

## ВЫДЕРЖКИ ИЗ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Эти выдержки включают не всю информацию, необходимую для безопасного и эффективного применения препарата ARIKAYCE. См. полную инструкцию по применению препарата ARIKAYCE.

**ARIKAYCE®** (сuspension for inhalation liposomal amikacin), для перорального ингаляционного применения  
Первоначальное утверждение в США: 2018 г.

### ОГРАНИЧЕННАЯ ПОПУЛЯЦИЯ

#### ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: РИСК УСУГУБЛЕНИЯ РЕСПИРАТОРНЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ

См. полную инструкцию по применению препарата, чтобы ознакомиться с полным предупреждением в рамке.

Применение препарата ARIKAYCE было связано с повышенным риском развития респираторных нежелательных реакций, включая пневмонит гиперчувствительности, кровохарканье, бронхоспазм и обострение основного заболевания легких, что в некоторых случаях привело к госпитализации. (5.1, 5.2, 5.3, 5.4)

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

**ОГРАНИЧЕННАЯ ПОПУЛЯЦИЯ:** ARIKAYCE является антибактериальным препаратом группы аминогликозидов, показанным взрослым, у которых ограничены или отсутствуют альтернативные варианты лечения, для лечения заболевания легких, вызываемого комплексом *Mycobacterium avium* (MAC), в составе комбинированной антибактериальной терапии у пациентов, которые не достигают отрицательных результатов посева мокроты после комбинированной фоновой терапии как минимум 6 месяцев подряд. Поскольку в настоящее время доступны лишь ограниченные данные по клинической безопасности и эффективности препарата ARIKAYCE, его следует применять только у взрослых пациентов, у которых ограничены или отсутствуют альтернативные варианты лечения. Этот препарат показан для применения у ограниченной и конкретной популяции пациентов. (1)

Это показание утверждено в ускоренном порядке на основании достижения конверсии посева мокроты (определенной как 3 отрицательных результата посева мокроты подряд) к месяцу 6. Клиническая польза еще не установлена. (1)

#### Ограничение применения:

применение препарата ARIKAYCE изучалось только у пациентов с рефрактерным заболеванием легких, вызываемым MAC, определяемых как пациенты, не достигшие отрицательных результатов посева мокроты после комбинированной фоновой терапии как минимум 6 месяцев подряд. Применение препарата ARIKAYCE не рекомендуется у пациентов с нерефрактерным заболеванием легких, вызываемым MAC.

### ДОЗИРОВКА И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

- Только для пероральной ингаляции. (2.1)
- Применяйте флаконы ARIKAYCE только с системой Lamira Nebulizer System. (2.1)
- У пациентов с гиперреактивным заболеванием дыхательных путей в анамнезе перед началом лечения следует рассмотреть возможность применения ингаляционного бронхолитического средства. (2.1)
- Рекомендуемая доза у взрослых составляет пероральную ингаляцию содержимого одного флакона препарата ARIKAYCE емкостью 590 мг/8,4 мл один раз в сутки. (2.2)

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ

Препарата ARIKAYCE поставляется в виде стерильной, водной, липосомальной суспензии для пероральной ингаляции в стеклянных флаконах, содержащих однократную дозу амикацина в объеме 590 мг/8,4 мл. (3)

### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Препарата ARIKAYCE противопоказан пациентам с известной гиперчувствительностью к любому препаратуре группы аминогликозидов. (4)

### -----ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ-----

- Пневмонит гиперчувствительности:** зарегистрирован при лечении гиперчувствительности следует отменить препарат ARIKAYCE и проводить лечение пациентов по медицинским показаниям. (5.1)
- Кровохарканье:** при лечении препаратом ARIKAYCE была зарегистрирована более высокая частота возникновения кровохарканья. При возникновении кровохарканья следует проводить лечение пациентов по медицинским показаниям. (5.2)
- Бронхоспазм:** при лечении препаратом ARIKAYCE была зарегистрирована более высокая частота возникновения бронхоспазма. Если это происходит во время лечения препаратом ARIKAYCE, следует проводить лечение пациентов по медицинским показаниям. (5.3)
- Обострение основного заболевания легких:** при лечении препаратом ARIKAYCE была зарегистрирована более высокая частота обострений основного заболевания легких. Если это происходит во время лечения препаратом ARIKAYCE, следует проводить лечение пациентов по медицинским показаниям. (5.4)
- Анафилактическая реакция и реакции гиперчувствительности:** у пациентов, принимавших препарат ARIKAYCE, были зарегистрированы серьезные и потенциально представляющие угрозу для жизни реакции гиперчувствительности, включая анафилактическую реакцию. При возникновении анафилактической реакции или реакции гиперчувствительности следует отменить препарат ARIKAYCE и проводить соответствующие поддерживающие мероприятия. (5.5)
- Ототоксичность:** при лечении препаратом ARIKAYCE была зарегистрирована более высокая частота возникновения ототоксичности. Лечение пациентов с известной или предполагаемой слуховой или вестибулярной дисфункцией следует тщательно контролировать. Если у пациентов развивается шум в ушах, это может быть ранним симптомом ототоксичности. (5.6)
- Нефротоксичность:** нефротоксичность во время клинических исследований препарата ARIKAYCE наблюдалась у пациентов с заболеванием легких, вызываемым MAC, но не чаще, чем при применении только фоновой схемы лечения. Аминогликозиды были связаны с возникновением нефротоксичности. При назначении препарата ARIKAYCE может потребоваться тщательный мониторинг пациентов с известной или подозреваемой почечной дисфункцией. (5.7)
- Нейромышечная блокада:** аминогликозиды могут усугублять мышечную слабость, блокируя высвобождение ацетилхолина в нервно-мышечных соединениях. Лечение пациентов с известными или подозреваемыми нервно-мышечными расстройствами, такими как миастения гравис, следует тщательно контролировать. При возникновении нейромышечной блокады, она может быть обратима при введении солей кальция, но может потребоваться механическая поддержка дыхания. (5.8)
- Эмбриофетальная токсичность:** при применении у беременных женщин аминогликозиды могут иметь вредное эмбриональное воздействие. Аминогликозиды, включая препарат ARIKAYCE, могут быть связаны с полной не обратимой двусторонней врожденной глухотой у пациентов детского возраста, подвергшихся воздействию препарата *in utero*. Сообщайте беременным женщинам о потенциальном риске для плода. (5.9, 8.1)

### -----НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ-----

Наиболее частыми нежелательными реакциями (частота возникновения ≥ 10% и выше, чем в контрольной группе) у пациентов с рефрактерным заболеванием легких, вызываемым MAC, были: дисфония, кашель, бронхоспазм, кровохарканье, костно-мышечная боль, раздражение верхних дыхательных путей, ототоксичность, утомляемость/астения, обострение основного заболевания легких, диарея, тошнота и головная боль. (6.1)

**Чтобы сообщить о ПОДОЗРЕВАЕМЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ**, обращайтесь в компанию Insmed Incorporated по телефону 1-844-4-INSMED или в FDA по телефону 1-800-FDA-1088 или на веб-сайте [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

См. раздел 17 «ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА» и «Руководство по применению лекарственного препарата».

**ПОЛНАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА: СОДЕРЖАНИЕ\*****ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: РИСК УСУГУБЛЕНИЯ РЕСПИРАТОРНЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ****1 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ****2 ДОЗИРОВКА И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ**

2.1 Важные инструкции по применению

2.2 Рекомендуемая доза

**3 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ****4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ****5 ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ**

5.1 Пневмонит гиперчувствительности

5.2 Кровохарканье

5.3 Бронхоспазм

5.4 Обострение основного заболевания легких

5.5 Анафилактическая реакция и реакции гиперчувствительности

5.6 Ототоксичность

5.7 Нефротоксичность

5.8 Нейромышечная блокада

5.9 Эмбриофетальная токсичность

**6 НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ**

6.1 Опыт клинических исследований

6.2 Опыт пострегистрационного применения

**7 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

7.1 Препараты с нейротоксическим, нефротоксическим или ототоксическим потенциалом

7.2 Этакриновая кислота, фуросемид, мочевина или манинтол

**8 ПРИМЕНЕНИЕ У КОНКРЕТНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ**

8.1 Беременность

8.2 Лактация

8.4 Применение у детей

8.5 Применение у пожилых людей

8.6 Нарушение функции печени

8.7 Нарушение функции почек

**10 ПЕРЕДОЗИРОВКА****11 ОПИСАНИЕ****12 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ**

12.1 Механизм действия

12.2 Фармакодинамика

12.3 Фармакокинетика

12.4 Микробиология

**13 ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ**

13.1 Канцерогенез, мутагенез, нарушение репродуктивной функции

13.2 Токсикология и/или фармакология у животных

**14 КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ****16 ФОРМА ПОСТАВКИ/ХРАНЕНИЕ И ОБРАЩЕНИЕ**

16.1 Форма поставки

16.2 Хранение и обращение

**17 ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА**

\* Разделы или подразделы, пропущенные из полной инструкции по применению препарата, не указаны.

