

CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estas características principales no incluyen toda la información necesaria para usar ARIKAYCE de forma segura y eficaz. Consultar la información de prescripción completa para ARIKAYCE.

ARIKAYCE® (suspensión para inhalación de amikacina liposomal), para uso por inhalación bucal

Aprobación inicial en EE. UU: 2018

POBLACIÓN LIMITADA

ADVERTENCIA: RIESGO DE AUMENTO DE REACCIONES ADVERSAS RESPIRATORIAS

Consulte la información de prescripción completa para obtener el recuadro de todas las advertencias.

ARIKAYCE se ha asociado con un riesgo de aumento de reacciones adversas respiratorias, incluidas neumonitis por hipersensibilidad, hemoptisis, broncoespasmo y exacerbación de enfermedad pulmonar subyacente, que fue causa de hospitalizaciones en algunos casos. (5.1, 5.2, 5.3, 5.4)

-----CAMBIOS PRINCIPALES RECIENTES-----

Advertencias y precauciones, Ototoxicidad (5.6)

2/2023

-----INDICACIONES Y USO-----

POBLACIÓN LIMITADA: ARIKAYCE es un antibacteriano aminoglucósido indicado para adultos que tienen opciones de tratamiento limitadas o que no tienen una opción alternativa, para el tratamiento de la enfermedad pulmonar causada por el complejo *Mycobacterium avium* (MAC), como parte de una combinación de un régimen farmacológico antibacteriano en pacientes que no alcanzan cultivos de esputo negativos después de un mínimo de 6 meses consecutivos de una terapia de fondo con múltiples fármacos. Dado que actualmente se dispone solo de datos limitados sobre la seguridad y la efectividad clínicas de ARIKAYCE, reserve el ARIKAYCE para usar en adultos que tienen opciones de tratamiento limitadas o que no tienen una opción alternativa. Este fármaco está indicado para usar en una población de pacientes limitada y específica. (1)

Esta indicación está aprobada en virtud de una aprobación acelerada, basada en lograr una conversión del cultivo del esputo (definido como 3 cultivos de esputo mensuales negativos consecutivos) llegado el mes 6. Aún no se ha establecido el beneficio clínico. (1)

Limitación de uso:

ARIKAYCE se ha estudiado solo en pacientes con enfermedad pulmonar refractaria causada por el MAC, definidos como pacientes que no lograron cultivos de esputo negativos después de un mínimo de 6 meses consecutivos de una terapia de fondo con múltiples fármacos. El uso de ARIKAYCE no está recomendado para pacientes con enfermedad pulmonar no refractaria causada por el MAC.

-----DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN-----

- Solo para uso por inhalación bucal. (2.1)
- Use los viales de ARIKAYCE solo con el sistema de nebulización Lamira. (2.1)
- Se debe considerar el tratamiento previo con un broncodilatador inhalado en pacientes con antecedentes de enfermedad hiperreactiva de las vías aéreas. (2.1)
- La dosis recomendada en adultos es una inhalación bucal diaria del contenido de un vial de 590 mg/8.4 ml de ARIKAYCE. (2.2)

-----FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES DE DOSIS-----

ARIKAYCE se suministra como suspensión estéril, acuosa, liposomal para inhalación bucal en un vial de vidrio unidosis que contiene amikacina 590 mg/8.4 ml. (3)

-----CONTRAINDICACIONES-----

ARIKAYCE está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier aminoglucósido. (4)

-----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----

- **Neumonitis por hipersensibilidad:** Informada con el tratamiento con ARIKAYCE; si se produce neumonitis por hipersensibilidad, suspenda ARIKAYCE y trate a los pacientes según sea apropiado médicamente. (5.1)
- **Hemoptisis:** Se ha informado una alta frecuencia de hemoptisis con el tratamiento con ARIKAYCE. Si se produce hemoptisis, trate a los pacientes según sea apropiado médicamente. (5.2)
- **Broncoespasmo:** Se ha informado una mayor frecuencia de broncoespasmo con el tratamiento con ARIKAYCE. Trate a los pacientes según sea apropiado médicamente si se produce esto durante el tratamiento con ARIKAYCE. (5.3)
- **Exacerbaciones de enfermedad pulmonar subyacente:** Se han informado exacerbaciones de más alta frecuencia de enfermedad pulmonar subyacente con el tratamiento con ARIKAYCE. Trate a los pacientes según sea apropiado médicamente si se produce esto durante el tratamiento con ARIKAYCE. (5.4)
- **Anafilaxia y reacciones de hipersensibilidad:** Se han informado reacciones de hipersensibilidad graves y potencialmente mortales, incluida anafilaxia, en pacientes que recibieron ARIKAYCE. Si se produce anafilaxia o una reacción de hipersensibilidad, interrumpa la administración de ARIKAYCE e implemente las medidas de apoyo correspondientes. (5.5)
- **Ototoxicidad:** Se ha informado una frecuencia más alta de ototoxicidad con el tratamiento con ARIKAYCE. Se debe dar un seguimiento estricto a los pacientes con sospecha o confirmación de insuficiencia vestibular o auditiva. Si los pacientes desarrollan acúfenos, este podría ser un síntoma temprano de ototoxicidad. (5.6)
- **Nefrototoxicidad:** Se observó nefrototoxicidad durante los ensayos clínicos de ARIKAYCE en pacientes con enfermedad pulmonar causada por el MAC, pero no con una frecuencia mayor que la terapia de fondo solamente. Los aminoglucósidos se han asociado con la nefrototoxicidad. Es posible que sea necesario dar un seguimiento estricto a los pacientes con confirmación o sospecha de insuficiencia renal cuando se receta ARIKAYCE. (5.7)
- **Bloqueo neuromuscular:** Los aminoglucósidos pueden agravar la debilidad muscular al bloquear la liberación de acetilcolina en las uniones neuromusculares. Vigile estrechamente a los pacientes con trastornos neuromusculares conocidos o sospechosos, como la miastenia gravis. Si se produce un bloqueo neuromuscular, puede revertirse mediante la administración de sales de calcio, aunque también puede hacer falta asistencia respiratoria mecánica. (5.8)
- **Toxicidad embriofetal:** Los aminoglucósidos pueden provocar daño fetal cuando se los administra a una mujer embarazada. Los aminoglucósidos, incluido ARIKAYCE, pueden estar asociados con sordera congénita bilateral, irreversible y total en pacientes pediátricos expuestos *en el útero*. Informe a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para un feto. (5.9, 8.1)

-----REACCIONES ADVERSAS-----

La mayoría de las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$ y superior que en el grupo control) en los pacientes con enfermedad pulmonar refractaria causada por el MAC fueron disfonía, tos, broncoespasmo, hemoptisis, dolor musculoesquelético, irritación de las vías respiratorias superiores, ototoxicidad, fatiga/astenia, exacerbación de enfermedad pulmonar subyacente, diarrea, náuseas y dolor de cabeza. (6.1)

Para informar POSIBLES REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Insméd Incorporated al 1-844-4-INSMED o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088, o mediante www.fda.gov/medwatch.

