattamento dovrebbe durare circa 14 minuti, ma può durare anche fino a 20 minuti. Accertarsi di tenere il nebulizzatore portatile diritto per tutta la durata del trattamento (Figura 7).

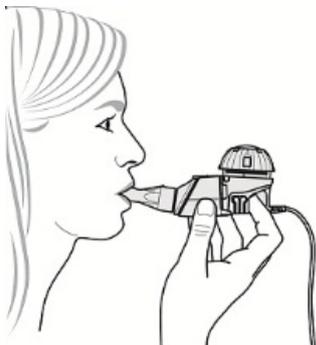


Figura 7

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
<DELL'AUTORIZZAZIONE> <DELLE AUTORIZZAZIONI> ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) <del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza> <dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza> (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per amikacina (solo il prodotto autorizzato con procedura centralizzata), le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili in letteratura sul rischio aumentato di ototossicità in pazienti con particolari mutazioni dell'rRNA mitocondriale e alla luce di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che una correlazione causale tra *amikacina* (solo il prodotto autorizzato con procedura centralizzata) e il rischio aumentato di ototossicità associata agli aminoglicosidi nei pazienti con mutazioni mitocondriali sia almeno una ragionevole possibilità. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale dei prodotti contenenti *amikacina* (solo il prodotto autorizzato con procedura centralizzata) devono essere aggiornate di conseguenza.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su amikacina (solo il prodotto autorizzato con procedura centralizzata) il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente amikacina (solo il prodotto autorizzato con procedura centralizzata) sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.