---

## ПОЛНАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

### ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: РИСК УСУГУБЛЕНИЯ РЕСПИРАТОРНЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ

В некоторых случаях применение препарата ARIKAYCE было связано с повышенным риском развития респираторных нежелательных реакций, включая пневмонит гиперчувствительности, кровохарканье, бронхоспазм, обострение основного заболевания легких, что в некоторых случаях привело к госпитализации [см. *Предостережения и меры предосторожности (5.1, 5.2, 5.3, 5.4)*].

## 1 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

ОГРАНИЧЕННАЯ ПОПУЛЯЦИЯ: ARIKAYCE® показан взрослым, у которых ограничены или отсутствуют альтернативные варианты лечения для лечения заболевания легких, вызываемого комплексом *Mycobacterium avium* (MAC), в составе комбинированной антибактериальной терапии у пациентов, которые не достигают отрицательных результатов посева мокроты после комбинированной фоновой терапии как минимум 6 месяцев подряд. Поскольку в настоящее время доступны лишь ограниченные данные по клинической безопасности и эффективности препарата ARIKAYCE, его следует применять только у взрослых пациентов, у которых ограничены или отсутствуют альтернативные варианты лечения. Этот препарат показан для применения у ограниченной и конкретной популяции пациентов.

Это показание утверждено в ускоренном порядке на основании достижения конверсии посева мокроты (определенной как 3 отрицательных результата посева мокроты подряд) к месяцу 6. Клиническая польза еще не установлена [см. *Клинические исследования (14)*]. Дальнейшее утверждение этого показания может зависеть от подтверждения и описания клинической пользы в подтверждающих исследованиях.

#### Ограничение применения:

Применение препарата ARIKAYCE изучалось только у пациентов с рефрактерным заболеванием легких, вызываемым MAC, определяемых как пациенты, не достигшие отрицательных результатов посева мокроты после комбинированной фоновой терапии как минимум 6 месяцев подряд. Применение препарата ARIKAYCE не рекомендуется у пациентов с нерефрактерным заболеванием легких, вызываемым MAC.

## 2 ДОЗИРОВКА И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

### 2.1 Важные инструкции по применению

Препарата ARIKAYCE предназначен только для пероральной ингаляции. Применять путем распыления только с помощью системы Lamira® Nebulizer System. Полную информацию о применении препарата ARIKAYCE с системой Lamira Nebulizer System см. в инструкции по применению.

Перед применением препарата ARIKAYCE проинструктируйте пациентов, применяющих бронхолитическое средство (препарат, облегчающий дыхание), сначала использовать бронхолитическое средство, следуя инструкции по применению бронхолитического средства.

Пациентам с гиперреактивным заболеванием дыхательных путей, хронической обструктивной болезнью легких, астмой или бронхоспазмом следует рассмотреть вариант предварительного лечения селективными бета-2 агонистами короткого действия [см. *Предостережения и меры предосторожности (5.3)*].

### 2.2 Рекомендуемая доза

Рекомендуемая доза препарата ARIKAYCE у взрослых составляет один раз в сутки ингаляцию содержимого одного флакона препарата ARIKAYCE объемом 590 мг/8,4 мл (590 мг амикацина) с использованием системы Lamira Nebulizer System [см. *Клинические исследования (14)*].

Применяйте препарат ARIKAYCE только с системой Lamira Nebulizer System. Перед использованием препарат ARIKAYCE должен находиться при комнатной температуре. Перед вскрытием встряхивайте флакон с препаратом ARIKAYCE в течение как минимум 10–15 секунд, пока содержимое не станет однородным и хорошо не перемешается. Флакон с препаратом ARIKAYCE вскрывают, отворачивая пластиковый колпачок флакона, затем потянув вниз, чтобы ослабить металлическое кольцо. Металлическое кольцо и резиновую пробку следует удалять осторожно. Содержимое флакона препарата ARIKAYCE можно затем вылить в резервуар для лекарственного препарата набора небулайзера.

Если суточная доза препарата ARIKAYCE пропущена, примите следующую дозу на следующий день. **НЕ** удваивайте дозу, чтобы восполнить пропущенную дозу.

### **3 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ**

Препарат ARIKAYCE поставляется в виде стерильной, белой, молочной, жидкой, водной липосомальной супензии для пероральной ингаляции в стеклянных флаконах, содержащих однократную дозу амикацина объемом 590 мг/8,4 мл (эквивалент амикацина сульфата 623 мг/8,4 мл).

### **4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Препарат ARIKAYCE противопоказан пациентам с известной гиперчувствительностью к любому препаратуре группы аминогликозидов.

### **5 ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ**

#### **5.1 Пневмонит гиперчувствительности**

При применении препарата ARIKAYCE в рамках клинических исследований регистрировался пневмонит гиперчувствительности. Пневмонит гиперчувствительности (зарегистрирован как аллергический альвеолит, пневмонит, интерстициальная болезнь легких, аллергическая реакция на препарат ARIKAYCE) чаще регистрировался у пациентов, получавших лечение препаратом ARIKAYCE плюс фоновая схема лечения (3,1%), по сравнению с пациентами, получавшими только фоновую схему лечения (0%). Большинство пациентов с пневмонитом гиперчувствительности прекратили лечение препаратом ARIKAYCE и получали лечение кортикоидами [см. *Нежелательные реакции (6.1)*]. При возникновении пневмонита гиперчувствительности следует отменить препарат ARIKAYCE и проводить лечение пациента по медицинским показаниям.

#### **5.2 Кровохарканье**

При применении препарата ARIKAYCE в рамках клинических исследований регистрировалось кровохарканье. Кровохарканье чаще регистрировалось у пациентов, получавших лечение препаратом ARIKAYCE плюс фоновая схема (18,4%), по сравнению с пациентами, получавшими только фоновую схему лечения (13,4%) [см. *Нежелательные реакции (6.1)*]. При возникновении кровохарканья следует проводить лечение пациентов по медицинским показаниям.

#### **5.3 Бронхоспазм**

При применении препарата ARIKAYCE в рамках клинических исследований регистрировался бронхоспазм. Бронхоспазм (зарегистрирован как астма, гиперреактивность бронхов, бронхоспазм, одышка, одышка при физической нагрузке, удлиненный выдох, стеснение в горле, свистящее дыхание) чаще регистрировался у пациентов, получавших лечение препаратом ARIKAYCE плюс фоновая схема лечения (28,7%), по сравнению с пациентами, получавшими только фоновую схему лечения (10,7%) [см. *Нежелательные реакции (6.1)*]. При возникновении бронхоспазма во время применения препарата ARIKAYCE следует лечить пациентов по медицинским показаниям.

#### **5.4 Обострение основного заболевания легких**

При применении препарата ARIKAYCE в рамках клинических исследований регистрировались обострения основного заболевания легких. Обострения основного заболевания легких (зарегистрировано как хроническая обструктивная болезнь легких, инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких, инфекционное обострение бронхоэктаза) чаще регистрировались у пациентов, получавших лечение препаратом ARIKAYCE плюс фоновая схема лечения (15,2%), по сравнению с пациентами, получавшими только фоновую схему лечения (9,8%) [см. *Нежелательные реакции (6.1)*]. Если во время применения препарата ARIKAYCE происходит обострение основного заболевания легких, следует лечить пациентов по медицинским показаниям.

## 5.5 Анафилактическая реакция и реакции гиперчувствительности

У пациентов, принимавших препарат ARIKAYCE, были зарегистрированы серьезные и потенциально представляющие угрозу для жизни реакции гиперчувствительности, включая анафилактическую реакцию. Признаки и симптомы включают острое начало реакций гиперчувствительности кожи и слизистых оболочек (крапивница, зуд, приливы крови, отек губ/языка/небного язычка), затрудненное дыхание (одышка, свистящее дыхание, стридор, кашель), желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота, диарея, спастическая боль в животе), а также признаки и симптомы анафилактической реакции (тахикардия, низкое артериальное давление, обморок, недержание мочи, головокружение). Перед началом терапии препаратом ARIKAYCE необходимо оценить предыдущие реакции гиперчувствительности на аминогликозиды. При возникновении анафилактической реакции или реакции гиперчувствительности отмените препарат ARIKAYCE и проведите соответствующие поддерживающие мероприятия.

## 5.6 Ототоксичность

При применении препарата ARIKAYCE в рамках клинических исследований регистрировалась ототоксичность. Ототоксичность (в том числе глухота, головокружение, предобморочное состояние, шум в ушах и вертиго) чаще регистрировалась у пациентов, получавших лечение препаратом ARIKAYCE плюс фоновая схема (17%), по сравнению с пациентами, получавшими только фоновую схему лечения (9,8%). Это проявлялось главным образом шумом в ушах (8,1% в группе применения препарата ARIKAYCE плюс фоновая схема по сравнению с 0,9% в группе применения только фоновой схемы лечения) и головокружении (6,3% в группе применения препарата ARIKAYCE плюс фоновая схема лечения по сравнению с 2,7% в группе применения только фоновой схемы лечения) [см. [Нежелательные реакции \(6.1\)](#)].

Лечение пациентов с известной или предполагаемой слуховой или вестибулярной дисфункцией препаратом ARIKAYCE следует тщательно контролировать. При возникновении ототоксичности следует проводить лечение пациента по медицинским показаниям, включая возможную отмену препарата ARIKAYCE.