Consulte el punto 17 para obtener la INFORMACIÓN DE ASesoramiento PARA PACIENTES y la Guía del medicamento.
Revisado: 2/2023

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

ADVERTENCIA: RIESGO DE AUMENTO DE REACCIONES ADVERSAS RESPIRATORIAS

1	INDICATIONS AND USAGE	3
2	DOSAGE AND ADMINISTRATION	3
2.1	Important Administration Instructions	3
2.2	Recommended Dosage	3
3	DOSAGE FORMS AND STRENGTHS	4
4	CONTRAINDICATIONS	4
5	WARNINGS AND PRECAUTIONS	4
5.1	Hypersensitivity Pneumonitis	4
5.2	Hemoptysis	4
5.3	Bronchospasm	4
5.4	Exacerbation of Underlying Pulmonary Disease	4
5.5	Anaphylaxis and Hypersensitivity Reactions	4
5.6	Ototoxicity	5
5.7	Nephrotoxicity	5
5.8	Neuromuscular Blockade	5
5.9	Embryo-Fetal Toxicity	5
6	ADVERSE REACTIONS	5
6.1	Clinical Trials Experience	6
6.2	Postmarketing Experience	8
7	DRUG INTERACTIONS	8
7.1	Drugs with Neurotoxic, Nephrotoxic, or Ototoxic Potential	8
7.2	Ethacrynic Acid, Furosemide, Urea, or Mannitol	8
8	USE IN SPECIFIC POPULATIONS	8
8.1	Pregnancy	8
8.2	Lactation	9
8.4	Pediatric Use	9
8.5	Geriatric Use	9
8.6	Hepatic Impairment	9
8.7	Renal Impairment	9
10	OVERDOSAGE	9
11	DESCRIPTION	10
12	CLINICAL PHARMACOLOGY	10
12.1	Mechanism of Action	10
12.2	Pharmacodynamics	10
12.3	Pharmacokinetics	11
12.4	Microbiology	11
13	NONCLINICAL TOXICOLOGY	12
13.1	Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility	12
13.2	Animal Toxicology and/or Pharmacology	12
14	CLINICAL STUDIES	12
16	HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING	13
16.1	How Supplied	13
16.2	Storage and Handling	14
17	PATIENT COUNSELING INFORMATION	14

* Las secciones o subsecciones que se omitieron de la información de prescripción completa no están indicadas.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: RIESGO DE AUMENTO DE REACCIONES ADVERSAS RESPIRATORIAS

ARIKAYCE se ha asociado con un aumento del riesgo de reacciones adversas de las vías respiratorias, incluida la neumonitis por hipersensibilidad, la hemoptisis, el broncoespasmo y la exacerbación de enfermedad pulmonar subyacente que condujeron a hospitalizaciones en algunos casos [consulte [Advertencias y precauciones \(5.1, 5.2, 5.3, 5.4\)](#)].

1 INDICACIONES Y USO

POBLACIÓN LIMITADA: ARIKAYCE® está indicado en adultos que tienen opciones de tratamiento limitadas o que no tienen una opción alternativa, para el tratamiento de la enfermedad pulmonar causada por el complejo *Mycobacterium avium* (MAC) como parte de un régimen farmacológico antibacteriano combinado en pacientes que no alcanzan cultivos de esputo negativos después de un mínimo de 6 meses consecutivos de una terapia de fondo con múltiples fármacos. Dado que actualmente se dispone solo de datos limitados sobre la seguridad y la efectividad clínicas de ARIKAYCE, reserve el ARIKAYCE para usar en adultos que tienen opciones de tratamiento limitadas o que no tienen una opción alternativa. Este fármaco está indicado para usar en una población de pacientes limitada y específica.

Esta indicación está aprobada en virtud de una aprobación acelerada, basada en lograr una conversión del cultivo del esputo (definido como 3 cultivos de esputo mensuales negativos consecutivos) llegado el mes 6. Aún no se ha establecido ningún beneficio clínico [consulte [Estudios clínicos \(14\)](#)]. La aprobación continua para esta indicación puede estar condicionada a la verificación y descripción del beneficio clínico en los ensayos confirmatorios.

Limitación de uso:

ARIKAYCE se ha estudiado solo en pacientes con enfermedad pulmonar refractaria causada por el MAC, definidos como pacientes que no lograron cultivos de esputo negativos después de un mínimo de 6 meses consecutivos de una terapia de fondo con múltiples fármacos. El uso de ARIKAYCE no está recomendado para pacientes con enfermedad pulmonar no refractaria causada por el MAC.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información de administración importante

ARIKAYCE está indicado solo para el uso de la inhalación bucal. Administrar solo mediante nebulización con el sistema de nebulización Lamira®. Consulte las Instrucciones de uso para obtener la información de administración completa sobre el uso de ARIKAYCE con el sistema de nebulización Lamira.

Indíqueles a los pacientes que utilizan un broncodilatador (“de rescate”) que usen primero el broncodilatador siguiendo el folleto del broncodilatador para obtener la información de uso antes de usar ARIKAYCE.

Se debe considerar el tratamiento previo con agonistas beta-2 selectivos, de acción a corto plazo para pacientes con enfermedad hiperreactiva de las vías respiratorias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma o broncoespasmo [consulte [Advertencias y precauciones \(5.3\)](#)].

2.2 Dosificación recomendada

La dosis recomendada de ARIKAYCE en adultos es la inhalación de los contenidos una vez al día de un vial de 590 mg/8.4 ml de ARIKAYCE (590 mg de amikacina) usando el sistema de nebulización Lamira [consulte [Estudios clínicos \(14\)](#)].

Administre ARIKAYCE con el sistema de nebulización Lamira solamente. ARIKAYCE debe estar a temperatura ambiente antes del uso. Antes de abrir, agite el vial de ARIKAYCE bien durante al menos 10 a 15 segundos, hasta que el contenido esté uniforme y bien mezclado. El vial de ARIKAYCE se abre volteando la tapa plástica del vial hacia arriba y luego empujando hacia abajo para aflojar el anillo de metal. El anillo metálico y el tapón de goma se

deben quitar con cuidado. Luego, se puede verter el contenido del vial de ARIKAYCE en el reservorio del medicamento del dispositivo nebulizador.

Si se omitió una dosis diaria de ARIKAYCE, administre la próxima dosis al día siguiente. **NO** duplique la dosis para compensar la dosis omitida.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES DE DOSIS

ARIKAYCE se suministra como una suspensión estéril, blanca, lechosa, acuosa, liposomal para inhalación bucal en un vial de vidrio de dosis por unidad que contiene amikacina 590 mg/8.4 ml (equivalente al sulfato de amikacina de 623 mg/8.4 ml).

4 CONTRAINDICACIONES

ARIKAYCE está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier aminoglucósido.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Neumonitis por hipersensibilidad

Se ha informado neumonitis por hipersensibilidad con el uso de ARIKAYCE en los ensayos clínicos. La neumonitis por hipersensibilidad (informada como alveolitis alérgica, neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, reacción alérgica a ARIKAYCE) se informó con más frecuencia en pacientes tratados con ARIKAYCE más una terapia de fondo (3.1 %) en comparación con los pacientes tratados solamente con la terapia de fondo (0 %). La mayoría de los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad interrumpió el tratamiento con ARIKAYCE y recibió tratamiento con corticosteroides [*consulte la sección [Reacciones adversas \(6.1\)](#)*]. Si se produce neumonitis por hipersensibilidad, suspenda ARIKAYCE y trate a los pacientes según sea apropiado médicamente.

5.2 Hemoptisis

Se ha informado hemoptisis con el uso de ARIKAYCE en los ensayos clínicos. Se informó hemoptisis con una mayor frecuencia en los pacientes tratados con ARIKAYCE más una terapia de fondo (18.4 %) en comparación con los pacientes tratados solamente con la terapia de fondo (13.4 %) [*consulte la sección [Reacciones adversas \(6.1\)](#)*]. Si se produce hemoptisis, trate a los pacientes según sea apropiado médicamente.

