

THÔNG TIN KÊ ĐƠN NỔI BẬT

Những thông tin nổi bật này không bao gồm tất cả những thông tin cần thiết về việc sử dụng ARIKAYCE an toàn và hiệu quả. Hãy xem phần thông tin kê đơn đầy đủ về ARIKAYCE.

ARIKAYCE® (hỗn dịch amikacin liposome dạng hít), dùng để hít qua đường miệng
Được Hoa Kỳ chấp thuận lần đầu tiên: 2018
QUẢN THỂ GIỚI HẠN

CẢNH BÁO: NGUY CƠ TĂNG PHẢN ỨNG BẤT LỢI Ở ĐƯỜNG HÔ HẤP

Xem thông tin kê đơn đầy đủ để biết toàn bộ cảnh báo đặc biệt.

ARIKAYCE có liên quan đến nguy cơ tăng phản ứng bất lợi ở đường hô hấp, bao gồm viêm phổi quá mẫn, ho ra máu, co thắt phế quản và đột phát bệnh phổi nền dẫn đến phải nhập viện trong một số trường hợp. (5.1, 5.2, 5.3, 5.4)

CHỈ ĐỊNH VÀ SỬ DỤNG

QUẢN THỂ GIỚI HẠN: ARIKAYCE là một loại thuốc diệt khuẩn nhóm aminoglycoside được chỉ định ở người lớn bị giới hạn lựa chọn điều trị hoặc không có lựa chọn điều trị thay thế, để điều trị bệnh phổi do phức hợp *Mycobacterium avium* (MAC) trong khuôn khổ phác đồ phối hợp thuốc diệt khuẩn trên những bệnh nhân không đạt kết quả cấy đờm âm tính sau ít nhất là 6 tháng điều trị liên tiếp theo phác đồ cơ bản đa thuốc. Vì hiện nay dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả trên lâm sàng đối với ARIKAYCE bị giới hạn nên ARIKAYCE chỉ dùng riêng cho người lớn bị giới hạn lựa chọn điều trị hoặc không có lựa chọn điều trị thay thế. Thuốc này được chỉ định để dùng trong quản thể bệnh nhân cụ thể bị giới hạn. (1)

Chỉ định này được phê chuẩn theo phương pháp phê duyệt gấp dựa trên việc đạt được kết quả chuyển đổi trong cấy đờm (được xác định là 3 lần nuôi cấy đờm âm tính liên tiếp hàng tháng) chậm nhất là vào Tháng thứ 6. Lợi ích lâm sàng chưa được thiết lập. (1)

Giới hạn sử dụng:

ARIKAYCE chỉ được nghiên cứu trên những bệnh nhân bị bệnh phổi do MAC kháng trị, được xác định là những bệnh nhân không đạt kết quả cấy đờm âm tính sau ít nhất là 6 tháng điều trị liên tục theo phác đồ cơ bản đa thuốc. Việc sử dụng ARIKAYCE không được khuyến nghị cho bệnh nhân bị bệnh phổi do MAC không kháng trị.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

- Chỉ sử dụng để hít qua đường miệng. (2.1)
- Chỉ sử dụng lọ ARIKAYCE bằng Hệ thống máy khí dung Lamira. (2.1)
- Cần cân nhắc điều trị trước bằng thuốc giãn phế quản dạng hít trên bệnh nhân có tiền sử bị tăng phản ứng đường thở. (2.1)
- Liều lượng khuyến cáo ở người lớn là hít qua đường miệng lượng thuốc của một lọ ARIKAYCE 590 mg/8,4 mL một lần mỗi ngày. (2.2)

DẠNG LIỀU VÀ NỒNG ĐỘ

ARIKAYCE được cung cấp dưới dạng hỗn dịch liposome vô trùng chứa nước để hít qua đường miệng trong lọ thủy tinh theo liều đơn vị chứa amikacin 590 mg/8,4 mL. (3)

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng ARIKAYCE trên những bệnh nhân bị bệnh quá mẫn với bất cứ thành phần aminoglycoside nào đã biết. (4)

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

- Viêm phổi quá mẫn:** Được báo cáo cùng với điều trị bằng ARIKAYCE; nếu xảy ra viêm phổi quá mẫn, hãy ngừng sử dụng ARIKAYCE và xử lý bệnh nhân một cách phù hợp về mặt y tế. (5.1)
- Ho ra máu:** Tần suất ho ra máu cao hơn đã được báo cáo cùng với điều trị bằng ARIKAYCE. Nếu có ho ra máu, hãy xử lý bệnh nhân một cách phù hợp về mặt y tế. (5.2)
- Co thắt phế quản:** Tần suất co thắt phế quản cao hơn đã được báo cáo cùng với điều trị bằng ARIKAYCE. Hãy điều trị bệnh nhân một cách thích hợp về mặt y tế nếu điều này xảy ra trong quá trình điều trị bằng ARIKAYCE. (5.3)
- Đột phát bệnh phổi nền:** Tần suất bị đột phát bệnh phổi nền cao hơn đã được báo cáo cùng với điều trị bằng ARIKAYCE. Nếu xảy ra sốc phản vệ hoặc phản ứng quá mẫn, hãy ngừng sử dụng ARIKAYCE và tiến hành các biện pháp hỗ trợ thích hợp. (5.4)
- Sốc phản vệ và phản ứng quá mẫn:** Các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng và có khả năng đe dọa tính mạng, bao gồm sốc phản vệ, đã được báo cáo trên những bệnh nhân dùng ARIKAYCE. Nếu xảy ra sốc phản vệ hoặc phản ứng quá mẫn, hãy ngừng sử dụng ARIKAYCE và tiến hành các biện pháp hỗ trợ thích hợp. (5.5)
- Độc tính đối với thính giác:** Tần suất độc tính đối với thính giác cao hơn đã được báo cáo cùng với điều trị bằng ARIKAYCE. Theo dõi sát những bệnh nhân bị rối loạn chức năng thính giác hoặc tiền đình đã biết hoặc đáng ngờ. Nếu bệnh nhân bị ù tai, đây có thể là triệu chứng ban đầu của độc tính đối với thính giác. (5.6)
- Độc tính đối với thận:** Độc tính đối với thận đã được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng về ARIKAYCE trên bệnh nhân bị bệnh phổi do MAC nhưng ở tần suất không cao hơn so với phác đồ cơ bản đơn thuần. Nhóm aminoglycoside có liên quan đến độc tính đối với thận. Có thể cần theo dõi sát những bệnh nhân bị rối loạn chức năng thận đã biết hoặc đáng ngờ khi kê đơn ARIKAYCE. (5.7)
- Phong bế thần kinh cơ:** Nhóm aminoglycoside có thể làm tăng tình trạng yếu cơ do ngăn chặn quá trình giải phóng ra acetylcholine tại các chỗ tiếp hợp thần kinh cơ. Theo dõi sát bệnh nhân bị các rối loạn về thần kinh cơ đã biết hoặc đáng ngờ, chẳng hạn như bệnh nhược cơ. Nếu phong bế thần kinh cơ xảy ra, có thể phục hồi bằng cách sử dụng muối canxi nhưng có thể cần hỗ trợ thở máy. (5.8)
- Độc tính đối với phôi thai-bào thai:** Nhóm aminoglycoside có thể có hại cho thai nhi khi sử dụng ở phụ nữ mang thai. Nhóm aminoglycoside, bao gồm ARIKAYCE, có thể liên quan đến bệnh di sản hai bên bẩm sinh hoàn toàn và không thể hồi phục trên bệnh nhi bị phơi nhiễm thuốc này trước khi sinh/trước. Hãy tư vấn cho phụ nữ mang thai về nguy cơ có thể xảy ra với thai nhi. (5.9, 8.1)

PHẢN ỨNG BẤT LỢI

Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất (tần suất xảy ra $\geq 10\%$ và cao hơn nhóm đối chứng) trên bệnh nhân bị bệnh phổi do MAC kháng trị là: khàn tiếng, ho, co thắt phế quản, ho ra máu, đau cơ xương, kích ứng đường thở trên, độc tính đối với thính giác, mệt mỏi/suy nhược, đột phát bệnh phổi nền, tiêu chảy, buồn nôn và nhức đầu. (6.1)

Để báo cáo PHẢN ỨNG BẤT LỢI ĐÁNG NGỜ, hãy liên lạc với Inmed Incorporated theo số 1-844-4-INSMED hoặc FDA theo số 1-800-FDA-1088 hoặc www.fda.gov/medwatch.

Xem mục 17 để biết THÔNG TIN TƯ VẤN DÀNH CHO BỆNH NHÂN và Hướng dẫn sử dụng thuốc.