## 5.7 Нефротоксичность

Нефротоксичность в рамках клинических исследований препарата ARIKAYCE наблюдалась у пациентов с заболеванием легких, вызываемым MAC, но не чаще, чем при применении только фоновой схемы лечения [см. [Нежелательные реакции \(6.1\)](#)]. Аминогликозиды связаны с возникновением нефротоксичности. При назначении препарата ARIKAYCE может потребоваться тщательный мониторинг пациентов с известной или подозреваемой почечной дисфункцией.

## 5.8 Нейромышечная блокада

Пациенты с нервно-мышечными расстройствами не были включены в клинические исследования препарата ARIKAYCE. Аминогликозиды могут усугублять мышечную слабость, блокируя высвобождение ацетилхолина в нервно-мышечных соединениях. Лечение пациентов с известными или подозреваемыми нервно-мышечными расстройствами, такими как миастения гравис, следует тщательно контролировать. При возникновении нейромышечной блокады, она может быть обратима при введении солей кальция, но может потребоваться механическая поддержка дыхания.

## 5.9 Эмбриофетальная токсичность

При применении у беременных женщин, аминогликозиды могут иметь вредное эмбриональное воздействие. Аминогликозиды, включая препарат ARIKAYCE, могут быть связаны с полной необратимой двусторонней врожденной глухотой у пациентов детского возраста, подвергшихся воздействию препарата *in utero*. Пациенты, которые применяют препарат ARIKAYCE во время беременности или забеременели во время применения препарата ARIKAYCE, должны быть осведомлены о потенциальной опасности для плода [см. [Применение у конкретных популяций \(8.1\)](#)].

# 6 НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Следующие клинически значимые нежелательные реакции более подробно описаны в других разделах маркировки:

- Пневмонит гиперчувствительности [см. [Предупреждение в рамке и Предостережения и меры предосторожности \(5.1\)](#)]
- Кровохарканье [см. [Предупреждение в рамке и Предостережения и меры предосторожности \(5.2\)](#)]

- Бронхоспазм [см. *Предупреждение в рамке и Предостережения и меры предосторожности (5.3)*]
- Обострение основного заболевания легких [см. *Предупреждение в рамке и Предостережения и меры предосторожности (5.4)*]
- Анафилактическая реакция и реакции гиперчувствительности [см. *Предостережения и меры предосторожности (5.5)*]
- Ототоксичность [см. *Предостережения и меры предосторожности (5.6)*]
- Нефротоксичность [см. *Предостережения и меры предосторожности (5.7)*]
- Нейромышечная блокада [см. *Предостережения и меры предосторожности (5.8)*]

## 6.1 Опыт клинических исследований

Поскольку клинические исследования проводятся в очень разных условиях, частоту нежелательных реакций, наблюдаемых в клинических исследованиях препарата, нельзя напрямую сравнить с частотой случаев в клинических исследованиях другого препарата, а также она может не отражать частоту нежелательных реакций, наблюданную на практике.

### Обзор клинических исследований для оценки безопасности

В рамках клинической программы изучения рефрактерной НТМ болезни легких 404 пациента, участвовавших в трех клинических исследованиях, получали лечение препаратом ARIKAYCE в дозе 590 мг/сут (медиана продолжительности воздействия препарата ARIKAYCE составила 236,5 дня).

Исследование 1 (NCT#02344004) было открытым, рандомизированным (2:1), многоцентровым исследованием фазы 3 у пациентов с рефрактерным заболеванием легких, вызываемым *Mycobacterium avium* (MAC). Пациенты были рандомизированы для получения в течение 8 месяцев либо препарата ARIKAYCE плюс фоновая схема лечения (n=223), либо только фоновой схемы лечения (n=112).

Исследование 2 (NCT#02628600) представляло собой дополнительное исследование с одной группой лечения в рамках исследования 1 для пациентов с рефрактерным заболеванием легких, вызываемым MAC, которые не достигли отрицательных результатов посева мокроты после 6 месяцев лечения или у которых наблюдался рецидив к месяцу 6 в любой из групп исследования 1. В исследовании участвовали в общей сложности 163 пациента (n = 90 в группе применения только фоновой схемы лечения в рамках исследования 1 и n = 73 в группе применения препарата ARIKAYCE плюс фоновая схема лечения в рамках исследования 1).

Исследование 3 (NCT#01315236) представляло собой двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование фазы 2 у пациентов с рефрактерной нетуберкулезной микобактериальной (НТМ) болезнью легких, вызванной MAC и *Mycobacterium abscessus*. Пациенты были рандомизированы либо в группу применения препарата ARIKAYCE плюс фоновая схема (N=44), либо в группу, получавшую ингаляционный разведенный липосомальный плацебо плюс фоновая схема лечения (N=45) в течение 84 дней.

Во всех клинических исследованиях 818 пациентов с рефрактерной НТМ легочной инфекцией и без нее получали многократные дозы препарата ARIKAYCE.

### Нежелательные реакции, приводящие к прекращению лечения

В этих трех исследованиях НТМ наблюдалась более высокая частота случаев досрочного прекращения лечения препаратом ARIKAYCE. В исследовании 1 34,5% пациентов досрочно прекратили лечение препаратом ARIKAYCE; большинство из этих случаев были связаны с нежелательными реакциями (18,8%) и отзывом согласия по инициативе пациента (9,9%). В группе сравнения 10,7% пациентов прекратили применение фоновой схемы лечения, 0,9% из-за нежелательных реакций и 5,4% из-за выхода из исследования по инициативе пациента. В исследовании 2 (дополнительное исследование фазы 1 с одной группой лечения) из 37,8% пациентов, начавших лечение препаратом ARIKAYCE, 24,4% досрочно прекратили лечение из-за нежелательных реакций. В исследовании 3 все 9 (20,5%) случаев досрочного прекращения участия в исследовании были зарегистрированы в группе применения препарата ARIKAYCE плюс фоновая схема, и не было случаев досрочного прекращения лечения в группе плацебо плюс фоновая схема лечения.

### Серьезные нежелательные реакции в исследованиях 1 и 3

В исследовании 1 СНР была зарегистрирована у 19,7% пациентов в группе применения препарата ARIKAYCE плюс фоновая схема по сравнению с 16,1% в группе пациентов, получавших только фоновую схему лечения. Кроме того, в исследовании 1 [рандомизация 2:1, применение препарата ARIKAYCE плюс фоновая схема по сравнению с применением только фоновой схемы лечения] было зарегистрировано 80 случаев госпитализации у 41 пациента (18,4%), получавшего лечение препаратом ARIKAYCE плюс фоновая схема лечения, по сравнению с 29 случаями госпитализации у 15 пациентов (13,4%), получавших только фоновую схему лечения. Наиболее частые СНР и причины госпитализации в группе применения препарата ARIKAYCE плюс фоновая схема лечения были связаны с обострением основного заболевания легких и инфекциями нижних дыхательных путей, такими как пневмония.

В исследовании 3 СНР были зарегистрированы у 18,2% пациентов в группе применения препарата ARIKAYCE плюс фоновая схема лечения по сравнению с 8,9% в группе пациентов, получавших фоновую схему лечения плюс ингаляцию плацебо.

#### Частые нежелательные реакции

Частота нежелательных реакций в исследовании 1 представлена в таблице 1. Показаны только те нежелательные реакции, частота которых в группе применения препарата ARIKAYCE плюс фоновая схема лечения составляла не менее 5% и была больше, чем в группе фоновой схемы лечения.

**Таблица 1. Нежелательные реакции у ≥ 5% пациентов с MAC, получавших лечение препаратом ARIKAYCE, и более частые, чем в группе применения только фоновой схемы лечения в исследовании 1**

Нежелательная реакция	Препарат ARIKAYCE плюс фоновая схема лечения (N=223) n (%)	Только фоновая схема лечения (N=112) n (%)
Дисфония <sup>a</sup>	106 (48)	2 (2)
Кашель <sup>b</sup>	88 (40)	19 (17)
Бронхоспазм <sup>c</sup>	64 (29)	12 (11)
Кровохарканье	41 (18)	15 (13)
Скелетно-мышечная боль <sup>d</sup>	40 (18)	10 (9)
Раздражение верхних дыхательных путей <sup>e</sup>	39 (18)	2 (2)
Ототоксичность <sup>f</sup>	38 (17)	11 (10)
Утомляемость и астения	36 (16)	11 (10)
Обострение основного заболевания легких <sup>g</sup>	34 (15)	11 (10)
Диарея	28 (13)	5 (5)
Тошнота	26 (12)	4 (4)
Головная боль	22 (10)	5 (5)
Пневмония <sup>h</sup>	20 (9)	10 (9)
Пирексия	17 (8)	5 (5)
Снижение массы тела	16 (7)	1 (1)
Рвота <sup>i</sup>	15 (7)	4 (4)
Сыпь <sup>j</sup>	14 (6)	1 (1)
Изменение мокроты <sup>k</sup>	13 (6)	1 (1)
Дискомфорт в груди	12 (5)	3 (3)