5.3 Broncoespasmo

Se ha informado broncoespasmo con el uso de ARIKAYCE en los ensayos clínicos. Se informó broncoespasmo (informado como asma, hiperreactividad bronquial, broncoespasmo, disnea, disnea de esfuerzo, expiración prolongada, opresión en la garganta, sibilancia) con una mayor frecuencia en los pacientes tratados con ARIKAYCE más la terapia de fondo (28.7 %) en comparación con los pacientes tratados solamente con la terapia de fondo (10.7 %) [*consulte la sección [Reacciones adversas \(6.1\)](#)*]. Si se produce broncoespasmo durante el uso de ARIKAYCE, trate a los pacientes según sea médicamente apropiado.

5.4 Exacerbación de la enfermedad pulmonar subyacente

Se han informado exacerbaciones de enfermedad pulmonar subyacente con el uso de ARIKAYCE en los ensayos clínicos. Se informaron exacerbaciones de enfermedad pulmonar subyacente (informadas como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, exacerbación infecciosa de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, exacerbación infecciosa de la bronquiectasia) con mayor frecuencia en los pacientes tratados con ARIKAYCE más la terapia de fondo (15.2 %) en comparación con los pacientes tratados solamente con la terapia de fondo (9.8 %) [*consulte la sección [Reacciones adversas \(6.1\)](#)*]. Si hay exacerbaciones de la enfermedad pulmonar subyacente durante el uso de ARIKAYCE, trate a los pacientes según sea médicamente apropiado.

5.5 Anafilaxia y reacciones de hipersensibilidad

Se han informado reacciones de hipersensibilidad graves y potencialmente mortales, incluida anafilaxia, en pacientes que recibieron ARIKAYCE. Los signos y síntomas incluyen aparición aguda de reacciones de hipersensibilidad en la piel y el tejido mucoso (urticaria, picazón, rubefacción, hinchazón de los labios/la lengua/la úvula), dificultad respiratoria (falta de aire, sibilancias, estridor, tos), síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, cólicos intestinales) y signos y síntomas cardiovasculares de anafilaxia (taquicardia, presión arterial baja, síncope, incontinencia, mareos). Antes de iniciar la terapia con ARIKAYCE, se deberá hacer una evaluación para detectar reacciones de hipersensibilidad previas a los aminoglucósidos. Si se produce anafilaxia o una reacción de

hipersensibilidad, interrumpa la administración de ARIKAYCE e implemente las medidas de apoyo correspondientes.

5.6 Ototoxicidad

Ototoxicidad con el uso de ARIKAYCE

Se ha informado ototoxicidad con el uso de ARIKAYCE en los ensayos clínicos. Se informó ototoxicidad (que incluye sordera, mareos, presíncope, acúfenos y vértigo) con una mayor frecuencia en los pacientes tratados con ARIKAYCE más la terapia de fondo (17 %) en comparación con los pacientes tratados solamente con la terapia de fondo (9.8 %). Esto se debió principalmente a los acúfenos (8.1 % en ARIKAYCE más la terapia de fondo frente al 0.9 % en el grupo tratado solamente con la terapia de fondo) y mareos (6.3 % en ARIKAYCE más la terapia de fondo frente al 2.7 % en el grupo tratado solamente con la terapia de fondo) [*consulte la sección [Reacciones adversas \(6.1\)](#)*].

Se debe dar un seguimiento estricto a los pacientes con sospecha o confirmación de insuficiencia vestibular o auditiva durante el tratamiento con ARIKAYCE. Si se produce ototoxicidad, trate al paciente según sea médicamente apropiado, incluida la opción de posiblemente interrumpir el ARIKAYCE.

Riesgo de ototoxicidad debido a variantes de ADN mitocondrial

Se han observado casos de ototoxicidad con aminoglucósidos en pacientes con determinadas variantes en el gen de ARNr 12S codificado mitocondrialmente (*MT-RNR1*), especialmente la variante m.1555A>G. Se produjo ototoxicidad en algunos pacientes, incluso cuando sus niveles séricos de aminoglucósidos estaban dentro del intervalo recomendado. Las variantes de ADN mitocondrial están presentes en menos del 1 % de la población general estadounidense, y se desconoce la proporción de portadores de variantes que pueden desarrollar ototoxicidad, así como la gravedad de la ototoxicidad. En caso de antecedentes maternos conocidos de ototoxicidad debido al uso de aminoglucósidos o de una variante conocida del ADN mitocondrial en el paciente, considerar tratamientos alternativos distintos de los aminoglucósidos, a menos que el mayor riesgo de pérdida de audición permanente se vea compensado por la gravedad de la infección y la falta de terapias alternativas seguras y eficaces.

5.7 Nefrotoxicidad

Se observó nefrotoxicidad durante los ensayos clínicos de ARIKAYCE en pacientes con enfermedad pulmonar causada por el MAC, pero no con una frecuencia mayor que la terapia de fondo solamente [*consulte la sección [Reacciones adversas \(6.1\)](#)*]. La nefrotoxicidad se ha asociado con los aminoglucósidos. Es posible que sea necesario dar un seguimiento estricto a los pacientes con confirmación o sospecha de insuficiencia renal cuando se receta ARIKAYCE.

5.8 Bloqueo neuromuscular

Los pacientes con trastornos neuromusculares no fueron inscritos en los ensayos clínicos de ARIKAYCE. Los aminoglucósidos pueden agravar la debilidad muscular al bloquear la liberación de acetilcolina en las uniones neuromusculares. Vigile estrechamente a los pacientes con trastornos neuromusculares conocidos o sospechosos, como la miastenia gravis. Si se produce un bloqueo neuromuscular, puede revertirse mediante la administración de sales de calcio, aunque también puede hacer falta asistencia respiratoria mecánica.

5.9 Toxicidad embriofetal

Los aminoglucósidos pueden provocar daño fetal cuando se los administra a una mujer embarazada. Los aminoglucósidos, incluido ARIKAYCE, pueden estar asociados con sordera congénita bilateral, irreversible y total en pacientes pediátricos expuestos *en el útero*. Las pacientes que usan ARIKAYCE durante el embarazo o que quedan embarazadas mientras toman ARIKAYCE deben estar informadas acerca del posible peligro para el feto [*consulte [Uso en poblaciones específicas \(8.1\)](#)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en mayor detalle en otras secciones de etiquetado:

- Neumonitis por hipersensibilidad [*consulte la [Advertencia en el recuadro](#) y las [Advertencias y precauciones \(5.1\)](#)*]
- Hemoptisis [*consulte la [Advertencia en el recuadro](#) y las [Advertencias y precauciones \(5.2\)](#)*]

- Broncoespasmo [*consulte la Advertencia en el recuadro y las Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Exacerbación de la enfermedad pulmonar subyacente [*consulte la Advertencia en el recuadro y las Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Anafilaxia y reacciones de hipersensibilidad [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*]
- Ototoxicidad [*consulte las Advertencias y precauciones (5.6)*]
- Nefrotoxicidad [*consulte las Advertencias y precauciones (5.7)*]
- Bloqueo neuromuscular [*consulte las Advertencias y precauciones (5.8)*]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones que varían ampliamente, los índices de reacciones adversas que se observaron en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar de forma directa con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y, es posible, que no reflejen las tasas que se observan en la práctica.

Descripción general de ensayos clínicos para la evaluación de seguridad

En el programa clínico sobre NTM refractario, 404 pacientes que participaron en tres ensayos clínicos fueron tratados con ARIKAYCE a una dosis de 590 mg/día (la duración mediana de la exposición a ARIKAYCE fue de 236.5 días).