Bản chính sửa: 10/2020

THÔNG TIN KÊ ĐƠN ĐẦY ĐỦ: NỘI DUNG*

CẢNH BÁO: NGUY CƠ TĂNG PHẢN ỨNG BẤT LỢI Ở ĐƯỜNG HÔ HẤP

1 CHỈ ĐỊNH VÀ SỬ DỤNG

2 LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

- 2.1 Hướng dẫn sử dụng quan trọng
- 2.2 Liều lượng khuyến nghị

3 DẠNG LIỀU VÀ NỒNG ĐỘ

4 CHỐNG CHỈ ĐỊNH

5 CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

- 5.1 Viêm phổi quá mẫn
- 5.2 Ho ra máu
- 5.3 Co thắt phế quản
- 5.4 Đột phát Đột bệnh phổi nền
- 5.5 Sốc phản vệ và phản ứng quá mẫn
- 5.6 Độc tính đối với thính giác
- 5.7 Độc tính đối với thận
- 5.8 Phong bế thần kinh cơ
- 5.9 Độc tính đối với phôi thai-bào thai

6 CÁC PHẢN ỨNG BẤT LỢI

- 6.1 Kinh nghiệm trong thử nghiệm lâm sàng
- 6.2 Kinh nghiệm sau khi lưu hành ra thị trường

7 TƯƠNG TÁC THUỐC

- 7.1 Các loại thuốc có khả năng gây độc đối với thần kinh, thận hoặc thính giác
- 7.2 Axit Ethacrynic, Furosemide, Urê, hoặc Mannitol

8 SỬ DỤNG TRONG QUẦN THỂ CỤ THỂ

- 8.1 Mang thai
- 8.2 Cho con bú
- 8.4 Sử dụng trong nhi khoa
- 8.5 Sử dụng trong lão khoa
- 8.6 Suy gan
- 8.7 Suy thận

10 QUÁ LIỀU

11 MÔ TẢ

12 DƯỢC LÝ LÂM SÀNG

- 12.1 Cơ chế tác dụng
- 12.2 Dược lực học
- 12.3 Dược động học
- 12.4 Vi sinh vật học

13 ĐỘC TÍNH PHI LÂM SÀNG

- 13.1 Gây ung thư, gây đột biến gen, giảm khả năng sinh sản
- 13.2 Độc tính và/hoặc dược lý học trên động vật

14 CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

16 CÁCH THỨC CUNG CẤP/BẢO QUẢN VÀ XỬ LÝ

- 16.1 Cách thức cung cấp
- 16.2 Bảo quản và xử lý

17 THÔNG TIN TƯ VẤN DÀNH CHO BỆNH NHÂN

* Các phần hoặc phần phụ bị bỏ qua trong thông tin kê đơn đầy đủ sẽ không được liệt kê.

CẢNH BÁO: NGUY CƠ GIA TĂNG CÁC PHẢN ỨNG BẤT LỢI Ở ĐƯỜNG HÔ HẤP

ARIKAYCE có liên quan đến tăng nguy cơ bị các phản ứng bất lợi ở đường hô hấp bao gồm, viêm phổi quá mẫn, ho ra máu, co thắt phế quản, đợt phát bệnh phổi nên dẫn đến nằm viện ở một số trường hợp [xem [Cảnh báo và thận trọng \(5.1, 5.2, 5.3, 5.4\)](#)].

1 CHỈ ĐỊNH VÀ SỬ DỤNG

QUẢN THẺ GIỚI HẠN: ARIKAYCE® được chỉ định cho người lớn bị giới hạn lựa chọn điều trị hoặc không có lựa chọn điều trị thay thế, để điều trị bệnh phổi do phức hợp *Mycobacterium avium* (MAC) như là một phần của phác đồ phối hợp thuốc diệt khuẩn trên những bệnh nhân không đạt kết quả cấy đờm âm tính sau ít nhất 6 tháng điều trị liên tục bằng phác đồ cơ bản đa thuốc. Vì hiện nay dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả trên lâm sàng đối với ARIKAYCE bị hạn chế, nên ARIKAYCE chỉ dùng riêng cho người lớn bị giới hạn lựa chọn điều trị hoặc không có lựa chọn điều trị thay thế. Thuốc này được chỉ định để dùng trong quần thể bệnh nhân cụ thể bị giới hạn.

Chỉ định này được phê chuẩn theo phương pháp phê duyệt gấp dựa trên việc đạt được kết quả chuyển đổi trong cấy đờm (được xác định là 3 lần nuôi cấy đờm âm tính liên tiếp hàng tháng) chậm nhất là vào Tháng thứ 6. Lợi ích lâm sàng chưa được thiết lập [xem [Nghiên cứu lâm sàng \(14\)](#)]. Việc tiếp tục phê duyệt chỉ định này có thể phụ thuộc vào việc xác minh và mô tả lợi ích lâm sàng trong các thử nghiệm mang tính khẳng định.

Giới hạn sử dụng:

ARIKAYCE chỉ được nghiên cứu trên những bệnh nhân bị bệnh phổi do MAC kháng trị, được xác định là những bệnh nhân không đạt kết quả cấy đờm âm tính sau ít nhất là 6 tháng liên tục điều trị theo phác đồ cơ bản đa thuốc. Việc sử dụng ARIKAYCE không được khuyến nghị cho bệnh nhân mắc bệnh phổi do MAC không kháng trị.

2 LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

2.1 Hướng dẫn sử dụng quan trọng

Chỉ sử dụng ARIKAYCE để hít qua đường miệng. Chỉ dùng khí dung bằng Hệ thống máy khí dung Lamira®. Tham khảo Hướng dẫn sử dụng để biết thông tin đầy đủ về việc sử dụng ARIKAYCE bằng Hệ thống máy khí dung Lamira.

Hướng dẫn bệnh nhân lần đầu tiên sử dụng thuốc giãn phế quản ('thuốc giảm triệu chứng') tuân thủ tờ hướng dẫn sử dụng thuốc giãn phế quản để biết thông tin sử dụng trước khi dùng ARIKAYCE.

Cần cân nhắc việc điều trị trước bằng thuốc chủ vận beta-2 chọn lọc có tác dụng ngăn cho những bệnh nhân bị tăng phản ứng đường thở đã biết, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, hen suyễn hoặc co thắt phế quản [xem [Cảnh báo và thận trọng \(5.3\)](#)].

2.2 Liều lượng khuyến nghị

Liều lượng khuyến nghị của ARIKAYCE trên người lớn là hít một lọ 590 mg/8.4 mL ARIKAYCE (590 mg amikacin) một lần mỗi ngày bằng Hệ thống máy khí dung Lamira [xem [Nghiên cứu lâm sàng \(14\)](#)].

Chỉ sử dụng ARIKAYCE bằng Hệ thống máy khí dung Lamira. Cần phải để ARIKAYCE ở nhiệt độ phòng trước khi sử dụng. Trước khi mở, lắc kỹ lọ ARIKAYCE trong ít nhất 10 đến 15 giây cho đến khi thuốc đồng nhất và được trộn đều. Mở lọ ARIKAYCE bằng cách lật nắp nhựa của lọ lên trên sau đó kéo xuống để nơi lỏng vòng kim loại. Cần tháo cẩn thận vòng kim loại và nút cao su. Sau đó, đổ thuốc trong lọ ARIKAYCE vào bình đựng thuốc của máy khí dung cầm tay.

Nếu bỏ lỡ một liều ARIKAYCE hàng ngày, hãy dùng liều tiếp theo vào ngày hôm sau. **KHÔNG** dùng liều gấp đôi để bù vào liều đã bị bỏ lỡ.

3 DẠNG LIỀU VÀ NỒNG ĐỘ

ARIKAYCE được cung cấp dưới dạng hỗn dịch liposome vô trùng màu trắng đục, chứa nước để hít qua đường miệng trong lọ thủy tinh liều đơn vị có chứa amikacin 590 mg/8,4 mL (tương đương với amikacin sulfat 623 mg/8,4 mL).

4 CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng ARIKAYCE trên những bệnh nhân bị bệnh quá mẫn cảm với bất kỳ loại aminoglycoside nào đã biết.

5 CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

5.1 Viêm phổi quá mẫn

Viêm phổi quá mẫn khi sử dụng ARIKAYCE đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng. Viêm phổi quá mẫn (được báo cáo là viêm phế nang dị ứng, viêm phổi, bệnh phổi kẽ, phản ứng dị ứng với ARIKAYCE) được báo cáo với tần suất cao hơn trên bệnh nhân được điều trị bằng ARIKAYCE kết hợp với phác đồ cơ bản (3,1%) so với bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ cơ bản đơn thuần (0%). Hầu hết bệnh nhân bị viêm phổi quá mẫn đã ngừng điều trị bằng ARIKAYCE và được điều trị bằng corticosteroid [xem [Phản ứng bất lợi \(6.1\)](#)]. Nếu viêm phổi quá mẫn xảy ra, hãy ngừng ARIKAYCE và xử lý bệnh nhân một cách phù hợp về mặt y tế.

5.2 Ho ra máu

Ho ra máu khi sử dụng ARIKAYCE đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng. Ho ra máu được báo cáo với tần suất cao hơn trên những bệnh nhân được điều trị bằng ARIKAYCE kết hợp với phác đồ cơ bản (18,4%) so với bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ cơ bản đơn thuần (13,4%) [xem [Phản ứng bất lợi \(6.1\)](#)]. Nếu có ho ra máu, hãy xử lý bệnh nhân một cách phù hợp về mặt y tế.