<sup>a</sup> Включает афонию и дисфонию

<sup>b</sup> Включает кашель, продуктивный кашель и синдром кашля верхних дыхательных путей

<sup>c</sup> Включает астму, гиперреактивность бронхов, бронхоспазм, одышку, одышку при физической нагрузке, удлиненный выдох, стеснение в горле и свистящее дыхание

<sup>d</sup> Боль в спине, артрапсия, миалгия, боль/боль в теле, мышечный спазм и скелетно-мышечная боль

<sup>e</sup> Включает боль в ротоглотке, дискомфорт в ротоглотке, раздражение горла, фарингеальную эритему, воспаление верхних дыхательных путей, отек глотки, воспаление голосовых связок, боль в горлании, эритему горлани, ларингит

<sup>f</sup> Включает глухоту, нейросенсорную глухоту, одностороннюю глухоту, головокружение, гипакузию, предобморочное состояние, шум в ушах, головокружение, нарушения равновесия

<sup>g</sup> Включает ХОБЛ, инфекционное обострение ХОБЛ, инфекционное обострение бронхэкстаза

- <sup>h</sup> Включает атипичную пневмонию, эмпиему, инфекцию плевры, инфекцию нижних дыхательных путей, легочную инфекцию, псевдомонадную инфекцию легких, пневмонию, аспирационную пневмонию, псевдомонадную пневмонию, псевдомонадную инфекцию и инфекцию дыхательных путей
- <sup>i</sup> Включает рвоту и рвоту после кашля
- <sup>j</sup> Включает сыпь, макулопапулезную сыпь, лекарственную сыпь и крапивницу
- <sup>k</sup> Включает повышенное отделение мокроты, гнойную мокроту и изменение цвета мокроты

Отдельные нежелательные лекарственные реакции, которые наблюдались у < 5% пациентов и чаще у пациентов, получавших лечение препаратом ARIKAYCE в исследовании 1, представлены в таблице 2.

**Таблица 2. Отдельные нежелательные реакции у < 5% пациентов с МАС, получавших лечение препаратом ARIKAYCE, и более частые, чем в группе применения только фоновой схемы лечения в исследовании 1**

Нежелательная реакция	Препарат ARIKAYCE плюсфоновая схема лечения N=223 n (%)	Только фоновая схема лечения N=112 n (%)
Тревога <sup>a</sup>	10 (5)	0 (0)
Грибковая инфекция полости рта <sup>b</sup>	9 (4)	2 (2)
Бронхит	8 (4)	3 (3)
Дисгевзия	7 (3)	0 (0)
Пневмонит гиперчувствительности <sup>c</sup>	7 (3)	0 (0)
Сухость во рту	6 (3)	0 (0)
Носовое кровотечение	6 (3)	1 (1)
Дыхательная недостаточность <sup>d</sup>	6 (3)	2 (2)
Пневмоторакс <sup>e</sup>	5 (2)	1 (1)
Снижение переносимости физической нагрузки	3 (1)	0 (0)
Нарушение равновесия	3 (1)	0 (0)
Нервно-мышечное расстройство <sup>f</sup>	2 (1)	0 (0)

<sup>a</sup> Включает тревогу и тревожное расстройство

<sup>b</sup> Включает кандидоз полости рта и грибковую инфекцию полости рта

<sup>c</sup> Включает аллергический альвеолит, интерстициальную болезнь легких и пневмонит

<sup>d</sup> Включает острую дыхательную недостаточность и дыхательную недостаточность

<sup>e</sup> Включает пневмоторакс, спонтанный пневмоторакс и пневмомедиастинум

<sup>f</sup> Включает мышечную слабость и периферическую нейропатию

Частота случаев пневмонита гиперчувствительности, бронхоспазма, кашля, дисфонии, обострения основного заболевания, кровохарканья, ототоксичности, раздражения верхних дыхательных путей и нейромышечных нарушений представлена в таблице 1 и таблице 2 [см. *Предостережения и меры предосторожности (5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.6, 5.7)*].

## 6.2 Опыт пострегистрационного применения

В ходе пострегистрационного наблюдения были выявлены следующие нежелательные реакции. Поскольку об этих нежелательных реакциях сообщается добровольно на основании данных популяции пациентов неизвестного размера, точные оценки частоты не могут быть произведены и причинно-следственная связь с воздействием препарата не может быть установлена.

Нарушения со стороны иммунной системы: гиперчувствительность, анафилактическая реакция [см. *Предостережения и меры предосторожности (5.5)*]

## 7 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

### 7.1 Препараты с нейротоксическим, нефротоксическим или ототоксическим потенциалом

Следует избегать сопутствующего применения препарата ARIKAYCE с лекарственными препаратами, связанными с нейротоксичностью, нефротоксичностью и ототоксичностью.

## 7.2 Этакриновая кислота, фуросемид, мочевина или маннитол

Некоторые диуретики могут повышать токсичность аминогликозидов путем изменения концентрации аминогликозидов в сыворотке крови и тканях. Следует избегать сопутствующего применения препарата ARIKAYCE с этакриновой кислотой, фуросемидом, мочевиной или внутривенным введением маннитола.

## 8 ПРИМЕНЕНИЕ У КОНКРЕТНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ

### 8.1 Беременность

#### Краткий обзор рисков

Данные о применении препарата ARIKAYCE у беременных женщин для оценки связанного с препаратом риска серьезных врожденных пороков, выкидыша или неблагоприятных исходов для матери или плода отсутствуют. Хотя системная абсорбция амикацина после пероральной ингаляции, как ожидается, является низкой [см. [Клиническая фармакология \(12.3\)](#)], системное воздействие аминогликозидных антибактериальных препаратов, включая ARIKAYCE, может быть связано с общей необратимой двусторонней врожденной глухотой при применении у беременных женщин [см. [Предостережения и меры предосторожности \(5.9\)](#)]. Сообщайте беременным женщинам о потенциальном риске для плода.

Исследования токсического воздействия ингаляционного амикацина на репродуктивную функцию животных не проводились. Подкожное введение амикацина беременным крысам (до 100 мг/кг/сут) и мышам (до 400 мг/кг/сут) во время органогенеза не ассоциировалось с пороками развития плода. В исследованиях на животных ототоксичность у потомства не была достаточно оценена.

Расчетный фоновый риск серьезных врожденных пороков и выкидыша в указанных популяциях неизвестен. Все случаи беременности имеют фоновый риск врожденного порока, выкидыша или других неблагоприятных исходов. В общей популяции США расчетный фоновый риск серьезных врожденных пороков и выкидыша при клинически подтвержденных беременностях составляет 2–4% и 15–20%, соответственно.

#### Данные

##### Данные исследований на животных

Исследования репродуктивной токсичности препарата ARIKAYCE или нелипосомального амикацина у животных при ингаляции не проводились.

Для оценки токсического действия на развитие плода амикацин вводили подкожно беременным крысам (дни гестации 8–14) и мышам (дни гестации 7–13) в дозах 25, 100 или 400 мг/кг. Эти дозы не вызывали у мышей висцеральных или скелетных пороков развития. Высокая доза была чрезмерно токсична для материнского организма у крыс (наблюдалась нефротоксичность и смертность), что исключает оценку воздействия на потомство при этой дозе. При низкой или средней дозе у крыс не наблюдалось пороков развития плода. Постнатальное развитие крыс и мышей, получавших эти дозы амикацина *in utero* существенно не отличались от контрольной группы.

В исследованиях токсического воздействия на развитие плода на животных ототоксичность не была достаточно изучена.

### 8.2 Лактация

#### Краткий обзор рисков

Информация о наличии препарата ARIKAYCE в грудном молоке человека, влиянии на младенца на грудном вскармливании или на выработку молока после ингаляции препарата ARIKAYCE отсутствует. Хотя ограниченные опубликованные данные о других способах введения амикацина указывают на то, что амикацин присутствует в грудном молоке, системная абсорбция препарата ARIKAYCE после ингаляционного введения предположительно должна быть низкой [см. [Клиническая фармакология \(12.3\)](#)].

Следует учитывать преимущества грудного вскармливания для развития и здоровья, а также клиническую потребность матери в применении препарата ARIKAYCE, а также любое возможное неблагоприятное воздействие препарата ARIKAYCE или основного заболевания матери на ребенка, находящегося на грудном вскармливании.

## 8.4 Применение у детей

Безопасность и эффективность препарата ARIKAYCE у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

## 8.5 Применение у пожилых людей

В клинических исследованиях НТМ из общего числа пациентов, получавших препарат ARIKAYCE, 208 (51,5%) были в возрасте  $\geq 65$  лет и 59 (14,6%) — в возрасте  $\geq 75$  лет. В целом, никаких различий в безопасности и эффективности препарата в группах с пожилыми и более молодыми пациентами не наблюдалось. Поскольку у пожилых пациентов более вероятно снижение функции почек, может быть полезно контролировать функцию почек [см. *Предостережения и меры предосторожности (5.7)*].

## 8.6 Нарушение функции печени

Применение препарата ARIKAYCE не изучалось у пациентов с нарушением функции печени. Коррекция дозы на основании печеночной недостаточности не требуется, поскольку амикацин не метаболизируется в печени [см. *Клиническая фармакология (12.3)*].