El Ensayo 1 (NCT n. ° 02344004) fue un ensayo abierto, aleatorizado (2:1), multicéntrico, de fase 3 en pacientes con enfermedad pulmonar refractaria causada por el complejo *Mycobacterium avium* (MAC). Los pacientes fueron aleatorizados a 8 meses de ARIKAYCE más la terapia de fondo (n=223) o al grupo tratado solamente con la terapia de fondo (n=112).

El ensayo 2 (NCT n. ° 02628600) fue una extensión de grupo único del Ensayo 1 para pacientes con enfermedad pulmonar refractaria causada por el MAC que no alcanzaron cultivos de esputo negativos después de 6 meses de tratamiento o que tuvieron una recidiva o recurrencia antes del mes 6 en cualquier grupo de estudio del Ensayo 1. Un total de 163 pacientes (n=90 del grupo del Ensayo 1 tratado con la terapia de fondo previa solamente, y n=73 del grupo del Ensayo 1 tratado con ARIKAYCE más la terapia de fondo previa) participaron en el ensayo.

El Ensayo 3 (NCT n. ° 01315236) fue un estudio a doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de fase 2 en pacientes con enfermedad pulmonar refractaria por micobacterias no tuberculosas (NTM) causada por el MAC y *Mycobacterium abscessus*. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir terapia de fondo más ARIKAYCE (N=44) o un placebo liposomal vacío diluido inhalado más terapia de fondo (N=45) durante 84 días.

En todos los ensayos clínicos de pacientes con y sin enfermedad pulmonar refractaria causada por NTM, 818 pacientes fueron expuestos a múltiples dosis de ARIKAYCE.

Reacciones adversas que ocasionaron la interrupción del tratamiento

En los tres estudios de NTM, hubo una mayor incidencia de interrupción prematura de ARIKAYCE. En el Ensayo 1, el 34.5 % interrumpió ARIKAYCE anticipadamente; la mayoría debido a reacciones adversas (18.8 %) y retiro por parte del sujeto (9.9 %). En el grupo comparador, el 10.7 % de los sujetos interrumpió la terapia de fondo: un 0.9 % debido a reacciones adversas y un 5.4 % debido al retiro por parte del sujeto. En el Ensayo 2 (la extensión de grupo único del Ensayo 1), el 37.8 % de los pacientes que comenzó a usar ARIKAYCE interrumpió el tratamiento anticipadamente y un 24.4 % lo hizo debido a reacciones adversas. En el Ensayo 3, las 9 (20.5 %) interrupciones anticipadas se produjeron en los pacientes tratados con ARIKAYCE más la terapia de fondo y no hubo interrupciones anticipadas en el grupo tratado con placebo más la terapia de fondo.

Reacciones adversas graves en los Ensayos 1 y 3

En el Ensayo 1, el 19.7 % de los pacientes tratados con la terapia de fondo más ARIKAYCE informó SAR en comparación con el 16.1 % de los pacientes tratados solamente con la terapia de fondo. Además, en el Ensayo 1 [aleatorización 2 a 1, terapia de fondo más ARIKAYCE en comparación con la terapia de fondo solamente] hubo 80 hospitalizaciones en 41 pacientes (18.4 %) tratados con la terapia de fondo más ARIKAYCE en comparación con 29 hospitalizaciones en 15 pacientes (13.4 %) tratados solamente con la terapia de fondo. Las SAR más frecuentes y los motivos de hospitalización en grupo de la terapia de fondo más ARIKAYCE se relacionaron con exacerbación de enfermedad pulmonar subyacente y con infecciones de las vías respiratorias inferiores, como neumonía.

En el Ensayo 3, el 18.2 % de los pacientes tratados con la terapia de fondo más ARIKAYCE informó SAR en comparación con el 8.9 % de los pacientes tratados con la terapia de fondo más placebo inhalado.

Reacciones adversas frecuentes

La incidencia de reacciones adversas en el Ensayo 1 se muestra en la Tabla 1. Solo se muestran las reacciones adversas con una frecuencia de al menos un 5 % en el grupo de la terapia de fondo más ARIKAYCE y mayor que el grupo de solamente la terapia de fondo.

Tabla 1: Reacciones adversas en ≥ 5 % de pacientes con el MAC tratados con ARIKAYCE y más frecuentes que solamente en la terapia de fondo en el Ensayo 1		
Reacción adversa	ARIKAYCE más la terapia de fondo (N=223) n (%)	Solamente la terapia de fondo (N=112) n (%)
Disfonía ^a	106 (48)	2 (2)
Tos ^b	88 (40)	19 (17)
Broncoespasmo ^c	64 (29)	12 (11)
Hemoptisis	41 (18)	15 (13)
Dolor musculoesquelético ^d	40 (18)	10 (9)
Irritación de las vías respiratorias superiores ^e	39 (18)	2 (2)
Ototoxicidad ^f	38 (17)	11 (10)
Fatiga y astenia	36 (16)	11 (10)
Exacerbación de la enfermedad pulmonar subyacente ^g	34 (15)	11 (10)
Diarrea	28 (13)	5 (5)
Náuseas	26 (12)	4 (4)
Dolor de cabeza	22 (10)	5 (5)
Neumonía ^h	20 (9)	10 (9)
Pirexia	17 (8)	5 (5)
Disminución de peso	16 (7)	1 (1)
Vómitos ⁱ	15 (7)	4 (4)
Erupción ^j	14 (6)	1 (1)
Cambio en el esputo ^k	13 (6)	1 (1)
Molestias en el pecho	12 (5)	3 (3)

^aIncluye afonía y disfonía

^bIncluye tos, tos productiva y síndrome tusígeno de las vías respiratorias superiores

^cIncluye asma, hiperreactividad bronquial, broncoespasmo, disnea, disnea de esfuerzo, espiración prolongada, opresión en la garganta y sibilancia

^dIncluye dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor/dolor corporal, espasmos musculares y dolor musculoesquelético

^eIncluye dolor bucofaríngeo, malestar bucofaríngeo, irritación de garganta, eritema faríngeo, inflamación de las vías respiratorias superiores, edema faríngeo, inflamación de las cuerdas vocales, dolor laríngeo, eritema laríngeo, laringitis

^fIncluye sordera, sordera neurosensorial, sordera unilateral, mareos, hipoacusia, presíncope, acúfenos, vértigo

^gIncluye EPOC, exacerbación infecciosa de la EPOC, exacerbación infecciosa de la bronquiectasia

^hIncluye neumonía atípica, empiema, efusión pleural por infección, infección de las vías respiratorias inferiores, infección pulmonar, infección pulmonar por pseudomonas, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía por pseudomonas, infección por pseudomonas e infección de las vías respiratorias

ⁱIncluye vómitos y vómitos post-tusígenos

^jIncluye erupción, erupción maculopapular, erupción farmacológica y urticaria

^kIncluye aumento del esputo, esputo purulento y cambio de color del esputo

Las reacciones adversas farmacológicas seleccionadas que se produjeron en < 5 % de los pacientes y con una mayor frecuencia en los pacientes tratados con ARIKAYCE en el ensayo 1 se muestran en la tabla 2.