5.3 Co thắt phế quản

Co thắt phế quản khi sử dụng ARIKAYCE đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng. Co thắt phế quản (được báo cáo là hen suyễn, tăng phản ứng ở phế quản, co thắt phế quản, khó thở, khó thở khi gắng sức, thở ra kéo dài, thất nhịp cổ họng, thở khô khè) được báo cáo với tần suất cao hơn trên những bệnh nhân được điều trị bằng ARIKAYCE kết hợp với phác đồ cơ bản (28,7%) so với những bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ cơ bản đơn thuần (10,7%) [xem [Phản ứng bất lợi \(6.1\)](#)]. Nếu co thắt phế quản xảy ra trong quá trình sử dụng ARIKAYCE, hãy điều trị bệnh nhân một cách phù hợp về mặt y tế.

5.4 Đột phát Đột bệnh phổi nền

Đột phát bệnh phổi nền khi sử dụng ARIKAYCE đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng. Đột phát bệnh phổi nền (được báo cáo là bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, đột phát bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nhiễm trùng, đột phát bệnh giãn phế quản nhiễm trùng) đã được báo cáo với tần suất cao hơn trên những bệnh nhân được điều trị bằng ARIKAYCE kết hợp phác đồ cơ bản (15,2%) so với những bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ cơ bản đơn thuần (9,8%) [xem [Phản ứng bất lợi \(6.1\)](#)]. Nếu đột phát bệnh phổi nền xảy ra trong quá trình sử dụng ARIKAYCE, hãy điều trị bệnh nhân một cách phù hợp về mặt y tế.

5.5 Sốc phản vệ và phản ứng quá mẫn

Các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng và có khả năng đe dọa tính mạng, bao gồm sốc phản vệ, đã được báo cáo trên những bệnh nhân dùng ARIKAYCE. Các dấu hiệu và triệu chứng bao gồm khởi phát cấp tính các phản ứng quá mẫn ở da và mô niêm mạc (nổi mề đay, ngứa, đỏ bừng, sưng môi/lưỡi/lưỡi gà), khó thở (thở dốc, thở khô khè, thở rít, ho), các triệu chứng tiêu hóa (buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau quặn ở bụng), các dấu hiệu tim mạch và triệu chứng của sốc phản vệ (nhịp tim nhanh, huyết áp thấp, ngất, không tự chủ, chóng mặt). Trước khi bắt đầu điều trị bằng ARIKAYCE, hãy đánh giá các phản ứng quá mẫn trước đó đối với nhóm aminoglycoside. Nếu xảy ra sốc phản vệ hoặc phản ứng quá mẫn, hãy ngừng ARIKAYCE và tiến hành các biện pháp hỗ trợ thích hợp.

5.6 Độc tính đối với thính giác

Độc tính đối với thính giác khi sử dụng ARIKAYCE đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng. Độc tính đối với thính giác (bao gồm điếc, chóng mặt, tiền ngất xỉu, ù tai và hoa mắt) đã được báo cáo với tần suất cao hơn trên bệnh nhân được điều trị bằng ARIKAYCE kết hợp phác đồ cơ bản (17%) so với bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ cơ bản đơn thuần (9,8%). Thể hiện chủ yếu là ù tai (8,1% ở nhánh dùng phác đồ cơ bản kết hợp ARIKAYCE so với 0,9% ở nhánh dùng phác đồ cơ bản đơn thuần) và chóng mặt (6,3% ở nhánh dùng phác đồ cơ bản kết hợp ARIKAYCE so với 2,7% ở nhánh dùng phác đồ cơ bản đơn thuần) [xem [Phản ứng bất lợi \(6.1\)](#)].

Theo dõi sát bệnh nhân bị rối loạn chức năng thính giác hoặc tiền đình đã biết hoặc đáng ngờ trong khi điều trị bằng ARIKAYCE. Nếu độc tính đối với thính giác xảy ra, hãy xử lý bệnh nhân một cách thích hợp về mặt y tế, bao gồm có thể ngừng ARIKAYCE.

5.7 Độc tính đối với thận

Độc tính đối với thận đã được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng về ARIKAYCE trên bệnh nhân bị bệnh phổi do MAC nhưng ở mức tần suất không cao hơn phác đồ cơ bản đơn thuần [xem [Phản ứng bất lợi \(6.1\)](#)]. Độc tính đối với thận có liên quan đến nhóm aminoglycoside. Có thể cần theo dõi sát những bệnh nhân bị rối loạn chức năng thận đã biết hoặc đáng ngờ khi kê đơn ARIKAYCE.

5.8 Phong bế thần kinh cơ

Bệnh nhân bị rối loạn thần kinh cơ không được thu tuyển vào các thử nghiệm lâm sàng ARIKAYCE. Nhóm aminoglycoside có thể làm tăng tình trạng yếu cơ do ngăn chặn quá trình giải phóng ra acetylcholine tại các chỗ tiếp hợp thần kinh cơ. Theo dõi sát bệnh nhân bị rối loạn thần kinh cơ đã biết hoặc đáng ngờ, chẳng hạn như bệnh nhược cơ. Nếu phong bế thần kinh cơ xảy ra, có thể phục hồi bằng cách sử dụng muối canxi nhưng cũng có thể cần hỗ trợ thở máy.

5.9 Độc tính đối với phôi thai-bào thai

Nhóm aminoglycoside có thể gây hại cho thai nhi khi sử dụng ở phụ nữ mang thai. Nhóm aminoglycoside, bao gồm ARIKAYCE, có thể liên quan đến bệnh điếc hai bên bẩm sinh hoàn toàn và không thể hồi phục trên bệnh nhi bị phơi nhiễm thuốc này *trước khi sinh* trước. Bệnh nhân sử dụng ARIKAYCE khi đang mang thai, hoặc có thai trong khi dùng ARIKAYCE cần phải được thông báo về nguy hiểm tiềm ẩn cho thai nhi [xem [Sử dụng trong quần thể cụ thể \(8.1\)](#)].

6 CÁC PHẢN ỨNG BẤT LỢI

Các phản ứng bất lợi có ý nghĩa lâm sàng dưới đây được mô tả chi tiết hơn trong các phần ghi nhãn khác:

- Viêm phổi quá mẫn [xem [Cảnh báo trong khung](#) và [Cảnh báo và thận trọng \(5.1\)](#)]
- Ho ra máu [xem [Cảnh báo trong khung](#) và [Cảnh báo và thận trọng \(5.2\)](#)]
- Co thắt phế quản [xem [Cảnh báo trong khung](#) và [Cảnh báo và thận trọng \(5.3\)](#)]
- Đột phát bệnh phổi nền [xem [Cảnh báo trong khung](#) và [Cảnh báo và thận trọng \(5.4\)](#)]
- Sốc phản vệ và các phản ứng quá mẫn [xem [Cảnh báo và thận trọng \(5.5\)](#)]
- Độc tính đối với thính giác [xem [Cảnh báo và thận trọng \(5.6\)](#)]
- Độc tính đối với thận [xem [Cảnh báo và thận trọng \(5.7\)](#)]
- Phong bế thần kinh cơ [xem [Cảnh báo và thận trọng \(5.8\)](#)]

6.1 Kinh nghiệm trong thử nghiệm lâm sàng

Vì các thử nghiệm lâm sàng được thực hiện trong nhiều điều kiện rất khác nhau nên tỷ lệ phản ứng bất lợi được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng về một loại thuốc này không thể được so sánh trực tiếp với tỷ lệ phản ứng bất lợi trong các thử nghiệm lâm sàng về một loại thuốc khác và có thể không phản ánh các tỷ lệ được quan sát thấy trên thực tế.

Tổng quan thử nghiệm lâm sàng để đánh giá độ an toàn

Trong chương trình lâm sàng NTM kháng trị, có 404 bệnh nhân đã tham gia vào ba thử nghiệm lâm sàng được điều trị bằng ARIKAYCE với mức liều 590 mg/ngày (thời gian phơi nhiễm trung bình với ARIKAYCE là 236,5 ngày).

Thử nghiệm 1 (NCT#02344004) là một thử nghiệm Giai đoạn 3, nhãn mở, chọn ngẫu nhiên (2:1), đa trung tâm trên bệnh nhân bị bệnh phổi do phức hợp *Mycobacterium avium* (MAC) kháng trị. Các bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào nhóm dùng ARIKAYCE kết hợp phác đồ cơ bản (n = 223) hoặc nhóm phác đồ cơ bản đơn thuần (n = 112) trong 8 tháng.