## 8.7 Нарушение функции почек

Применение препарата ARIKAYCE не изучалось у пациентов с нарушением функции почек. Учитывая низкую системную экспозицию амикацина после введения препарата ARIKAYCE, клинически значимое накопление амикацина у пациентов с нарушением функции почек маловероятно. Тем не менее, следует контролировать функцию почек у пациентов с известной или подозреваемым нарушением функции почек, включая пожилых пациентов с потенциальным возрастным снижением функции почек [см. *Предостережения и меры предосторожности (5.7)*, *Применение у особых популяций (8.5)*].

## 10 ПЕРЕДОЗИРОВКА

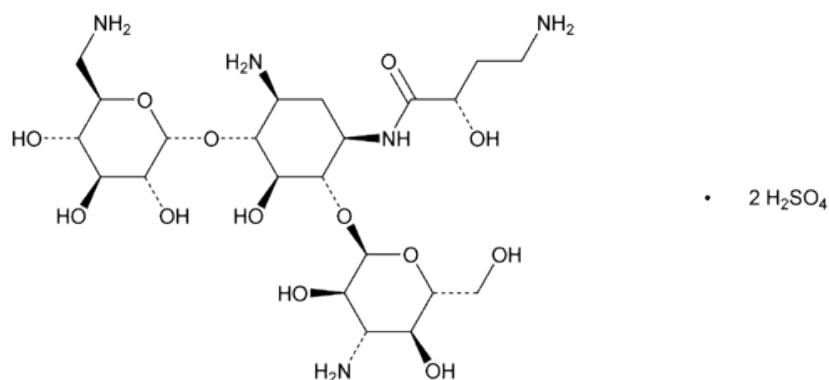
Нежелательные реакции, связанные непосредственно с передозировкой препарата ARIKAYCE, выявлены не были. Острую токсичность следует лечить немедленной отменой препарата ARIKAYCE и провести оценку функции почек на исходном уровне.

Гемодиализ может способствовать выведению амикацина из организма.

Во всех случаях подозрения на передозировку врачам следует обратиться в региональный токсикологический центр для получения информации об эффективном лечении. В случае передозировки следует рассмотреть возможность лекарственного взаимодействия с изменениями в распределении препаратов.

## 11 ОПИСАНИЕ

Активным ингредиентом в препарате ARIKAYCE (сuspензия для ингаляций липосом амикацина) является сульфат амикацина USP, аминогликозидный антибактериальный препарат. Химическое название — D-стрептамин, O-3-амино-3-дезокси-альфа-D-глюкопиранозил-(1 $\rightarrow$ 6)-O-[6-амино-6-дезокси-альфа-D-глюкопиранозил-(1 $\rightarrow$ 4)]-N<sup>1</sup>-(4-амино-2-гидрокси-1-оксобутил)-2-дезокси-, (S)-, сульфатная (1:2) соль с химической формулой C<sub>22</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>13</sub>•2H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> с молекулярной массой 781,76. Структурная формула:



Препарата ARIKAYCE представляет собой молочную супензию белого цвета, состоящую из сульфата амикацина, инкапсулированного в липосомы, и поставляется во флаконах из прозрачного стекла с однократной дозой емкостью 10 мл, содержащих амикацин 590 мг/8,4 мл (эквивалент

623 мг/8,4 мл амикацина сульфата) в виде стерильной водной липосомальной суспензии для пероральной ингаляции. Препарат ARIKAYCE состоит из сульфата амикацина, инкапсулированного в липосомы, при целевой концентрации 70 мг амикацина/мл с диапазоном рН от 6,1 до 7,1 и соотношением липидов к амикацину в диапазоне от 0,60 до 0,79. Вспомогательные вещества включают холестерин, дипальмитоилфосфатидилхолин (ДПФХ), хлорид натрия, гидроксид натрия (для коррекции рН) и воду для инъекций.

Препарат ARIKAYCE применяется только с помощью системы Lamira Nebulizer System [см. [Дозировка и способ применения \(2.1\)](#)]. Как и все другие ингаляционные методы лечения с применением небулайзера, количество, доставляемое в легкие, будет зависеть от факторов, связанных с пациентом. В рамках стандартизованного исследования *in vitro* согласно USP<1601> дыхательный паттерн у взрослых (дыхательный объем 500 мл, 15 вдохов в минуту и соотношение вдоха:выдоха 1:1), средняя доставленная доза из мундштука составляла приблизительно 312 мг сульфата амикацина (53% от заявленного на маркировке). Массовый медианный аэродинамический диаметр (MMAD) распыленных каплей аэрозоля составляет около 4,7 мкм (4,1–5,3 мкм) согласно определению по методу импактора нового поколения (NGI). Процент амикацина в липосоме высвобождается посредством процесса распыления, таким образом, распыленный препарат ARIKAYCE содержит комбинацию свободного и липосомального амикацина.

## 12 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

### 12.1 Механизм действия

ARIKAYCE — это антибактериальный препарат [см. [Микробиология \(12.4\)](#)].

### 12.2 Фармакодинамика

Взаимосвязь экспозиция-ответ и динамика фармакодинамического ответа в зависимости от времени лечения препаратом ARIKAYCE неизвестны.

### 12.3 Фармакокинетика

#### Концентрация в мокроте

После ингаляции 590 мг препарата ARIKAYCE один раз в сутки у пациентов с заболеванием легких, вызванным комплексом *Mycobacterium avium* (MAC), концентрации в мокроте через 1–4 часа после ингаляции составляли 1720, 884 и 1300 мкг/г через 1, 3 и 6 месяцев, соответственно. Наблюдалась высокая вариабельность концентраций амикацина (КВ% > 100%). Через 48–72 часа после ингаляции концентрация амикацина в мокроте снижалась приблизительно до 5% от таковой через 1–4 часа после ингаляции.

#### Концентрации в сыворотке

После 3 месяцев ингаляции 590 мг препарата ARIKAYCE один раз в сутки у пациентов с MAC средняя AUC<sub>0-24</sub> в сыворотке крови составила 23,5 мкг\*ч/мл (диапазон: от 8,0 до 46,5 мкг\*ч/мл; n = 12), а средняя концентрация в сыворотке крови C<sub>max</sub> составила 2,8 мкг/мл (диапазон: от 1,0 до 4,4 мкг/мл; n = 12). Максимальное значение C<sub>max</sub> и AUC<sub>0-24</sub> были ниже среднего значения C<sub>max</sub> приблизительно 76 мкг/мл и AUC<sub>0-24</sub> 154 мкг\*ч/мл при внутривенном введении сульфата амикацина для инъекций в утвержденной дозе 15 мг/кг один раз в сутки у здоровых взрослых добровольцев.

#### Абсорбция

Ожидается, что биодоступность препарата ARIKAYCE будет варьироваться в зависимости от индивидуальных различий эффективности небулайзера и патологии дыхательных путей.

#### Распределение

Связывание амикацина с белками сыворотки крови составляет ≤ 10%.

#### Выведение

После ингаляции препарата ARIKAYCE у пациентов с MAC кажущийся период полувыведения амикацина из сыворотки составлял приблизительно от 5,9 до 19,5 ч.

#### Метаболизм

Амикацин не подвергается заметному метаболизму.

## Экскреция

Системный абсорбированный амикацин после введения препарата ARIKAYCE выводится преимущественно посредством клубочковой фильтрации. В среднем, 7,42% (в диапазоне от 0,72 до 22,60%; n = 14) общей дозы препарата ARIKAYCE выводилось с мочой в виде неизмененного препарата по сравнению с 94% после внутривенного введения сульфата амикацина для инъекций. Неабсорбированный амикацин после ингаляции препарата ARIKAYCE, вероятно, выводится, главным образом, путем клеточного метаболизма и отхаркивания.

## Исследования лекарственного взаимодействия

Ни каких клинических исследований лекарственного взаимодействия с препаратом ARIKAYCE не проводилось [см. [Лекарственные взаимодействия \(7\)](#)].

## **12.4 Микробиология**

### Механизм действия

Амикацин представляет собой поликатионный, полусинтетический, бактерицидный аминогликозид. Амикацин проникает в бактериальную клетку, связываясь с отрицательно заряженными компонентами бактериальной клеточной стенки, нарушая общую архитектуру клеточной стенки. Основным механизмом действия является нарушение и ингибиование синтеза белка в целевых бактериях путем связывания с рибосомальной субъединицей 30S.

### Резистентность

Механизм резистентности к амикацину микробактерий был связан с мутациями в гене 16S рРНК. В клинических исследованиях изоляты МАС с МИК амикацина > 64 мкг/мл после исходного уровня наблюдалась у большего количества пациентов, получавших препарат ARIKAYCE [см. [Клинические исследования \(14\)](#)].

### Взаимодействие с другими антимикробными препаратами

В исследованиях *in vitro* сигналов антагонизма между амикацином и другими противомикробными препаратами против МАК на основании фракционной ингибирующей концентрации (FIC) и анализа выживаемости макрофагов не было. В некоторых случаях наблюдалась некоторая степень синергизма между амикацином и другими препаратами, например, синергизм между аминогликозидами, включая амикацин, и был задокументирован класс бета-лактамов.