Tabla 2: Reacciones adversas seleccionadas en < 5 % de pacientes con el MAC tratados con ARIKAYCE y más frecuentes que solamente con la terapia de fondo en el ensayo 1		
Reacción adversa	ARIKAYCE más la terapia de fondo N=223 n (%)	Solamente la terapia de fondo N=112 n (%)
Ansiedad ^a	10 (5)	0 (0)
Infección fúngica bucal ^b	9 (4)	2 (2)
Bronquitis	8 (4)	3 (3)

Disgeusia	7 (3)	0 (0)
Neumonitis por hipersensibilidad ^c	7 (3)	0 (0)
Sequedad de boca	6 (3)	0 (0)
Epistaxis	6 (3)	1 (1)
Insuficiencia respiratoria ^d	6 (3)	2 (2)
Neumotórax ^e	5 (2)	1 (1)
Menor tolerancia al ejercicio	3 (1)	0 (0)
Trastornos del equilibrio	3 (1)	0 (0)
Trastorno neuromuscular ^f	2 (1)	0 (0)

^aIncluye la ansiedad y el trastorno de ansiedad

^bIncluye candidiasis bucal e infección fúngica bucal

^cIncluye alveolitis alérgica, enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis

^dIncluye insuficiencia respiratoria aguda e insuficiencia respiratoria

^eIncluye neumotórax, neumotórax espontáneo y neumomediastino

^fIncluye debilidad muscular, neuropatía periférica y trastorno del equilibrio

Consulte la Tabla 1 y la Tabla 2 para obtener la tasa de incidencia de neumonitis por hipersensibilidad, broncoespasmo, tos, disfonía, exacerbación de la enfermedad subyacente, hemoptisis, ototoxicidad, irritación de las vías respiratorias superiores y trastornos neuromusculares [*consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.6, 5.7)*].

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas a partir de la vigilancia posterior a la comercialización. Debido a que estas reacciones adversas se informan de manera voluntaria en una población de tamaño desconocido, no se puede estimar con precisión la frecuencia y no se puede establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos del sistema inmunitario: hipersensibilidad, anafilaxia [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*]

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Fármacos con potencial neurotóxico, nefrotóxico u ototóxico

Evite el uso concomitante de ARIKAYCE con medicamentos asociados con la neurotoxicidad, nefrotoxicidad y ototoxicidad.

7.2 Ácido etacrínico, furosemida, la urea o manitol

Algunos diuréticos pueden mejorar la toxicidad de los aminoglucósidos al alterar las concentraciones de aminoglucósidos séricos y en el tejido. Evite el uso concomitante de ARIKAYCE con ácido etacrínico, furosemida, urea o manitol intravenoso.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

No hay datos sobre el uso de ARIKAYCE en mujeres embarazadas para evaluar ningún riesgo asociado con el fármaco de defectos congénitos graves, aborto espontáneo o desenlaces adversos maternos o fetales. Aunque se prevé que la absorción sistémica de la amikacina después de la inhalación bucal sea baja [*consulte Farmacología clínica (12.3)*], la exposición sistémica a fármacos antibacterianos aminoglucósidos, que incluyen ARIKAYCE, puede estar asociada con sordera congénita bilateral, total, irreversible, cuando se administra a mujeres embarazadas [*consulte Advertencias y precauciones (5.9)*]. Informe a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para un feto.

Los estudios de toxicología reproductiva en animales no se llevaron a cabo con amikacina inhalada. La administración subcutánea de amikacina en ratas preñadas (hasta 100 mg/kg/día) y en ratones (hasta 400 mg/kg/día) durante la organogénesis no estaba asociada con malformaciones fetales. En los estudios en animales, no se evaluó la ototoxicidad de forma adecuada en las crías.

Se desconoce el riesgo general estimado de defectos congénitos importantes y de aborto espontáneo para las poblaciones indicadas. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defecto congénito, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y abortos en los embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Datos

Datos de animales

Ningún estudio de toxicología reproductiva en animales se llevó a cabo con ARIKAYCE ni amikacina no liposomal administrada por inhalación.

La amikacina se administra por vía subcutánea a ratas preñadas (días de gestación 8-14) y a ratones (días de gestación 7-13) en dosis de 25, 100, o 400 mg/kg, a fin de evaluar la toxicidad en el desarrollo. Estas dosis no provocaron malformaciones fetales viscerales ni esqueléticas en ratones. La dosis alta fue excesivamente tóxica para la madre en ratas (se observó nefrotoxicidad y mortalidad), lo que impidió la evaluación de las crías con esta dosis. No se observaron malformaciones fetales con las dosis medias o bajas en ratas. El desarrollo posnatal de las ratas y de los ratones expuestos a estas dosis de la amikacina *en el útero* no difirió de forma significativa del control.

En los estudios de toxicología en el desarrollo realizados en animales, no se evaluó la ototoxicidad de forma adecuada en las crías.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No hay información sobre la presencia de ARIKAYCE en la leche materna, los efectos en los lactantes ni sobre los efectos en la producción de leche materna después de la administración de ARIKAYCE por inhalación. Aunque los datos limitados publicados en otras vías de administración de amikacina indican que la amikacina está presente en la leche materna, se espera que la absorción sistémica de ARIKAYCE después de la administración por inhalación sea baja [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]. Los beneficios de desarrollo y de salud del amamantamiento deben considerarse junto con la necesidad clínica por parte de la madre de recibir ARIKAYCE, así como cualquier efecto adverso potencial en el niño lactante causado por ARIKAYCE o por la afección materna subyacente.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ARIKAYCE en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

8.5 Uso geriátrico

En los ensayos clínicos de NTM, de la cantidad total de pacientes que recibían ARIKAYCE, 208 (51.5 %) tenían ≥ 65 años y 59 (14.6 %) tenían ≥ 75 años. No se observaron diferencias generales en la seguridad y la eficacia entre los sujetos de edad avanzada y los sujetos más jóvenes. Debido a que los pacientes de edad avanzada son más propensos a tener un deterioro de la función renal, podría ser útil monitorear la función renal [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*].

8.6 Disfunción hepática

ARIKAYCE no ha sido estudiado en pacientes con deterioro de la función hepática. No se requieren ajustes de dosis en función de la insuficiencia hepática ya que la amikacina no se metaboliza hepáticamente [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

8.7 Insuficiencia renal

ARIKAYCE no ha sido estudiado en pacientes con deterioro de la función renal. Dada la baja exposición sistémica a la amikacina después de la administración de ARIKAYCE, la acumulación clínicamente relevante de la amikacina es poco probable que suceda en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, se deberá monitorear la función renal en pacientes con insuficiencia renal conocida o sospechada, incluidos los pacientes ancianos con posibles disminuciones relacionadas con la edad en la función renal [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)* y *Uso en poblaciones específicas (8.5)*].

10 SOBREDOSIS

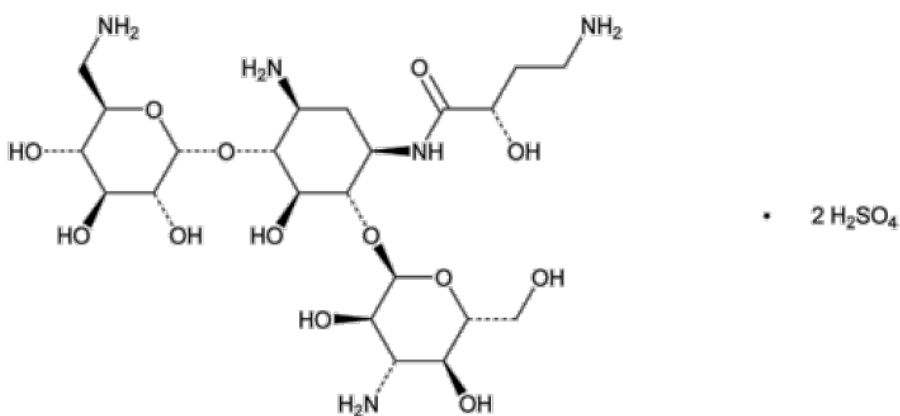
No se han identificado reacciones adversas relacionadas específicamente con sobredosis de ARIKAYCE. La toxicidad aguda se debe tratar con el retiro inmediato de ARIKAYCE y se deben realizar pruebas iniciales de la función renal.