Thử nghiệm 2 (NCT#02628600) là phân mở rộng một nhánh của Thử nghiệm 1 dành cho những bệnh nhân bị bệnh phổi do MAC kháng trị không đạt kết quả cấy đờm âm tính sau 6 tháng điều trị hoặc bị tái phát chậm nhất là vào Tháng thứ 6 từ một trong hai nhánh nghiên cứu của Thử nghiệm 1. Tổng cộng 163 bệnh nhân (n = 90 của nhánh dùng phác đồ cơ bản đơn thuần trong Thử nghiệm 1 trước đó và n = 73 của nhánh dùng phác đồ cơ bản kết hợp ARIKAYCE trong Thử nghiệm 1 trước đó) đã tham gia thử nghiệm.

Thử nghiệm 3 (NCT#01315236) là một nghiên cứu Giai đoạn 2 mù đôi, chọn ngẫu nhiên, đối chứng giả được trên những bệnh nhân bị bệnh phổi do mycobacteria không phải lao (NTM) kháng trị do MAC và *Mycobacterium abscessus* gây ra. Các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào nhóm dùng phác đồ cơ bản kết hợp ARIKAYCE (N = 44) hoặc vào nhóm dùng giả được liposome rỗng pha loãng dạng hít kết hợp phác đồ cơ bản (N = 45) trong 84 ngày.

Trong tất cả các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân có và không có nhiễm trùng phổi do NTM kháng trị, 818 bệnh nhân phơi nhiễm với ARIKAYCE đa liều.

Phản ứng bất lợi dẫn đến ngừng điều trị

Trong ba nghiên cứu NTM, tỷ lệ ngừng ARIKAYCE sớm cao hơn. Trong Thử nghiệm 1, có 34,5% bệnh nhân ngừng ARIKAYCE sớm; hầu hết là do các phản ứng bất lợi (18,8%) và do đối tượng rút lui (9,9%). Ở nhánh so sánh, có 10,7% đối tượng ngừng phác đồ cơ bản, với 0,9% do các phản ứng bất lợi và 5,4% do đối tượng rút lui. Trong Thử nghiệm 2 (phần mở rộng một nhánh của Thử nghiệm 1), có 37,8% bệnh nhân bắt đầu bằng ARIKAYCE đã ngừng thuốc sớm với 24,4% ngừng do phản ứng bất lợi. Trong Thử nghiệm 3, tất cả 9 (20,5%) trường hợp ngừng thuốc sớm xảy ra ở nhóm bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ cơ bản kết hợp ARIKAYCE và không có trường hợp nào ngừng sớm ở nhánh giả được kết hợp phác đồ cơ bản.

Phản ứng bất lợi nghiêm trọng trong Thử nghiệm 1 và 3

Trong Thử nghiệm 1, 19,7% bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ cơ bản kết hợp ARIKAYCE báo cáo có SAR so với 16,1% bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ cơ bản đơn thuần. Ngoài ra, trong Thử nghiệm 1 [chọn ngẫu nhiên 2 trên 1, phác đồ cơ bản kết hợp ARIKAYCE so với phác đồ cơ bản đơn thuần], có 80 lần nhập viện ở 41 bệnh nhân (18,4%) được điều trị bằng phác đồ cơ bản kết hợp ARIKAYCE so với 29 lần nhập viện ở 15 bệnh nhân (13,4%) được điều trị bằng phác đồ cơ bản đơn thuần. SAR và lý do nhập viện phổ biến nhất ở nhánh dùng phác đồ cơ bản kết hợp ARIKAYCE liên quan đến đột phát bệnh phổi nền và nhiễm trùng đường hô hấp dưới, chẳng hạn như viêm phổi.

Trong Thử nghiệm 3, 18,2% bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ cơ bản kết hợp ARIKAYCE báo cáo SAR so với 8,9% bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ cơ bản kết hợp giả được dạng hít.

Phản ứng bất lợi phổ biến

Tỷ lệ bị các phản ứng bất lợi trong Thử nghiệm 1 được thể hiện trong Bảng 1. Chỉ thể hiện những phản ứng bất lợi có tỷ lệ ít nhất là 5% ở nhóm dùng phác đồ cơ bản kết hợp ARIKAYCE và tỷ lệ đó cao hơn nhóm dùng phác đồ cơ bản đơn thuần.

Bảng 1: Phản ứng bất lợi ở ≥ 5% số bệnh nhân bị MAC được điều trị bằng ARIKAYCE và thường xuyên xảy ra hơn phác đồ cơ bản đơn thuần trong Thử nghiệm 1		
Phản ứng bất lợi	Phác đồ cơ bản kết hợp ARIKAYCE	Phác đồ cơ bản đơn thuần
	(N=223) n (%)	(N=112) n (%)
Khản tiếng ^a	106 (48)	2 (2)
Ho ^b	88 (40)	19 (17)
Cơ thắt phế quản ^c	64 (29)	12 (11)
Ho ra máu	41 (18)	15 (13)
Đau cơ xương ^d	40 (18)	10 (9)
Kích thích đường hô hấp trên ^e	39 (18)	2 (2)
Độc tính đối với thính giác ^f	38 (17)	11 (10)
Mệt mỏi và suy nhược	36 (16)	11 (10)
Đột phát bệnh phổi nền ^g	34 (15)	11 (10)
Tiêu chảy	28 (13)	5 (5)
Buồn nôn	26 (12)	4 (4)
Đau đầu	22 (10)	5 (5)
Viêm phổi ^h	20 (9)	10 (9)
Sốt	17 (8)	5 (5)
Giảm cân	16 (7)	1 (1)
Nôn ⁱ	15 (7)	4 (4)
Phát ban ^j	14 (6)	1 (1)
Thay đổi về đờm ^k	13 (6)	1 (1)
Cảm giác khó chịu ở ngực	12 (5)	3 (3)

^aBao gồm chứng mất tiếng và khản tiếng

^bBao gồm ho, ho có đờm và hội chứng ho ở đường hô hấp trên

^cBao gồm hen suyễn, tăng phản ứng ở phế quản, cơ thắt phế quản, khó thở, khó thở khi gắng sức, thở ra kéo dài, thắt ngực ở họng và thở khò khè

^dBao gồm đau lưng, đau khớp, đau cơ, đau/nhức cơ thể, cơ thắt cơ và đau cơ xương

^aBao gồm đau miệng-họng, cảm giác khó chịu vùng miệng-họng, kích thích họng, đỏ họng, viêm đường hô hấp trên, phù nề họng, viêm dây thanh âm, đau thanh quản, đỏ thanh quản, viêm thanh quản

^fBao gồm điếc, điếc do thần kinh cảm giác, điếc một bên, chóng mặt, giảm thính lực, tiền ngất xỉu, ù tai, hoa mắt, rối loạn thăng bằng

^gBao gồm bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD), đợt phát bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính nhiễm trùng, đợt phát bệnh giãn phế quản nhiễm trùng

^hBao gồm viêm phổi không điển hình, viêm màng phổi, tràn dịch màng phổi nhiễm trùng, nhiễm trùng đường hô hấp dưới, nhiễm trùng phổi, nhiễm trùng phổi do trực khuẩn mủ xanh, viêm phổi, viêm phổi do hít phải, viêm phổi do trực khuẩn mủ xanh, nhiễm trùng do trực khuẩn mủ xanh và nhiễm trùng đường hô hấp

ⁱBao gồm nôn mửa và nôn mửa sau khi ho

^jBao gồm phát ban, ban dạng dát sần, phát ban do thuốc và mày đay

^kBao gồm gia tăng đờm, đờm có mủ và đờm đổi màu

Các phản ứng bất lợi chọn lọc của thuốc đã chọn xảy ra ở <5% bệnh nhân và có tần suất cao hơn trên những bệnh nhân được điều trị bằng ARIKAYCE trong Thử nghiệm 1 được thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 2: Phản ứng bất lợi có chọn lọc ở < 5% số bệnh nhân bị MAC được điều trị bằng ARIKAYCE và thường xuyên xảy ra hơn so với phác đồ cơ bản đơn thuần trong Thử nghiệm 1		
Phản ứng bất lợi	Phác đồ cơ bản kết hợp ARIKAYCE N=223 n (%)	Phác đồ cơ bản đơn thuần N=112 n (%)
Lo lắng ^a	10 (5)	0 (0)
Nhiễm nấm ở miệng ^b	9 (4)	2 (2)
Viêm phế quản	8 (4)	3 (3)
Loạn vị giác	7 (3)	0 (0)
Viêm phổi quá mẫn ^c	7 (3)	0 (0)
Khô miệng	6 (3)	0 (0)
Chảy máu cam	6 (3)	1 (1)
Suy hô hấp ^d	6 (3)	2 (2)
Tràn khí màng phổi ^e	5 (2)	1 (1)
Giảm khả năng chịu đựng khi tập luyện	3 (1)	0 (0)
Rối loạn thăng bằng	3 (1)	0 (0)
Rối loạn thần kinh cơ ^f	2 (1)	0 (0)

^aBao gồm lo âu và rối loạn lo âu

^bBao gồm nhiễm nấm Candida miệng và nhiễm nấm miệng

^cBao gồm viêm phế nang dị ứng, bệnh phổi kẽ và viêm phổi

^dBao gồm suy hô hấp cấp tính và suy hô hấp

^eBao gồm tràn khí màng phổi, tràn khí màng phổi tự phát và tràn khí trung thất

^fBao gồm nhược cơ và bệnh thần kinh ngoại biên

Tham khảo Bảng 1 và Bảng 2 để biết tỷ lệ mắc bệnh viêm phổi quá mẫn, co thắt phế quản, ho, khàn tiếng, đợt phát bệnh nền, ho ra máu, độc tính đối với thính giác, kích thích đường hô hấp trên và rối loạn thần kinh cơ [xem [Cảnh báo và thận trọng \(5.1, 5.2, 5.3, 5.4,5.6,5.7\)](#)].