## **13 ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ**

### **13.1 Канцерогенез, мутагенез, нарушение репродуктивной функции**

В 2-годичном исследовании канцерогенности ингаляционного препарата крысам вводили препарата ARIKAYCE в течение 15–25, 50–70 или 155–170 минут в сутки в течение 96–104 недель. В этих исследованиях приведены приблизительные ингаляционные дозы препарата 5, 15 и 45 мг/кг/сут. Плоскоклеточная карцинома наблюдалась в легких у 2 из 120 крыс, получавших самую высокую исследованную дозу. Максимальные значения AUC амикацина в сыворотке у крыс в равновесном состоянии составляли приблизительно 1,3, 2,8 и 7,6 мкг·ч/мл при низких, средних и высоких дозах, соответственно, по сравнению с 23,5 мкг·ч/мл (8,0–46,5 мкг·ч/мл), измеренным у человека. Плоскоклеточная карцинома может быть результатом высокой легочной нагрузки частиц препарата ARIKAYCE в легких крыс. Значимость результатов оценки опухоли легких у людей, получающих препарат ARIKAYCE, неизвестна.

Ни каких признаков мутагенности или генотоксичности в серии исследований генотоксичности липосомальной лекарственной формы амикацина *in vitro* и *in vivo*, подобной препаратуре ARIKAYCE (тест на мутагенез в микробы *in vitro*, анализ на мутацию лимфомы мыши *in vitro*, исследование хромосомных aberrаций *in vitro* и микроядерное исследование на крысах *in vivo*).

Исследования фертильности с применением препарата ARIKAYCE не проводились.

Интраперitoneальное введение амикацина самцам и самкам крыс в дозах до 200 мг/кг/сут до спаривания до дня 7 беременности не было связано с нарушением репродуктивной функции или неблагоприятным воздействием на раннее эмбриональное развитие.

### **13.2 Токсикология и/или фармакология у животных**

Для получения информации о длительном применении препарата ARIKAYCE у других видов животных было проведено 9-месячное токсикологическое исследование на собаках. Пенистые

альвеолярные макрофаги, связанные с клиренсом ингаляционного препарата, присутствовали при дозозависимой частоте и тяжести, но они не были связаны с воспалением, гиперплазией тканей или наличием предраковых или неопластических изменений. Препарат ARIKAYCE вводили собакам в течение 90 минут в сутки, обеспечивая ингаляционные дозы амикацина приблизительно 5, 10 и 30 мг/кг/сут.

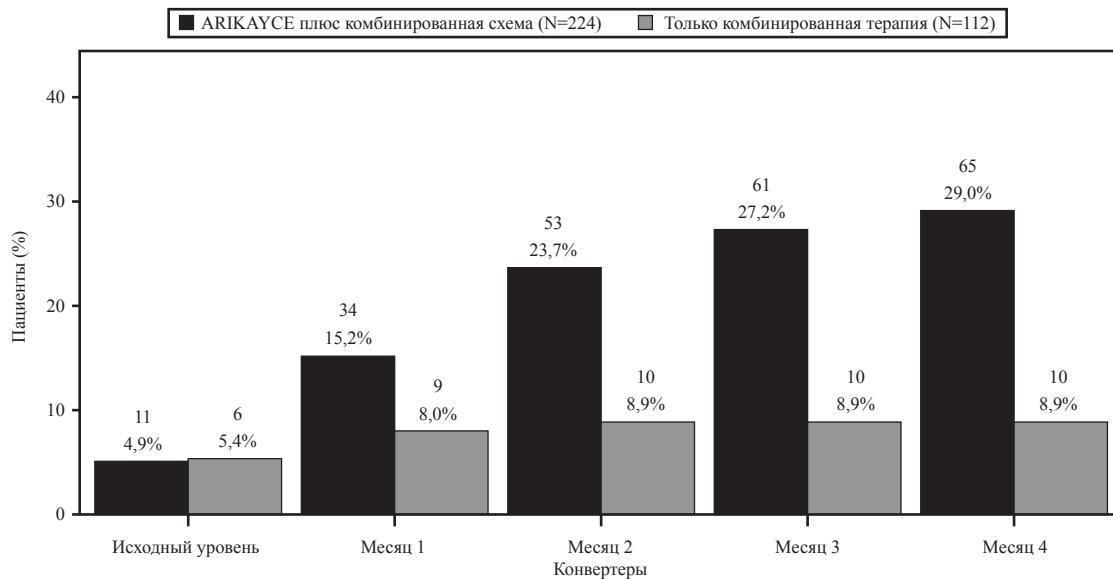
## 14 КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование 1 (NCT#02344004) было открытым, рандомизированным (2:1), многоцентровым исследованием у пациентов с рефрактерным заболеванием легких, вызываемым *Mycobacterium avium* (MAC), подтверждаемым как минимум 2 результатами посева мокроты. Считалось, что у пациентов имеется рефрактерное заболевание легких, вызываемое MAC, если они не достигли отрицательных результатов посева мокроты после фоновой схемы лечения как минимум 6 месяцев подряд, которая либо продолжалась, либо была прекращена не более чем за 12 месяцев до скринингового визита. Пациенты были рандомизированы для получения либо препарата ARIKAYCE плюс фоновая схема лечения, либо только фоновой схемы лечения. Суррогатная точка клинической эффективности для оценки эффективности была основана на достижении конверсии культуры (3 ежемесячных отрицательных результатов посева мокроты подряд) к месяцу 6. Датой конверсии считалась дата первого из 3 отрицательных результатов ежемесячных посевов культур, которые должны были быть достигнуты к месяцу 4 для достижения конечной точки к месяцу 6. Пациенты, достигшие конверсии культуры к месяцу 6, продолжали получать исследуемый препарат (препарат ARIKAYCE плюс фоновая схема лечения или только фоновая схема лечения на основании их рандомизации) в течение 12 месяцев после первого отрицательного результата посева мокроты.

В общей сложности было рандомизировано 336 пациентов (препарат ARIKAYCE плюс фоновая схема лечения,  $n = 224$ ; только фоновая схема лечения,  $n = 112$ ) (выборка «пациенты, которым назначено лечение»), при среднем возрасте 64,7 года, и более высокая доля женщин (69,3%), чем мужчин (30,7%) в исследовании. На момент включения в исследование из 336 пациентов в популяции «пациенты, которым назначено лечение», 302 (89,9%) либо получали лечение на основе рекомендаций для MAC, либо не получали лечение на основе рекомендаций для MAC в течение менее 3 месяцев, в то время как 34 (10,1%) пациента прекратили лечение в течение 3–12 месяцев до включения в исследование. Во время скрининга пациенты были стратифицированы по статусу курения (текущий курильщик или нет) и по тому, получали ли пациенты лечение или прекратили лечение в течение как минимум 3 месяцев. Большинство пациентов на момент скрининга не курили в настоящее время (89,3%) и имели основную бронхеоктатическую болезнь (62,5%). На исходном уровне 329 пациентов получали комбинированную фоновую схему лечения, включающую макролид (93,3%), рифамицин (86,3%) или этамбутол (81,4%). В целом, 55,6% пациентов получали фоновую схему лечения тремя препаратами, состоящую из макролида, рифамицина и этамбутола.

Доля пациентов, достигших конверсии культуры (3 ежемесячных отрицательных результата посева мокроты подряд) к месяцу 6, была значительно ( $p < 0,0001$ ) выше в группе применения препарата ARIKAYCE плюс фоновая схема лечения (65/224, 29,0%) по сравнению с применением только фоновой схемы лечения (10/112, 8,9%). Из пациентов в группе применения препарата ARIKAYCE плюс фоновая схема лечения 18,3% (41/224) достигли конверсии культуры к месяцу 6 и устойчивой конверсии культуры мокроты (определенной как отрицательные результаты посева мокроты подряд без положительного посева на твердой среде или не более 2 положительных посевов подряд на жидкой среде после конверсии посева) в течение периода до 12 месяцев после первого посева, который определил конверсию посева, по сравнению с 2,7% (3/112) у пациентов, получавших только фоновую схему лечения ( $p < 0,0001$ ). Через 3 месяца после завершения лечения у 16,1% (36/224) пациентов, которые получали препарата ARIKAYCE плюс фоновая схема лечения, сохранялась длительная конверсия посева по сравнению с 0% пациентов, получавших только фоновую схему лечения ( $p < 0,0001$ ).

Совокупная доля пациентов, достигших конверсии культуры, показанной к первому месяцу конверсии в зависимости от назначенного лечения (популяция «пациенты, которым назначено лечение» (ITT))



В исследовании 1 у 23/224 (10,3%) пациентов были обнаружены изоляты MAC, у которых значение MIC составило  $> 64$  мкг/мл во время лечения препаратом ARIKAYCE. В группе применения только фоновой схемы лечения у 4/112 (3,6%) пациентов были обнаружены изоляты MAC, у которых MIC амикацина составляла  $> 64$  мкг/мл.