La hemodiálisis puede ser útil en la eliminación de la amikacina del cuerpo.

En todos los casos de sospecha de sobredosis, los médicos deben ponerse en contacto con el Centro de toxicología regional para obtener información sobre el tratamiento eficaz. En caso de cualquier sobredosis, se debe considerar la posibilidad de interacciones farmacológicas con alteraciones en la disposición del fármaco.

11 DESCRIPCIÓN

El ingrediente activo de ARIKAYCE (suspensión para inhalación de amikacina liposomal) es sulfato de amikacina, USP, un antibacteriano aminoglucósido. El nombre químico es D-Streptamina, O-3-amino-3 deoxi- α -D-glucopyranosil-(1 \rightarrow 6)-O-[6-amino-6-deoxi- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)]-N¹-(4-amino-2-hidroxi-1oxobutil)-2-deoxi-, (S)-, sulfato (1:2) sal con una fórmula química de C₂₂H₄₃N₅O₁₃•2H₂SO₄ con un peso molecular de 781.76. La fórmula estructural es:



ARIKAYCE es una suspensión lechosa, blanca, que consta de sulfato de amikacina encapsulado en liposomas y se suministra en un vial de vidrio unidosis, transparente, de 10 ml que contiene 590 mg/8.4 ml de amikacina (equivalente a 623 mg/8.4 ml de sulfato de amikacina) como suspensión liposomal acuosa estéril para inhalación bucal. ARIKAYCE consta de sulfato de amikacina encapsulado en liposomas en una concentración objetivo de 70 mg de amikacina/ml con un pH en el rango de 6.1 a 7.1 y con una proporción de lípidos a peso de la amikacina en el rango de 0.60 a 0.79. Los ingredientes inactivos son colesterol, dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), cloruro de sodio, hidróxido de sodio (para ajuste del pH) y agua para inyección.

ARIKAYCE se administra únicamente mediante un sistema de nebulización Lamira [*consulte [Dosificación y administración \(2.1\)](#)*]. Al igual que todos los demás tratamientos de nebulización, la cantidad administrada a los pulmones dependerá de factores del paciente. En pruebas *in vitro* estandarizadas según el patrón de respiración en adultos de la USP <1601> (volumen corriente 500 ml, 15 respiraciones por minuto y proporción inhalación: exhalación de 1:1), la media de la dosis administrada a través de la boquilla fue de aproximadamente 312 mg de sulfato de amikacina (53 % de lo especificado en la etiqueta). El diámetro aerodinámico de la mediana de la masa (MMAD) de las gotitas de aerosol nebulizadas es de aproximadamente 4.7 μ m (4.1 a 5.3 μ m) según lo determinado mediante el método Next Generation Impactor (NGI). Un porcentaje de la amikacina en el liposoma es liberado por el proceso de nebulización; por lo tanto, ARIKAYCE nebulizado proporciona una combinación de amikacina libre y liposomal.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

ARIKAYCE es un fármaco antibacteriano [*consulte [Microbiología \(12.4\)](#)*].

12.2 Farmacodinámica

Se desconocen las relaciones de exposición-respuesta de ARIKAYCE y la evolución temporal de la respuesta farmacodinámica.

12.3 Farmacocinética

Concentraciones de esputo

Después de la inhalación de 590 mg de ARIKAYCE en pacientes con el complejo *Mycobacterium avium* (MAC), las concentraciones de esputo 1 a 4 horas después de la inhalación fueron 1720, 884 y 1300 mcg/g los meses 1, 3 y 6, respectivamente. Se observó variabilidad elevada en las concentraciones de amikacina (CV % >100 %). Después de 48 a 72 horas posteriores a la inhalación, las concentraciones de esputo de amikacina disminuyeron aproximadamente al 5 % de aquellas 1 a 4 horas posteriores a la inhalación.

Concentraciones séricas

Después de 3 meses de inhalación de 590 mg de ARIKAYCE una vez al día en pacientes con el MAC, la media sérica del AUC₀₋₂₄ fue 23.5 mcg*h/ml (rango: 8.0 a 46.5 mcg*h/ml; n=12) y la media sérica de la C_{máx.} fue 2.8 mcg/ml (rango: 1.0 a 4.4 µg/ml; n=12). La C_{máx.} máxima y el AUC₀₋₂₄ estaban por debajo de la C_{máx.} media de aproximadamente 76 mcg/ml y el AUC₀₋₂₄ de 154 mcg*h/ml observada para la administración intravenosa de sulfato de amikacina para inyección a la dosis aprobada de 15 mg/kg una vez al día en adultos sanos.

Absorción

Se espera que la biodisponibilidad de ARIKAYCE varíe principalmente de las diferencias individuales en la eficiencia del nebulizador y en la patología de las vías respiratorias.

Distribución

La unión a proteínas de la amikacina sérica es ≤ 10 %.

Eliminación

Después de la inhalación de ARIKAYCE en los pacientes con el MAC, la semivida sérica aparente de la amikacina osciló entre aproximadamente 5.9 a 19.5 horas.

Metabolismo

La amikacina no tiene un metabolismo apreciable.

Excreción

La amikacina absorbida de forma sistémica después de la administración de ARIKAYCE se elimina principalmente a través de la filtración glomerular. En promedio, el 7.42 % (que oscila del 0.72 al 22.60 %; n=14) del total de la dosis de ARIKAYCE se excretó en la orina como fármaco sin cambios en comparación con el 94 % después de la administración intravenosa de sulfato de amikacina para inyección. La amikacina no absorbida, luego de la inhalación de ARIKAYCE, probablemente se elimina principalmente por el recambio celular y expectoración.

Estudios de interacción farmacológica

No se han realizado estudios clínicos de interacción farmacológica con ARIKAYCE [*consulte Interacciones de Medicamentos (7)*].

12.4 Microbiología

Mecanismo de acción

La amikacina es un aminoglucósido policatiónico, semisintético, bactericida. La amikacina se introduce en la célula bacteriana uniéndose a los componentes con carga negativa de la pared celular bacteriana y, de este modo, altera la arquitectura global de la pared celular. El mecanismo principal de acción es la interrupción y la inhibición de la síntesis de proteínas en las bacterias objetivo mediante la unión a la subunidad ribosomal 30S.

Resistencia

El mecanismo de resistencia a la amikacina en micobacterias ha sido vinculado a las mutaciones en el gen rrs del ARNr 16S. En ensayos clínicos, se observaron cepas aisladas del MAC que desarrollan una MIC de >64 mcg/ml después del inicio en una proporción mayor de sujetos tratados con ARIKAYCE [*consulte Estudios clínicos (14)*].