6.2 Kinh nghiệm sau khi lưu hành ra thị trường

Các phản ứng bất lợi sau đây được xác định từ quá trình giám sát sau khi lưu hành ra thị trường. Vì những phản ứng bất lợi này do một quần thể có kích cỡ không xác định tự nguyện báo cáo nên không thể ước tính chính xác tần suất và không thể thiết lập được mối quan hệ với phơi nhiễm thuốc.

Các rối loạn hệ thống miễn dịch: quá mẫn, sốc phản vệ [xem [Cảnh báo và thận trọng \(5.5\)](#)]

7 TƯƠNG TÁC THUỐC

7.1 Các loại thuốc có khả năng gây độc đối với thần kinh, thận hoặc thính giác

Tránh sử dụng đồng thời ARIKAYCE với các thuốc có liên quan đến độc trên thần kinh, thận và thính giác.

7.2 Axit Ethacrynic, Furosemide, Urê, hoặc Mannitol

Một số loại thuốc lợi tiểu có thể tăng cường độc tính của aminoglycoside bằng cách thay đổi nồng độ aminoglycoside trong huyết thanh và trong mô. Tránh sử dụng đồng thời ARIKAYCE với axit ethacrynic, furosemide, urê hoặc mannitol đường tĩnh mạch.

8 SỬ DỤNG TRONG QUẦN THỂ CỤ THỂ

8.1 Mang thai

Tóm tắt nguy cơ

Không có dữ liệu về việc sử dụng ARIKAYCE trên phụ nữ mang thai để đánh giá bất kỳ nguy cơ bị dị tật bẩm sinh chính, sẩy thai hoặc kết quả bất lợi cho mẹ hoặc thai nhi nào liên quan đến thuốc. Mặc dù sự hấp thu toàn thân của amikacin sau khi hít qua đường miệng dự kiến là thấp [xem [Dược lý học lâm sàng \(12.3\)](#)], nhưng mức phơi nhiễm toàn thân của các loại thuốc diệt khuẩn nhóm aminoglycoside, bao gồm cả ARIKAYCE, có thể liên quan đến bệnh điếc hai bên bẩm sinh hoàn toàn và không thể hồi phục khi sử dụng cho phụ nữ mang thai [xem [Cảnh báo và thận trọng \(5.9\)](#)]. Hãy tư vấn cho phụ nữ mang thai về nguy cơ có thể xảy ra với thai nhi.

Các nghiên cứu về độc tính đối với hệ sinh sản của động vật chưa được thực hiện với amikacin dạng hít. Sử dụng amikacin dưới da cho chuột cống (lên đến 100 mg/kg/ngày) và chuột nhắt (lên đến 400 mg/kg/ngày) đang mang thai trong quá trình hình thành cơ quan không liên quan đến các dị tật ở thai nhi. Độc tính đối với thính giác không được đánh giá đầy đủ ở đời con cái trong các nghiên cứu trên động vật.

Không rõ nguy cơ cơ bản ước tính về các dị tật bẩm sinh chính và sẩy thai đối với các quần thể được chỉ định. Tất cả các trường hợp mang thai đều có nguy cơ nền bị dị tật bẩm sinh, thai chết lưu hoặc các kết quả bất lợi khác. Trong quần thể ở Hoa Kỳ nói chung, nguy cơ nền ước tính về các dị tật bẩm sinh chính và sẩy thai trong thai kỳ được công nhận về mặt lâm sàng lần lượt là 2-4% và 15-20%.

Dữ liệu

Dữ liệu trên động vật

Không có nghiên cứu độc tính đối với hệ sinh sản của động vật nào được thực hiện với ARIKAYCE hoặc amikacin không chứa liposom sử dụng qua đường hít.

Amikacin được tiêm dưới da cho chuột cống mang thai (Ngày mang thai 8-14) và chuột nhắt mang thai (Ngày có thai 7-13) với các mức liều 25, 100 hoặc 400 mg/kg để đánh giá độc tính đối với quá trình phát triển. Các liều này không gây dị tật ở nội tạng hoặc ở xương của bào thai ở chuột. Liều cao gây độc rất lớn cho chuột cống mẹ (quan sát thấy độc tính đối với thận và trường hợp tử vong), không cho phép đánh giá ở đời con cái ở mức liều này. Không quan sát thấy dị tật thai nhi ở mức liều thấp hoặc trung bình ở chuột cống. Quá trình phát triển sau khi ra đời của chuột cống và chuột nhắt phơi nhiễm với những liều amikacin này *trước khi sinhtruo* không khác biệt đáng kể so với nhóm đối chứng.

Độc tính đối với thính giác không được đánh giá đầy đủ ở đời con cái trong các nghiên cứu về độc tính đối với quá trình phát triển ở động vật.

8.2 Cho con bú

Tóm tắt nguy cơ

Không có thông tin nào liên quan đến sự hiện diện của ARIKAYCE trong sữa mẹ, ảnh hưởng đối với trẻ sơ sinh bú sữa mẹ, hoặc ảnh hưởng đến quá trình sản sinh ra sữa sau khi sử dụng ARIKAYCE qua đường hít. Mặc dù dữ liệu hạn chế đã công bố về các đường dùng khác của amikacin cho thấy amikacin có tồn tại trong sữa mẹ, sự hấp thu ARIKAYCE toàn thân sau khi dùng theo đường hít dự kiến là thấp [xem [Dược lý học lâm sàng \(12.3\)](#)]. Các lợi ích về phát triển và sức khỏe của việc nuôi con bằng sữa mẹ cần được cân nhắc cùng với nhu cầu lâm sàng của người mẹ đối với ARIKAYCE và bất kỳ ảnh hưởng bất lợi tiềm ẩn nào đối với trẻ được bú sữa mẹ do dùng ARIKAYCE hoặc do tình trạng bệnh nền của người mẹ.

8.4 Sử dụng trong nhi khoa

Độ an toàn và hiệu quả của ARIKAYCE trên những bệnh nhi dưới 18 tuổi chưa được thiết lập.

8.5 Sử dụng trong lão khoa

Trong các thử nghiệm lâm sàng về NTM, trong tổng số bệnh nhân được điều trị bằng ARIKAYCE, có 208 bệnh nhân (51,5%) $\geq$ 65 tuổi và 59 bệnh nhân (14,6%) $\geq$ 75 tuổi. Không quan sát thấy có khác biệt chung về độ an toàn và hiệu quả giữa các đối tượng cao tuổi và các đối tượng trẻ tuổi. Vì bệnh nhân cao tuổi có nhiều khả năng bị suy giảm chức năng thận hơn nên việc theo dõi chức năng thận có thể hữu ích [xem [Cảnh báo và thận trọng \(5.7\)](#)].

8.6 Suy gan

ARIKAYCE chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan. Không cần điều chỉnh liều dựa trên tình trạng suy gan vì amikacin không được chuyển hóa qua gan [xem [Dược lý học lâm sàng \(12.3\)](#)].

8.7 Suy thận

ARIKAYCE chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân suy thận. Dựa trên phơi nhiễm toàn thân với amikacin thấp sau khi dùng ARIKAYCE nên quá trình tích lũy amikacin liên quan về mặt lâm sàng khó có thể xảy ra trên bệnh nhân suy thận. Tuy nhiên, cần phải theo dõi chức năng thận trên những bệnh nhân bị suy thận đã biết hoặc đáng ngờ, kể cả những bệnh nhân cao tuổi có khả năng suy giảm chức năng thận liên quan đến độ tuổi. [xem [Cảnh báo và thận trọng \(5.7\)](#), [Sử dụng trong quần thể cụ thể \(8.5\)](#)].