Дополнительные конечные точки для оценки клинической пользы препарата ARIKAYCE, например, изменение по сравнению с исходным уровнем в тесте на шестиминутную ходьбу и респираторный опросник Saint George, не продемонстрировали клинического преимущества к месяцу 6.

## 16 ФОРМА ПОСТАВКИ/ХРАНЕНИЕ И ОБРАЩЕНИЕ

### 16.1 Форма поставки

Препарат ARIKAYCE (сусспензия для ингаляций липосом амикацина), 590 мг/8,4 мл, поставляется в стерильном стеклянном флаконе объемом 10 мл с однократной дозой. Препарат распространяется в виде набора из 28 флаконов.

Каждая упаковка содержит 28-дневный запас лекарственного препарата (28 флаконов). В дополнение к флаконам препарата ARIKAYCE в коробке комплекта находится один набор небулайзера Lamira и четыре аэрозольные насадки Lamira.

NDC 71558-590-28

В комплект поставки системы Lamira Nebulizer System входит контроллер, запасная аэрозольная насадка, запасная ручная трубка, шнур питания и аксессуары.

### 16.2 Хранение и обращение

Храните флаконы препарата ARIKAYCE в холодильнике при температуре от 2 до 8 °C (от 36 до 46 °F) до истечения срока годности, указанного на флаконе. *Не замораживайте*. После истечения срока годности утилизируйте весь неиспользованный препарат.

Препарат ARIKAYCE можно хранить при комнатной температуре до 25 °C (77 °F) в течение до 4 недель. Весь неиспользованный препарат, хранившийся при комнатной температуре, необходимо утилизировать по истечении 4 недель.

## 17 ИНФОРМАЦИЯ ПО РЕКОМЕНДАЦИЯМ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Посоветуйте пациентам прочитать одобренную FDA инструкцию для пациента (Руководство по применению лекарственного препарата и Инструкции по применению для пациента).

### Важные инструкции по применению препарата ARIKAYCE

Посоветуйте пациентам прочитать *Инструкцию по применению* до начала применения препарата ARIKAYCE. Посоветуйте пациентам использовать только систему Lamira® Nebulizer System для введения препарата ARIKAYCE. Посоветуйте пациенту или лицу, осуществляющему уход, не использовать систему Lamira Nebulizer System с каким-либо другим препаратом.

### Пневмонит гиперчувствительности и бронхоспазм (затрудненное дыхание)

Посоветуйте пациентам уведомлять лечащего врача при возникновении одышки или свистящего дыхания после введения препарата ARIKAYCE. Посоветуйте пациентам с реактивным заболеванием дыхательных путей, астмой или бронхоспазмом в анамнезе применять препарат ARIKAYCE после применения бронхолитического средства короткого действия [см. *Предостережения и меры предосторожности (5.1, 5.3)*].

### Кровохарканье или кашель

Посоветуйте пациентам уведомлять лечащего врача при возникновении кровохарканья или эпизодического кашля во время или после применения препарата ARIKAYCE, особенно в течение первого месяца после начала применения препарата ARIKAYCE [см. *Предостережения и меры предосторожности (5.2)* и *Нежелательные реакции (6.1)*].

### Обострения основного заболевания легких

Посоветуйте пациентам уведомлять лечащего врача об ухудшении течения заболевания легких после начала лечения препаратом ARIKAYCE [см. *Предостережения и меры предосторожности (5.4)*].

### Дисфония или затруднения речи

Посоветуйте пациентам уведомлять лечащего врача, если им трудно говорить. При применении препарата ARIKAYCE были зарегистрированы затруднения речи или потеря способности говорить [см. *Нежелательные реакции (6.1)*].

### Анафилактическая реакция и реакции гиперчувствительности

Сообщите пациентам и лицам, осуществляющим уход, что могут возникнуть серьезные и потенциально опасные для жизни реакции гиперчувствительности, требующие немедленного лечения. Посоветуйте пациенту прекратить прием препарата ARIKAYCE и немедленно обратиться за медицинской помощью при возникновении любых признаков или симптомов реакции гиперчувствительности [см. *Предостережения и меры предосторожности (5.5)*].

### Ототоксичность (звон в ушах)

Посоветуйте пациентам уведомлять лечащего врача при возникновении звона в ушах, головокружения или каких-либо изменений слуха, поскольку препарат ARIKAYCE может вызывать потерю слуха [см. *Предостережения и меры предосторожности (5.6)*].

Посоветуйте пациенту не управлять тяжелым оборудованием и не выполнять опасные действия во время ингаляции препарата ARIKAYCE посредством системы Lamira Nebulizer System, поскольку препарат ARIKAYCE может вызывать такие симптомы, как головокружение или респираторные симптомы.

### Нефротоксичность или поражение почек

Посоветуйте пациентам уведомлять лечащего врача о проблемах с почками, поскольку при применении аминогликозидов было зарегистрировано поражение почек [см. *Предостережения и меры предосторожности (5.7)*].

### Нейромышечная блокада

Посоветуйте уведомлять лечащего врача о наличии у них нейромышечного заболевания (например, миастении гравис) [см. *Предостережения и меры предосторожности (5.8)*].

### Эмбриофетальная токсичность

Сообщите беременным женщинам, что аминогликозиды, включая препарат ARIKAYCE, могут вызывать необратимую врожденную глухоту при применении во время беременности [см. *Предостережения и меры предосторожности (5.9)* и *Применение у особых популяций (8.1)*].

Произведено для:

Insmed®, Бриджуотер, Нью-Джерси 08807

Insmed® являются товарными знаками компании Insmed Incorporated. Lamira® является товарным знаком компании PARI Pharma GmbH.

© Insmed Incorporated. Все права защищены. 2010 г. 7,718,189; 2012 г. 8,226,975; 2014 г. 8,632,804, 8,642,075, 8,679,532 и 8,802,137; 2017 г. 9,566,234 и 9,827,317 и 2018 г. 9,895,385.

ИНФОРМАЦИЯ О ЛЕКАРСТВЕННОМ СРЕДСТВЕ ДЛЯ ПАЦИЕНТА  
ARIKAYCE (эрикайс) ДЛЯ ОГРАНИЧЕННОЙ КАТЕГОРИИ ПАЦИЕНТОВ  
(amikacin liposome inhalation suspension) для применения в виде пероральных ингаляций

Важно! Только для пероральных ингаляций.

Какова самая важная информация, которую мне следует знать об ARIKAYCE? ARIKAYCE может вызвать серьезные побочные эффекты, в том числе:

- аллергическое воспаление легких: Эти респираторные проблемы могут быть симптомами аллергического воспаления легких и часто сопровождаются:
  - лихорадкой
  - одышкой
  - кашлем
  - учащением дыхания
- откашливание крови (кровохарканье): Откашливание крови является серьезным и частым побочным эффектом ARIKAYCE.
- тяжелые проблемы с дыханием: Тяжелые проблемы с дыханием могут быть симптомами бронхоспазма. Бронхоспазм является серьезным и частым побочным эффектом ARIKAYCE. Симптомы бронхоспазма включают:
  - одышку
  - затрудненное или стесненное дыхание
  - свистящее дыхание
  - кашель или чувство стеснения в груди
- ухудшение хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ): Это серьезный и частый побочный эффект ARIKAYCE.
- серьезные аллергические реакции: Серьезные аллергические реакции, которые могут привести к смерти, возникают у людей, которые принимают ARIKAYCE. Немедленно прекратите прием препарата ARIKAYCE и получите неотложную медицинскую помощь, если у Вас возникнут какие-либо из следующих симптомов серьезной аллергической реакции:
  - крапивница
  - шумное дыхание (стриод)
  - повышенная частота сердечных сокращений
  - одышка
  - зуд
  - кашель
  - ощущение головокружения
  - покраснение или гиперемия кожи (приливы)
  - опухание губ, языка или горла
  - рвота
  - потеря контроля над кишечником или мочевым пузырем (недержание мочи)
  - затрудненное дыхание или хрипы
  - диарея
  - головокружение
  - одышка
  - ощущение спазмов в области живота

При использовании ARIKAYCE эти побочные эффекты могут стать достаточно серьезными, так что потребуется лечение в больнице.

Если во время использования ARIKAYCE у вас возникли любые из этих серьезных побочных эффектов, немедленно позвоните своему врачу или обратитесь за медицинской помощью. Ваш врач может попросить вас прекратить использование ARIKAYCE на короткое время или полностью прекратить использование ARIKAYCE.

Что такое ARIKAYCE? ARIKAYCE — ресинтетический лекарственный препарат, который используется для лечения взрослых пациентов с рефрактерными (трудно поддающимися лечению) заболеваниями легких, вызванными комплексом *Мусобаселит* альянс (MAC), как часть плана (хемо) комбинированного лечения антибактериальными препаратами. Неизвестно, является ли ARIKAYCE безопасным и эффективным у детей младше 18 лет. Этот препарат был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), используя процедуру одобрения для ограниченной категории пациентов. Это означает, что FDA одобрило этот препарат для определенной и ограниченной группы пациентов, а исследование препарата могло дать ответы только на узконаправленные вопросы о его безопасности и эффективности.