Interacción con otros antimicrobianos

No se observó señal *in vitro* de antagonismo entre la amikacina y otros agentes antimicrobianos contra el MAC en función de la concentración inhibitoria fraccional (FIC) y de las valoraciones de supervivencia de macrófagos. En algunos casos, se observó cierto grado de sinergia entre la amikacina y otros agentes, por ejemplo, se ha documentado sinergia entre los aminoglucósidos, incluida la amikacina, y la clase de betalactámicos.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

En un estudio de carcinogénesis por inhalación de 2 años, se expuso a ratas a ARIKAYCE durante 15-25, 50-70 o 155-170 minutos por día en el transcurso de 96-104 semanas. Esto proporcionó aproximadamente dosis inhaladas de 5, 15 y 45 mg/kg/día. Se observó carcinoma epidermoide en los pulmones de 2 de 120 ratas a las que se les administró la dosis más alta evaluada. Los niveles de AUC sérica máxima de la amikacina en ratas en estado estacionario fueron aproximadamente 1.3, 2.8 y 7.6 mcg·h/ml con las dosis baja, media y alta, respectivamente, en comparación con 23.5 mcg·h/ml (8.0 a 46.5 mcg·h/ml) medido en seres humanos. Los carcinomas epidermoides pueden ser producto de una alta carga pulmonar de partículas de ARIKAYCE en el pulmón de las ratas. Se desconoce la relevancia de los hallazgos de tumor pulmonar con respecto a los seres humanos que reciben ARIKAYCE.

No se observó evidencia de mutagenia ni genotoxicidad en una serie de estudios *in vitro* e *in vivo* de genotoxicidad con una formulación similar a ARIKAYCE, amikacina liposomal encapsulada, (análisis de mutagénesis microbiana *in vitro*, valoración de la mutación del linfoma *in vitro* en ratones, estudio de aberraciones cromosómicas *in vitro* y un estudio de micronúcleos *in vivo* en ratas).

No se llevaron a cabo estudios de fertilidad con ARIKAYCE. La administración intraperitoneal de la amikacina en ratas macho y hembra de dosis de hasta 200 mg/kg/día antes del apareamiento hasta el día 7 de la gestación no estuvo asociada con el deterioro de la fertilidad ni con los efectos adversos sobre el desarrollo embrionario temprano.

13.2 Toxicología y/o Farmacología Animal

Para proporcionar información acerca de la administración crónica de ARIKAYCE a otra especie animal, se llevó a cabo un estudio de toxicología de inhalación de 9 meses en perros. Los macrófagos alveolares espumosos asociados con la depuración del producto inhalado estaban presentes en la incidencia y gravedad relacionada con la dosis, pero no se asociaron con la inflamación, la hiperplasia de tejido ni con la presencia de cambios neoplásicos o preneoplásicos. Los perros fueron expuestos a ARIKAYCE durante hasta 90 minutos por día y se proporcionaban dosis de amikacina inhalada de, aproximadamente, 5, 10 y 30 mg/kg/día.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

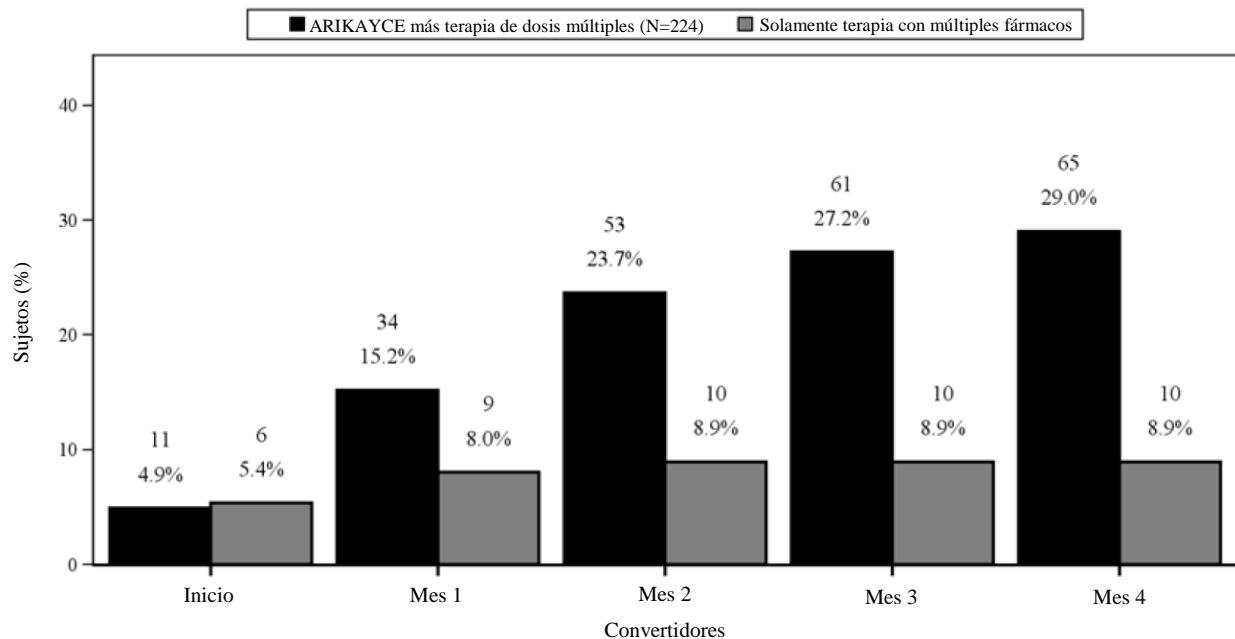
El Ensayo 1 (NCT n. ° 02344004) fue un estudio abierto, aleatorizado (2:1), multicéntrico, en pacientes con enfermedad pulmonar refractaria causada por el complejo *Mycobacterium avium* (MAC) según lo confirmaron al menos 2 resultados de cultivos de esputo. Se consideraba que los pacientes tenían enfermedad pulmonar refractaria por el MAC si no alcanzaban cultivos de esputo negativos después de una duración mínima de 6 meses consecutivos de terapia de fondo que estaba en curso o si se pausó durante no más de 12 meses antes de la visita de selección. Los pacientes fueron aleatorizados a ARIKAYCE más una terapia de fondo o solamente a una terapia de fondo. El criterio de valoración indirecto para la evaluación de la eficacia se basó en el logro de la conversión de cultivo (3 cultivos de esputo negativos mensuales consecutivos) llegado el mes 6. La fecha de la conversión se definió como la fecha del primero de los 3 cultivos mensuales negativos, que tenía que alcanzarse llegado el mes 4 a fin de cumplir con el criterio de valoración llegado el mes 6. Los pacientes que lograron la conversión del cultivo en el mes 6 continuaron con el fármaco del estudio (ARIKAYCE más terapia de fondo o terapia de fondo sola, según su aleatorización) durante un total de 12 meses después del primer cultivo de esputo negativo.

Un total de 336 pacientes fueron aleatorizados (ARIKAYCE más la terapia de fondo, n=224; solamente la terapia de fondo, n=112) (población por ITT), con una edad media de 64.7 años y hubo un mayor porcentaje de mujeres (69.3 %) que hombres (30.7 %) en el estudio. En el momento de la inscripción, de los 336 sujetos en la población ITT, 302 (89.9 %) estaban recibiendo un régimen de conformidad con lo estipulado en las guías para el MAC o no estaban recibiendo terapia de conformidad con lo estipulado en las guías para el MAC durante menos de 3 meses, mientras que 34 (10.1 %) no estaban recibiendo tratamiento durante 3 a 12 meses antes de la inscripción. En la

selección, los pacientes fueron estratificados según el estado de tabaquismo (fumador actual o no) y según si los pacientes recibían o no tratamiento durante al menos 3 meses. La mayoría de los pacientes en la selección no eran fumadores actuales (89.3 %) y tenían bronquiectasia subyacente (62.5 %). Al inicio, 329 pacientes estaban recibiendo una politerapia de base que incluía un macrólido (93.3 %), una rifamicina (86.3 %) o etambutol (81.4 %). En general, el 55.6 % de los sujetos estaban recibiendo una terapia de fondo de triple fármaco con un macrólido, una rifamicina y etambutol.