10 QUÁ LIỀU

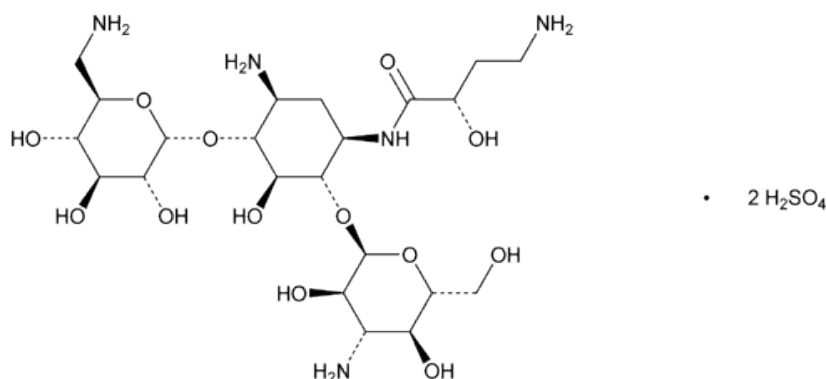
Các phản ứng bất lợi liên quan cụ thể đến quá liều ARIKAYCE chưa được xác định. Độ tính cấp tính cần phải được điều trị bằng cách ngừng ARIKAYCE ngay lập tức và cần phải làm các xét nghiệm cơ bản về chức năng thận.

Thăm tách máu có thể giúp loại bỏ amikacin ra khỏi cơ thể.

Trong tất cả các trường hợp nghi ngờ quá liều, các bác sĩ cần phải liên hệ với Trung tâm phòng chống độc khu vực để biết thông tin về cách điều trị hiệu quả. Trong trường hợp dùng quá liều, cần xem xét khả năng tương tác thuốc với sự thay đổi về cách phân bố thuốc.

11 MÔ TẢ

Thành phần hoạt chất trong ARIKAYCE (hỗn dịch amikacin liposome dạng hít) là amikacin sulfate USP, một loại thuốc diệt khuẩn nhóm aminoglycoside. Tên hóa học của thuốc là muối D-Streptamine, O-3-amino-3-deoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)-O-[6-amino-6-deoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)]-N¹-(4-amino-2-hydroxy-1-oxobutyl)-2-deoxy-, (S)-, sulfate (1:2) với công thức hóa học là C₂₂H₄₃N₅O₁₃•2H₂SO₄ và trọng lượng phân tử là 781,76. Công thức cấu trúc của thuốc là:



ARIKAYCE là dạng hỗn dịch màu trắng đục bao gồm amikacin sulfat được bọc trong liposome và được chứa trong lọ thủy tinh trong suốt 10 mL theo liều đơn vị có chứa amikacin 590 mg/8,4 mL (tương đương với amikacin sulfat 623 mg/8,4 mL) dưới dạng hỗn dịch liposome vô trùng chứa nước để hít theo đường miệng. ARIKAYCE bao gồm amikacin sulfat được bao bọc trong liposome ở mức nồng độ mục tiêu là 70 mg amikacin/mL với pH trong khoảng từ 6,1 đến 7,1 và tỷ lệ trọng lượng lipid trên amikacin trong khoảng từ 0,60 đến 0,79. Các thành phần không hoạt tính là cholesterol, dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC), natri clorua, natri hydroxit (để điều chỉnh pH) và nước tiêm.

Chỉ dùng ARIKAYCE bằng Hệ thống máy khí dung Lamira [xem [Liều lượng và cách dùng \(2.1\)](#)]. Giống như tất cả các phương pháp điều trị bằng khí dung khác, lượng thuốc phân phối đến phổi sẽ phụ thuộc vào các yếu tố của bệnh nhân. Trong thử nghiệm *in vitro* chuẩn hóa trên mỗi kiểu thở ở người trưởng thành theo USP<1601> (thể tích khí lưu thông là 500 mL, 15 nhịp thở mỗi phút và tỷ lệ hít vào: thở ra là 1:1), liều trung bình được phân phối từ ống ngậm là khoảng 312 mg amikacin sulfat (53% lượng thuốc yêu cầu trên nhãn). Đường kính khí động học bình theo khối lượng (MMAD) của các giọt khí dung là khoảng 4,7 μm (4,1 – 5,3 μm) theo xác định bằng phương pháp Yếu tố tác động thể hệ tiếp theo (Next Generation Impactor, NGI). Tỷ lệ phần trăm amikacin trong liposome được giải phóng bởi quá trình tạo khí dung, do đó ARIKAYCE dạng khí dung sẽ cung cấp dạng kết hợp giữa amikacin tự do và amikacin liposom.

12 DƯỢC LÝ LÂM SÀNG

12.1 Cơ chế tác dụng

ARIKAYCE là một loại thuốc diệt khuẩn [xem *Vi sinh vật học (12.4)*].

12.2 Dược lực học

Chưa rõ mối quan hệ giữa phơi nhiễm-đáp ứng của ARIKAYCE và quá trình đáp ứng dược lực học theo thời gian.

12.3 Dược động học

Nồng độ trong đờm

Sau khi bệnh nhân bị phức hợp *Mycobacterium avium* (MAC) hít ARIKAYCE 590 mg một lần mỗi ngày, nồng độ trong đờm ở thời điểm từ 1 đến 4 giờ sau khi hít lần lượt là 1720, 884 và 1300 mcg/g vào 1, 3 và 6 tháng. Đã quan sát thấy sự thay đổi lớn về nồng độ amikacin (CV% > 100%). Ở thời điểm 48 đến 72 giờ sau khi hít, nồng độ amikacin trong đờm giảm xuống còn khoảng 5% nồng độ vào thời điểm từ 1 đến 4 giờ sau khi hít.

Nồng độ trong huyết thanh

3 tháng sau khi bệnh nhân MAC hít 590 mg ARIKAYCE một lần mỗi ngày, giá trị trung bình của AUC₀₋₂₄ trong huyết thanh là 23,5 mcg*giờ/mL (trong khoảng từ 8,0 đến 46,5 mcg*giờ/mL; n=12) và giá trị trung bình của C_{max} trong huyết thanh là 2,8 mcg/mL (trong khoảng từ 1,0 đến 4,4 µg/mL; n=12). Giá trị tối đa của C_{max} và AUC₀₋₂₄ nằm dưới giá trị trung bình của C_{max} vào khoảng 76 mcg/mL và AUC₀₋₂₄ là 154 mcg*giờ/mL đã được quan sát thấy khi sử dụng amikacin sulfate tiêm theo đường tĩnh mạch ở liều lượng được phê duyệt là 15 mg/kg một lần mỗi ngày trên người lớn khỏe mạnh.

Hấp thu

Sinh khả dụng của ARIKAYCE dự kiến sẽ thay đổi chủ yếu là do sự khác biệt của từng cá nhân về hiệu quả của máy khí dung và bệnh lý ở đường hô hấp.

Phân bố

Mức gắn kết với protein của amikacin trong huyết thanh là ≤ 10%.

Thải trừ

Sau khi bệnh nhân bị MAC hít ARIKAYCE, thời gian bán thải biểu kiến trong huyết thanh của amikacin nằm trong khoảng từ 5,9 đến 19,5 giờ.

Chuyển hóa

Amikacin không trải qua quá trình chuyển hóa đáng kể.

Bài tiết

Amikacin được hấp thu toàn thân sau khi dùng ARIKAYCE sẽ được thải trừ chủ yếu qua lọc cầu thận. Trung bình có 7,42% (trong khoảng từ 0,72 đến 22,60%; n = 14) trong tổng liều ARIKAYCE được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng thuốc không thay đổi so với 94% sau khi dùng amikacin sulfat tiêm theo đường tĩnh mạch. Amikacin không được hấp thu, sau khi hít ARIKAYCE, có thể bị thải trừ chủ yếu bởi sự luân chuyển tế bào và khạc đờm.

Nghiên cứu tương tác thuốc

Không có nghiên cứu lâm sàng nào về tương tác thuốc được thực hiện với ARIKAYCE [xem *Tương tác thuốc (7)*].

12.4 Vi sinh vật học

Cơ chế tác dụng

Amikacin là một loại aminoglycoside đa cation, bán tổng hợp, diệt khuẩn. Amikacin xâm nhập vào tế bào vi khuẩn bằng cách gắn kết với các thành phần tích điện tích âm của thành tế bào vi khuẩn, phá vỡ cấu trúc tổng thể của thành tế bào. Cơ chế tác dụng chính là phá vỡ và ức chế quá trình tổng hợp protein ở vi khuẩn đích bằng cách gắn kết với tiểu đơn vị 30S của ribosome.

Kháng thuốc

Cơ chế kháng amikacin ở vi khuẩn mycobacteria có liên quan đến đột biến gen *rrs* của rRNA 16S. Trong các thử nghiệm lâm sàng, đã quan sát thấy các chủng phân lập MAC phát triển MIC của amikacin > 64 mcg/mL sau lần khám cơ bản với một tỷ lệ đối tượng được điều trị bằng ARIKAYCE cao hơn [xem [Nghiên cứu lâm sàng \(14\)](#)].

Tương tác với các thuốc kháng vi sinh khác

Không có dấu hiệu đối kháng *in vitro* giữa amikacin và các thuốc kháng vi sinh khác kháng MAC dựa trên các xét nghiệm về nồng độ ức chế phân đoạn (fractional inhibitory concentration, FIC) và thời gian sống thêm của đại thực bào. Trong những trường hợp chọn lọc, đã quan sát thấy mức độ đồng vận nào đó giữa amikacin và các loại thuốc khác, ví dụ như đã ghi nhận về đồng vận giữa nhóm aminoglycoside, bao gồm cả amikacin, với nhóm beta-lactam.