Не используйте ARIKAYCE, если:

- у вас есть аллергия на любой аминогликозид или любой из компонентов ARIKAYCE. Обратитесь к разделу «Из чего состоит ARIKAYCE?» в конце этого листка-вкладыша для полного перечня компонентов ARIKAYCE.

Перед использованием ARIKAYCE сообщите своему врачу обо всех расстройствах здоровья, в том числе,

- У вас астма, ХОЗЛ, одышка или свистящее дыхание (бронхоспазм).
- Вам говорили, что у вас сниженная функция легких.
- У вас есть проблемы со слухом, такие как звон в ушах или потеря слуха.
- У вас бывают головокружения или ощущение вращения комнаты.
- У вас есть проблемы с почками.
- У вас есть нервно-мышечное заболевание, такое как миастения гравис.
- Вы беремены или планируете забеременеть. Неизвестно, может ли ARIKAYCE нанести вред вашему будущему ребенку. ARIKAYCE относится к классу лекарственных препаратов, которые могут быть связаны с полной глухотой у детей при рождении. Глухота поражает оба уха и не лечится.
- Вы кормите грудью или планируете кормить грудью. Неизвестно, проникает ли лекарственный препарат ARIKAYCE в грудное молоко и может ли он причинить вред вашему ребенку. Обсудите со своим врачом, как лучше всего кормить ребенка во время лечения препаратом ARIKAYCE.

Сообщите своему врачу обо всех лекарственных препаратах, которые вы принимаете, включая лекарства, отпускаемые по рецепту и без рецепта, витамины, минералы и растительные добавки.

Как мне следует применять ARIKAYCE?

- Прочтите пошаговые инструкции по применению ARIKAYCE в конце Информации о лекарственном средстве для пациента и полную инструкцию по применению, входящую в комплект. Инструкция по применению от производителя содержит полную информацию о том, как собрать, подготовить, использовать, очищать и дезинфицировать ингаляционную систему Lamira®.
- Не используйте ARIKAYCE до тех пор, пока не поймете приведенные указания. Если у вас есть вопросы, поговорите с вашим врачом или позвоните в службу поддержки Arikares 1-833-ARIKARE (1-833-274-5273).
- Применяйте ARIKAYCE в точном соответствии с инструкциями вашего врача. Не используйте ARIKAYCE чаще, чем вам назначили.
- Используйте ARIKAYCE только с ингаляционной системой Lamira.
- Делайте ингаляции каждой сухой дозы ARIKAYCE 1 раз каждый день с помощью насадки ингалятора Lamira. Не используйте более 1 фланкера ARIKAYCE в день.
- Не используйте ARIKAYCE после истечения срока годности, указанного на фланкере. Если у вас забыли принять сухую дозу ARIKAYCE, примите следующую дозу в обычное время на следующий день.
- Не удваждите дозу, чтобы компенсировать пропущенную дозу.
- Не прекращайте использование ARIKAYCE или других лекарств для лечения MAC-заболевания легких до тех пор, пока не скажет ваш врач.
- Если вы прияли слишком много ARIKAYCE, позвоните вашему врачу или немедленно обратитесь в ближайшее отделение неотложной помощи.

Каковы возможные побочные эффекты ARIKAYCE?

- ARIKAYCE может вызвать серьезные побочные эффекты, в том числе:
- Обратитесь к разделу «Какова самая важная информация, которую мне следует знать об ARIKAYCE?»
  - Потеря слуха или шум в ушах (ототоксичность). Ототоксичность — серьезный и частый побочный эффект ARIKAYCE. Немедленно сообщите своему врачу, если у вас отмечается потеря слуха или шум в ушах, например, звон или свист. Сообщите своему врачу, если у вас начались проблемы с равновесием или головокружение (вертиго).
  - Ухудшение проблем с почками (нефротоксичность). ARIKAYCE относится к классу лекарственных препаратов, которые могут вызывать ухудшение проблем с почками. Ваш врач может назначить анализ крови, чтобы проверить, насколько хорошо у вас работают почки во время лечения препаратом ARIKAYCE.
  - Ухудшение мышечной слабости (нервно-мышечная блокада). ARIKAYCE относится к классу лекарственных препаратов, которые могут усугублять мышечную слабость у людей, у которых уже есть проблемы с мышечной слабостью (миастения гравис).

К наиболее частным побочным эффектам ARIKAYCE относятся:

- изменения голоса и хрипота (дисфония)
- утомляемость (усталость)
- головная боль
- сны
- кашель во время или после введения дозы ARIKAYCE, особенно в первый месяц после начала лечения
- боль в горле
- диарея
- лихорадка
- снижение массы тела
- дискомфорт в груди
- боль в мышцах
- тошнота
- рвота
- увеличение мокроты

Это все возможные побочные эффекты ARIKAYCE.

Позвоните своему врачу или фармацевту для получения медицинской рекомендации о побочных эффектах. Вы можете сообщить об всех побочных эффектах в Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) по телефону 1-800-FDA-1088.

Как мне следует хранить ARIKAYCE?

- Храните фланкеры ARIKAYCE в холодильнике при температуре от 2°C до 8°C (от 36°F до 46°F) до даты истечения срока годности, указанной на фланкере. Не замораживайте.
- После хранения ARIKAYCE в холодильнике все неиспользованное лекарство должно быть выброшено (утилизировано) после истечения срока годности, указанного на фланкере.
- Храните фланкеры ARIKAYCE при комнатной температуре от 20°C до 25°C (от 68°F до 77°F) не более 4 недели.
- После хранения ARIKAYCE при комнатной температуре все неиспользованное лекарство должно быть выброшено (утилизировано) по истечении 4 недель.
- Используйте открытый фланкер ARIKAYCE сразу же.
- Выбрасывайте фланкеры ARIKAYCE сразу после использования.

Храните ARIKAYCE и все лекарства в недоступном для детей месте.

Общая информация о безопасном и эффективном использовании ARIKAYCE

Лекарства иногда назначают для целей, отличных от перечисленных в Информации о лекарственном средстве для пациента. Не используйте ARIKAYCE при заболеваниях, для лечения которых он не был назначен. Не давайте ARIKAYCE другим людям, даже если у них те же симптомы, что и у вас. Это может им навредить. Вы можете обратиться к фармацевту или врачу за информацией об ARIKAYCE, которая предназначена для медицинских работников.

Каковы компоненты ARIKAYCE?

Действующее вещество: амикацина сульфат

Вспомогательные вещества: дигипалмитопрофатидилхолин (ДПФХ), холестерин, хлорид натрия, гидроксид натрия (для коррекции pH) и вода для инъекций.

Изготовлено для: Immed Incorporated, 700 Highway 202/206, Bridgewater, NJ 08807-1704

Исправлено: 08/2018

Для дополнительной информации позвоните в службу поддержки Immed Arikares на телефон: 1-833-ARIKARE (1-833-274-5273)

Эта информация о лекарственном средстве для пациента была одобрена Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA).

Выпущен: 03/2020

Инструкция по применению

ARIKAYCE® ДЛЯ ОГРАНИЧЕННОЙ КАТЕГОРИИ ПАЦИЕНТОВ  
(амикацин липосома ингаляционный суспензион)

Для пероральных ингаляций с использованием Lamira® ингаляционной системы

Перед использованием ингаляционной системы Lamira обязательно прочтите и поймите подробную информацию в полной Инструкции по применению, прилагаемой к ингаляционной системе Lamira. Она содержит более полную информацию о том, как собрать, подготовить, использовать, очищать и дезинфицировать ингаляционную систему Lamira®. Если вы не понимаете какую-либо часть инструкций, обратитесь в службу поддержки Arikares по телефону 1-833-ARIKARE (1-833-274-5273), прежде чем использовать ингаляционную систему Lamira.

Получите лекарственный препарат ARIKAYCE. 28-дневный набор ARIKAYCE содержит:

- 1 кратное руководство ARIKAYCE
- 1 инструкция по применению
- 1 полную инструкцию по медицинскому применению
- 1 насадку для ингалятора Lamira
- 4 аэрозольные головки Lamira (по 1 в каждой коробке на неделю)
- 28 фланконов (1 фланкон на каждый день) ARIKAYCE (по 7 в каждой коробке на неделю)

Убедитесь, что у вас есть все необходимые части ингаляционной системы Lamira:

a. Сумка для переноски



b. Соединительный шнур

c. Регулятор

d. Блок питания переменного тока

e. Батареи AA

Запасная насадка для ингалятора Lamira:

f. Пробка препарата и колпачок

g. Резервуар для лекарственного препарата

h. Синий клапан

i. Аэрозольная камера

j. Мундштук

k. Запасная аэрозольная головка

Кроме этого, для ухода за ингаляционной системой Lamira вам понадобятся следующие расходные материалы, которые не входят в 28-дневный набор ARIKAYCE:

• Прозрачное жидкое мыло для очищения насадки и аэрозольной головки.

• Дистиллированная вода для дезинфекции насадки и аэрозольной головки.

• Погодные условия для использования ингаляционной системы Lamira.

• Погодные условия для использования ингаляционной системы Lamira.