La proporción de pacientes que alcanzaban la conversión de cultivos (3 cultivos de esputo negativos mensuales consecutivos) llegado el mes 6 fue significativamente ($p < 0.0001$) mayor para ARIKAYCE más la terapia de fondo (65/224, 29.0 %) en comparación con solamente la terapia de fondo (10/112, 8.9 %). De los que recibieron ARIKAYCE más la terapia de fondo, el 18.3 % (41/224) lograron la conversión de cultivos en el mes 6 y la conversión sostenida de cultivos de esputo (definida como cultivos de esputo negativos consecutivos sin cultivos positivos en medios sólidos o no más de 2 cultivos positivos consecutivos en medios líquidos después de la conversión de cultivos) durante hasta 12 meses de tratamiento después del primer cultivo que definió la conversión de cultivos, en comparación con el 2.7 % (3/112) de los pacientes que recibieron la terapia de fondo ($p < 0.0001$). A los 3 meses de finalizar el tratamiento, el 16.1 % (36/224) de los pacientes que habían recibido ARIKAYCE más la terapia de fondo mantenían una conversión duradera de los cultivos, en comparación con el 0 % de los pacientes que habían recibido la terapia de fondo sola ($p < 0.0001$).

Proporción acumulada de sujetos que alcanzaron la conversión en el cultivo, demostrado por la población por intención de tratar (ITT) para la conversión del primer mes



En el Ensayo 1, 23/224 (10.3 %) de los pacientes tuvieron cepas aisladas del MAC que desarrollaron MIC >64 mcg/ml mientras recibían el tratamiento con ARIKAYCE. En el grupo tratado solo con la terapia de fondo, 4/112 (3.6 %) de los pacientes tuvieron cepas aisladas del MAC que desarrollaron MIC de amikacina >64 mcg/ml.

Los criterios de valoración adicionales para evaluar el beneficio clínico de ARIKAYCE, por ejemplo, el cambio desde el inicio en el Test de la marcha de seis minutos y el Cuestionario respiratorio Saint George, no demostraron beneficio clínico llegado el Mes 6.

16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENA Y MANIPULA

16.1 ¿Cómo se suministra?

ARIKAYCE (suspensión para inhalación de amikacina liposomal), 590 mg/8.4 ml, se suministra en un vial de vidrio de 10 ml, unidosis, estéril. El producto se entrega en un kit de 28 viales.

Cada caja contiene un suministro de medicamentos para 28 días (28 viales). Además de los viales de ARIKAYCE de la caja, se proporciona un dispositivo nebulizador Lamira y cuatro cabezales de aerosol Lamira.

Código Nacional de Medicamento (National Drug Code, NDC) 71558-590-28

El sistema de nebulizador Lamira contiene un controlador, un cabezal de aerosol de repuesto, un dispositivo de repuesto, un cable de alimentación y accesorios.

16.2 Almacenamiento y manipulación

Almacene los viales de ARIKAYCE refrigerados a 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F) hasta la fecha de caducidad en el vial. *No los congele*. Una vez que expiren, deseche cualquier medicamento sin usar.

Puede almacenar ARIKAYCE a temperatura ambiente hasta 25 °C (77 °F) durante un máximo de 4 semanas. Una vez que esté a temperatura ambiente, cualquier fármaco no utilizado debe desecharse después de 4 semanas.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

Indíquelo al paciente que lea la etiqueta del paciente aprobada por la FDA (Guía de medicamento e Instrucciones de uso para el paciente).

Instrucciones importantes para la administración de ARIKAYCE

Indíqueles a los pacientes que lean las *Instrucciones de uso* antes de comenzar a usar ARIKAYCE. Indique a los pacientes que solo usen el sistema de nebulización Lamira® para administrar ARIKAYCE. Infórmele al paciente o cuidador que no utilicen el sistema de nebulización Lamira con ningún otro medicamento.

Neumonitis por hipersensibilidad y broncoespasmo (dificultad para respirar)

Infórmeles a los pacientes que notifiquen a su proveedor de atención médica si experimentan falta de aire o sibilancias después de la administración de ARIKAYCE. Infórmeles a los pacientes con antecedentes de enfermedad reactiva de las vías respiratorias, asma o broncoespasmo que administren ARIKAYCE después de utilizar un broncodilatador de acción corta [*consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.3)*].

Hemoptisis o tos

Infórmeles a los pacientes que notifiquen a su proveedor de atención médica si tosen sangre o experimentan tos ocasional, ya sea durante o después de la administración de ARIKAYCE, especialmente en el primer mes después de comenzar ARIKAYCE [*consulte Advertencias y precauciones (5.2) y Reacciones adversas (6.1)*].

Exacerbaciones de enfermedad pulmonar subyacente

Infórmeles a los pacientes que notifiquen a su proveedor de atención médica si experimentan un empeoramiento de su enfermedad pulmonar después de comenzar ARIKAYCE [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

Disfonía o dificultad para hablar

Infórmeles a los pacientes que notifiquen a su proveedor de atención médica si tienen dificultad para hablar. Se ha informado dificultad para hablar o pérdida de la capacidad para hablar con ARIKAYCE [*consulte la sección Reacciones adversas (6.1)*].

Anafilaxia y reacciones de hipersensibilidad

Informe a los pacientes y cuidadores que se podrían producir reacciones de hipersensibilidad graves y potencialmente mortales que requieren de tratamiento inmediato. Recomiende al paciente que interrumpa la administración de ARIKAYCE y busque atención médica inmediata si se presenta cualquier signo o síntoma de una reacción de hipersensibilidad [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].

Ototoxicidad (zumbidos en los oídos)

Infórmeles a los pacientes que notifiquen a su proveedor de atención médica si experimentan zumbido en los oídos, mareos o cualquier cambio en la audición, ya que ARIKAYCE se ha asociado con la pérdida de la audición [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*].

Dígale al paciente que no opere maquinaria pesada ni realice actividades peligrosas mientras esté inhalando ARIKAYCE por el sistema de nebulización Lamira, ya que ARIKAYCE puede causar síntomas como mareos o síntomas respiratorios.

Nefrotoxicidad o daño renal

Infórmeles a los pacientes que notifiquen a su proveedor de atención médica si tienen problemas de riñón, ya que se ha informado daño renal con los aminoglucósidos [*consulte [Advertencias y precauciones \(5.7\)](#)*].

Bloqueo neuromuscular

Infórmeles a los pacientes que notifiquen a su proveedor de atención médica sobre la enfermedad neuromuscular conocida (p. ej. miastenia grave) [*consulte [Advertencias y precauciones \(5.8\)](#)*].

Toxicidad embriofetal

Infórmeles a las mujeres embarazadas que los aminoglucósidos, incluido ARIKAYCE, pueden causar sordera congénita irreversible al administrarse durante el embarazo [*consulte [Advertencias y precauciones \(5.9\)](#) y [Uso en poblaciones especiales \(8.1\)](#)*].

Fabricado para:

Insméd®, Bridgewater, NJ 08807

Insméd® y ARIKAYCE® son marcas registradas de Insméd Incorporated. Lamira® es una marca comercial de PARI Pharma GmbH.

© Insméd Incorporated. Todos los derechos reservados. 2010 7,718,189; 2012 8,226,975; 2014 8,632,804, 8,642,075, 8,679,532 y 8,802,137; 2017 9,566,234 y 9,827,317 y 2018 9,895,385.

Signature Page for PP-ARIK-US-02058 v1.0

Regulatory Approval	Parth Patel Regulatory 29-Mar-2023 23:00:27 GMT+0000
---------------------	------------------------------------------------------------

Signature Page for PP-ARIK-US-02058 v1.0