13 ĐỘC TÍNH PHI LÂM SÀNG

13.1 Gây ung thư, gây đột biến gen, giảm khả năng sinh sản

Trong một nghiên cứu trong 2 năm về khả năng gây ung thư qua đường hít, chuột cống được phơi nhiễm với ARIKAYCE trong 15-25, 50-70 hoặc 155-170 phút mỗi ngày trong 96-104 tuần. Họ cung cấp các liều hít ở mức xấp xỉ là 5, 15 và 45 mg/kg/ngày. Ung thư biểu mô tế bào vảy đã được quan sát thấy ở phổi của 2 trong số 120 con chuột cống dùng thử nghiệm với liều cao nhất. Mức AUC tối đa của amikacin trong huyết thanh trên chuột cống ở trạng thái ổn định là khoảng 1,3; 2,8 và 7,6 mcg·giờ/mL lần lượt ở các liều thấp, trung bình và cao, so với 23,5 mcg·giờ/mL (8,0 đến 46,5 mcg·giờ/mL) đo được ở người. Ung thư biểu mô tế bào vảy có thể là kết quả của việc phổi chuột cống chứa quá nhiều hạt ARIKAYCE. Người ta vẫn chưa biết mức độ liên quan giữa phát hiện khối u ở phổi và người sử dụng ARIKAYCE.

Không quan sát thấy bằng chứng về khả năng gây đột biến hoặc độc tính đối với gen trong một bộ nghiên cứu độc tính đối với gen *in vitro* và *in vivo* với dạng bào chế amikacin có vỏ bọc bằng liposome tương tự ARIKAYCE (thử nghiệm đột biến gen vi sinh vật *in vitro*, thử nghiệm đột biến u lympho *in vitro* trên chuột, nghiên cứu quang sai nhiễm sắc thể *in vitro* và nghiên cứu vi nhân *in vivo* trên chuột cống).

Không có nghiên cứu về khả năng sinh sản nào được thực hiện với ARIKAYCE. Sử dụng amikacin trong phúc mạc chuột đực và chuột cái với liều lên đến 200 mg/kg/ngày trước khi giao phối đến hết Ngày thứ 7 của thời kỳ mang thai không liên quan đến việc suy giảm khả năng sinh sản hoặc tác dụng bất lợi đến phôi thai phát triển sớm.

13.2 Độc tính và/hoặc được lý học trên động vật

Để cung cấp thông tin về việc sử dụng ARIKAYCE lâu dài trên một loài động vật khác, một nghiên cứu trong 9 tháng về độc tính qua đường hít đã được thực hiện trên chó. Các đại thực bào phế nang sùi bọt liên quan đến quá trình thanh thải sản phẩm dạng hít hiện diện ở tỷ lệ mắc phải và mức độ nghiêm trọng liên quan đến liều, nhưng không liên quan đến viêm, tăng sản mô hoặc có thay đổi tiền khối u hoặc khối u. Những con chó bị phơi nhiễm ARIKAYCE tối đa trong 90 phút mỗi ngày bằng các liều amikacin dạng hít khoảng 5, 10 và 30 mg/kg/ngày.

14 CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

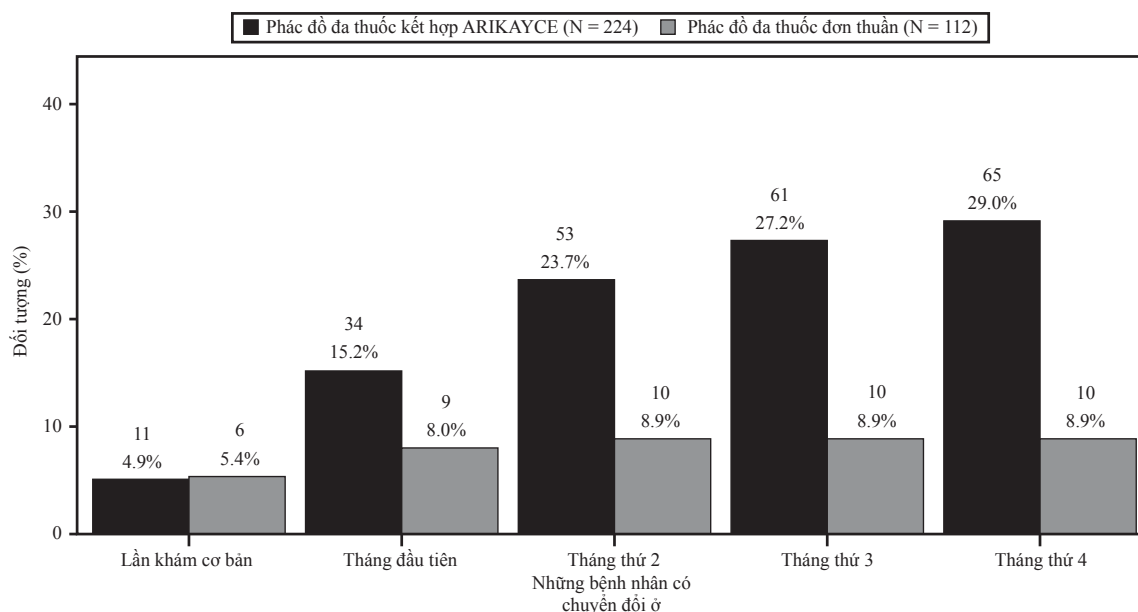
Thử nghiệm 1 (NCT#02344004) là một thử nghiệm nhãn mờ, chọn ngẫu nhiên (2:1), đa trung tâm trên bệnh nhân bị bệnh phổi do phức hợp *Mycobacterium avium* (MAC) kháng trị được xác nhận bằng ít nhất hai kết quả cấy đờm. Bệnh nhân được coi là mắc bệnh phổi do MAC kháng trị nếu không đạt kết quả cấy đờm âm tính sau tối thiểu 6 tháng điều trị liên tục bằng phác đồ cơ bản đang thực hiện hoặc đã ngừng không quá 12 tháng trước khi khám sàng lọc. Các bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào nhóm dùng ARIKAYCE kết hợp phác đồ cơ bản hoặc vào nhóm phác đồ cơ bản đơn thuần. Tiêu chí đánh giá thay thế để đánh giá hiệu quả dựa trên việc đạt được kết quả chuyển đổi trong nuôi cấy (3 lần cấy đờm âm tính liên tiếp hàng tháng) chậm nhất là vào Tháng thứ 6. Ngày chuyển đổi đã được xác định là ngày đạt được lần nuôi cấy âm tính hàng tháng đầu tiên trong 3 lần, phải đạt được chậm nhất là vào Tháng thứ 4 để đạt tiêu chí đánh giá chậm nhất là vào Tháng thứ 6. Những bệnh nhân đạt kết quả chuyển đổi trong nuôi cấy chậm nhất là vào Tháng thứ 6 được tiếp tục dùng thuốc nghiên cứu (phác đồ cơ bản kết hợp ARIKAYCE hoặc phác đồ cơ bản đơn thuần dựa trên việc chọn ngẫu nhiên của họ) trong tổng số 12 tháng sau lần nuôi cấy đờm âm tính đầu tiên.

Tổng số 336 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên (phác đồ cơ bản kết hợp ARIKAYCE, n = 224; phác đồ cơ bản đơn thuần, n = 112) (quần thể ITT), với độ tuổi trung bình là 64,7 tuổi và tỷ lệ phần trăm nữ giới (69,3%) cao hơn (so với nam giới (30,7%)) trong nghiên cứu. Tại thời điểm thu tuyển, trong số 336 đối tượng trong quần thể ITT, có 302 bệnh nhân (89,9%) đang điều trị theo phác đồ dựa trên hướng dẫn dành cho MAC hoặc

ngừng điều trị dựa trên hướng dẫn dành cho MAC trong thời gian dưới 3 tháng trong khi có 34 bệnh nhân (10,1%) ngừng điều trị từ 3 đến 12 tháng trước khi thu vẩy. Tại thời điểm sàng lọc, bệnh nhân được phân tầng theo tình trạng hút thuốc (hiện tại có hút thuốc hay không) và theo việc bệnh nhân đang điều trị hay đã ngừng điều trị trong ít nhất là 3 tháng. Hầu hết bệnh nhân tại lần khám sàng lọc không phải là người hiện tại có hút thuốc (89,3%) và có bệnh nền là giãn phế quản (62,5%). Tại lần khám cơ bản, có 329 bệnh nhân điều trị theo phác đồ cơ bản đa thuốc bao gồm macrolide (93,3%), rifamycin (86,3%), hoặc ethambutol (81,4%). Nhìn chung, có 55,6% đối tượng đang điều trị theo phác đồ cơ bản ba loại thuốc bao gồm macrolide, rifamycin và ethambutol.

Tỷ lệ bệnh nhân đạt được kết quả chuyển đổi trong nuôi cấy (3 lần cấy đờm âm tính liên tiếp hàng tháng) chậm nhất là vào Tháng thứ 6 cao hơn đáng kể ($p < 0,0001$) đối với phác đồ cơ bản kết hợp ARIKAYCE (65/224, 29,0%) so với phác đồ cơ bản đơn thuốc (10/112, 8,9 %). Trong số những bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ cơ bản kết hợp ARIKAYCE, có 18,3% bệnh nhân (41/224) đạt kết quả chuyển đổi trong nuôi cấy chậm nhất là vào Tháng thứ 6 và đạt kết quả chuyển đổi trong nuôi cấy đờm duy trì liên tục (được xác định là cấy đờm âm tính liên tiếp mà không có nuôi cấy dương tính trên môi trường chất rắn hoặc không quá 2 lần nuôi cấy dương tính liên tiếp trên môi trường chất lỏng sau khi chuyển đổi trong nuôi cấy) trong tối đa 12 tháng điều trị sau lần nuôi cấy đầu tiên xác định là có chuyển đổi trong nuôi cấy, so với 2,7% bệnh nhân (3/112) chỉ dùng phác đồ cơ bản đơn thuốc ($p < 0,0001$). Tại thời điểm 3 tháng sau khi kết thúc điều trị, có 16,1% bệnh nhân (36/224) được điều trị bằng phác đồ cơ bản kết hợp ARIKAYCE đã duy trì được kết quả chuyển đổi trong nuôi cấy bền vững, so với 0% bệnh nhân điều trị bằng phác đồ cơ bản đơn thuốc ($p < 0,0001$).

Tỷ lệ tích lũy của các đối tượng đạt chuyển đổi trong nuôi cấy được trình bày theo tháng đầu tiên của quần thể có ý định điều trị (ITT) có chuyển đổi



Trong Thử nghiệm 1, có 23/224 bệnh nhân (10,3%) có chủng phân lập MAC phát triển MIC > 64 mcg/mL khi được điều trị bằng ARIKAYCE. Ở nhánh dùng phác đồ cơ bản đơn thuốc, có 4/112 bệnh nhân (3,6%) có chủng phân lập MAC phát triển MIC của amikacin > 64 mcg/mL.

Các tiêu chí đánh giá bổ sung để đánh giá lợi ích lâm sàng của ARIKAYCE, ví dụ, thay đổi từ lần khám cơ bản về khoảng cách thử nghiệm đi bộ trong sáu phút và Bảng câu hỏi về hô hấp của Saint George, không chứng minh được lợi ích lâm sàng chậm nhất là vào Tháng 6.

16 CÁCH THỨC CUNG CẤP/BẢO QUẢN VÀ XỬ LÝ

16.1 Cách thức cung cấp

ARIKAYCE (hỗn dịch amikacin liposome dạng hít), 590 mg/8,4 mL, được chứa trong lọ thủy tinh 10 mL vô trùng, liều theo đơn vị. Sản phẩm được cấp phát theo bộ 28 lọ.

Mỗi hộp carton chứa lượng thuốc dùng trong 28 ngày (28 lọ). Ngoài các lọ ARIKAYCE trong hộp carton, một máy khí dung cầm tay Lamira và 4 đầu phun khí dung Lamira cũng được cung cấp.

NDC 71558-590-28

Hệ thống máy khí dung Lamira chứa một bộ điều khiển, một đầu phun khí dung dự phòng, một máy khí dung cầm tay dự phòng, dây nguồn và các phụ kiện.

16.2 Bảo quản và xử lý

Bảo quản lọ ARIKAYCE trong tủ lạnh ở 2°C đến 8°C (36°F đến 46°F) cho đến ngày hết hạn trên lọ. *Không làm đông đá.* Ngay khi hết hạn, vứt bỏ tất cả thuốc chưa sử dụng.

Có thể bảo quản ARIKAYCE ở nhiệt độ phòng lên đến 25°C (77°F) trong tối đa 4 tuần. Khi ở nhiệt độ phòng, tất cả thuốc chưa sử dụng đều phải bị vứt bỏ khi hết 4 tuần.

17 THÔNG TIN TƯ VẤN DÀNH CHO BỆNH NHÂN

Tư vấn cho bệnh nhân đọc phần ghi nhãn dành cho bệnh nhân đã được FDA phê duyệt (Hướng dẫn sử dụng thuốc và Hướng dẫn sử dụng dành cho bệnh nhân)

Hướng dẫn quan trọng về cách sử dụng ARIKAYCE

Hướng dẫn bệnh nhân đọc *Hướng dẫn sử dụng* trước khi bắt đầu dùng ARIKAYCE. Hướng dẫn bệnh nhân chỉ dùng ARIKAYCE qua Hệ thống máy khí dung Lamira®. Tư vấn cho bệnh nhân hoặc người chăm sóc không được sử dụng Hệ thống máy khí dung Lamira cùng với bất kỳ loại thuốc nào khác.

Viêm phổi quá mẫn và co thắt phế quản (khó thở)

Tư vấn cho bệnh nhân thông báo cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của mình nếu họ bị khó thở hoặc thở khò khè sau khi dùng ARIKAYCE. Tư vấn cho bệnh nhân có tiền sử bị bệnh đường thở phản ứng, hen suyễn hoặc co thắt phế quản sử dụng ARIKAYCE sau khi sử dụng thuốc giãn phế quản tác dụng ngắn [xem *Cảnh báo và thận trọng (5.1, 5.3)*].

Ho ra máu hoặc ho

Tư vấn cho bệnh nhân thông báo cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của mình nếu họ ho ra máu hoặc ho từng cơn trong hoặc sau khi dùng ARIKAYCE, đặc biệt là trong tháng đầu tiên sau khi bắt đầu dùng ARIKAYCE [xem *Cảnh báo và thận trọng (5.2)* và *Phản ứng bất lợi (6.1)*].

Đột phát Đtto bệnh phổi nền

Tư vấn cho bệnh nhân thông báo cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của mình nếu bệnh phổi trở nên trầm trọng hơn sau khi bắt đầu dùng ARIKAYCE [xem *Cảnh báo và thận trọng (5.4)*].

Khàn tiếng hoặc khó nói

Tư vấn cho bệnh nhân thông báo cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của mình nếu bị khó nói. Khó nói hoặc mất khả năng nói đã được báo cáo cùng với ARIKAYCE [xem *Phản ứng bất lợi (6.1)*].

Sốc phản vệ và phản ứng quá mẫn

Tư vấn cho bệnh nhân và người chăm sóc về có thể xảy ra các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng và có thể đe dọa tính mạng cần phải được điều trị ngay lập tức. Tư vấn cho bệnh nhân ngừng ARIKAYCE và tìm cách được chăm sóc y tế ngay lập tức nếu có bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng nào của phản ứng quá mẫn cảm xảy ra [xem *Cảnh báo và thận trọng (5.5)*].

Độc tính đối với thính giác (tiếng ù trong tai)

Tư vấn cho bệnh nhân thông báo cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của mình nếu cảm thấy ù tai, chóng mặt hoặc bất kỳ thay đổi nào về thính giác vì ARIKAYCE có liên quan đến mất thính lực [xem *Cảnh báo và thận trọng (5.6)*].

Tư vấn cho bệnh nhân không được vận hành máy móc hạng nặng hoặc có hoạt động nguy hiểm trong khi hít ARIKAYCE bằng Hệ thống máy khí dung Lamira vì ARIKAYCE có thể gây ra các triệu chứng như chóng mặt hoặc các triệu chứng về hô hấp.

Độc tính đối với thận hoặc tổn thương thận

Tư vấn cho bệnh nhân thông báo cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của mình nếu có vấn đề về thận vì tổn thương thận đã được báo cáo cùng với nhóm aminoglycoside [xem *Cảnh báo và thận trọng (5.7)*].

Phong bế thần kinh cơ

Tư vấn cho bệnh nhân thông báo cho nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của mình về bệnh thần kinh cơ đã biết (ví dụ: bệnh nhược cơ) [xem *Cảnh báo và thận trọng (5.8)*].

Độc tính đối với phôi thai-bào thai

Tư vấn cho phụ nữ mang thai hiểu rằng nhóm aminoglycoside, bao gồm cả ARIKAYCE, có thể gây bệnh điếc bẩm sinh không thể hồi phục khi dùng trong thai kỳ [xem *Cảnh báo và thận trọng (5.9)* và *Sử dụng trong quần thể cụ thể (8.1)*].

Được sản xuất cho:

Insmmed[®], Bridgewater, NJ 08807

Insmmed[®] và, ARIKAYCE[®] là các thương hiệu của Insmmed Incorporated. Lamira[®] là một thương hiệu của PARI Pharma GmbH.

© Insmmed Incorporated. Bảo lưu mọi quyền. 2010 7,718,189; 2012 8,226,975; 2014 8,632,804, 8,642,075, 8,679,532 và 8,802,137; 2017 9,566,234 và 9,827,317 và 2018 9,895,385.

--

<