

Cayston

R F

Gilead

Pulver till lösning för nebulisator 75 mg
(Vitt till benvitt pulver)

Antibakteriella medel för systemiskt bruk, övriga antibakteriella
betalaktamer

Aktiv substans:

Aztreonam

ATC-kod:

J01DF01

Läkemedel från Gilead omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 02/2023

Indikationer

Cayston är avsett för suppressiv behandling av kroniska
luftvägsinfektioner orsakade av *Pseudomonas aeruginosa* hos
patienter från 6 års ålder med cystisk fibros (CF).

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibiotika.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Dosering

Patienterna skall använda ett bronkdilaterande medel före varje dos av Cayston. Kortverkande bronkdilaterande medel kan tas mellan 15 minuter och 4 timmar och långverkande bronkdilaterande medel kan tas mellan 30 minuter och 12 timmar före varje dos av Cayston.

För patienter som tar flera inhalationsterapier är den rekommenderade ordningsföljden för administrering:

1. bronkdilaterande medel
2. slemlösande medel
3. och slutligen Cayston.

Vuxna och barn i åldern 6 år och äldre

Den rekommenderade dosen för vuxna är 75 mg tre gånger per dygn i 28 dagar.

Doserna skall tas med minst 4 timmars mellanrum.

Cayston kan tas i upprepade cykler bestående av 28 dagar med behandling följt av 28 dagar utan behandling med Cayston.

Dosen för barn i åldern 6 år och äldre är densamma som för vuxna.

Äldre

Kliniska studier med Cayston omfattade inte Cayston-behandlade patienter som var 65 år eller äldre för att avgöra om deras behandlingssvar skiljde sig från yngre patienters. Om Cayston ordineras till äldre patienter så är doseringen densamma som för vuxna.

Nedsatt njurfunktion

Aztreonam utsöndras via njurarna och Cayston skall därför administreras med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion (serumkreatinin > 2 gånger den övre normalgränsen). Dosen behöver inte justeras vid nedsatt njurfunktion, eftersom den systemiska koncentrationen av aztreonam efter inhalation av Cayston är mycket låg (ca 1 % av den koncentration som erhålls med en dos på 500 mg aztreonam för injektion).

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga data om användningen av Cayston hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (ALAT eller ASAT som överstiger 5 gånger den övre normalgränsen). Dosen behöver inte justeras vid nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Cayston för barn under 6 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt Farmakodynamik men ingen doseringsrekommendation kan ges.

Administreringssätt

För användning för inhalation.

Cayston skall endast användas med Altera-nebulisatorn och Altera-aerosolgeneratoren ansluten till en eBase Controller eller en eFlow rapid-styrenhet. Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering, finns i avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring.

Varningar och försiktighet

Allergiska reaktioner

Om en allergisk reaktion mot aztreonam uppträder, skall administreringen av läkemedlet avbrytas och lämplig behandling sättas in. Förekomsten av hudutslag kan tyda på en allergisk reaktion mot aztreonam.

Korsreaktivitet kan förekomma hos patienter med anamnes på allergi mot betalaktamantibiotika, som penicilliner, cefalosporiner och/eller karbapenemer. Data från djur och människa visar liten risk för korsreaktivitet mellan aztreonam och betalaktamantibiotika . Aztreonam, en monobaktam, är endast svagt immunogent.

Försiktighet rekommenderas vid administrering av Cayston till patienter som har betalaktamallergi i anamnesen.

Följande sällsynta och svåra biverkningar har rapporterats efter parenteral användning av andra aztreonaminnehållande produkter: toxisk epidermal nekrolys, anafylaxi, purpura, erytema multiforme, exfoliativ dermatit, urticaria, petekier, pruritus, diafores.

Bronkospasm

Bronkospasm (en akut sänkning av FEV1 med ≥ 15 %) är en komplikation associerad med nebuliserade läkemedel.

Bronkospasm har rapporterats efter administrering av Cayston (se Biverkningar). Patienter bör använda ett bronkdilaterande medel

före varje dos av Cayston. Om bronkospasm misstänks vara en del av en allergisk reaktion skall lämpliga åtgärder vidtas (se "Allergiska reaktioner" i ovanstående stycke).

Hemoptys

Inhalation av nebuliserade lösningar kan framkalla en hostreflex. Användning av Cayston till pediatrika CF-patienter har varit associerad med hemoptys under behandlingscykler och kan ha förvärrat underliggande tillstånd. Cayston skall administreras till CF-patienter med aktiv hemoptys endast om fördelen med behandlingen anses väga tyngre än riskerna för att framkalla ytterligare blödning.

Övrig försiktighet

Effekten har inte fastställts hos patienter med förväntad $FEV_1 > 75$ %. Patienter med *Burkholderia cepacia* isolerade i sputum inom de senaste 2 åren uteslöts från de kliniska studierna.

Aztreonam för injektion får inte användas i Altera eller andra nebulisatorer. Aztreonam för injektion har inte formulerats för inhalation och innehåller arginin, ett ämne känt för att orsaka lunginflammation.

Resistens mot aztreonam, andra antibiotika och behandlingsuppkomna mikroorganismer

Utvecklingen av antibiotikaresistent *P. aeruginosa* och superinfektion med andra patogener utgör potentiella risker associerade med antibiotikabehandling. Utveckling av resistens under inhalerad aztreonambehandling kan begränsa behandlingsalternativen under akuta exacerbationer. En minskning av känsligheten hos *P. aeruginosa* för aztreonam och andra betalaktamantibiotika observerades i kliniska studier av Cayston. I

en 24-veckors, aktiv kontrollerad klinisk studie av behandling med Cayston observerades ökning av MIC₉₀ för alla isolat av *P.*

aeruginosa liksom av procentandelen patienter med *P. aeruginosa* som var resistent (MIC över den parenterala brytpunkten) mot aztreonam, mot minst 1 betalaktamantibiotika och mot alla 6 betalaktamantibiotika som testades (se avsnittet Farmakodynamik). Minskad känslighet för *P. aeruginosa* var emellertid inte prediktiv för Cayston-behandlingens kliniska effekt under studien. Förbättringar i de respiratoriska symtomen och av lungfunktionen observerades hos patienter med multiresistent *P. aeruginosa* efter behandling med Cayston. Utvecklingen av parenteral *P. aeruginosa*-resistens mot aztreonam eller andra betalaktamantibiotika kan ha konsekvenser för behandlingen av akuta pulmonella exacerbationer med systemiska antibiotika.

En ökad prevalens av meticillinresistent *Staphylococcus aureus* (MRSA), meticillinkänslig *S. aureus* (MSSA), *Aspergillus*- och *Candida*-arter observerades med tiden hos patienter som behandlats med flera Cayston-kurer. Ett samband mellan persisterande isolering av MRSA och sämre kliniskt resultat har rapporterats i litteraturen. Under kliniska studier av Cayston ledde isolering av MRSA inte till försämrad lungfunktion.

Interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Emellertid identifierades inga tecken på läkemedelsinteraktioner med aztreonam i kliniska studier där Cayston gavs samtidigt med bronkdilaterande medel, dornase alfa, pankreasenzymer, azitromycin, tobramycin, orala steroider (mindre än 10 mg dagligen/20 mg varannan dag) och inhalerade steroider.

Graviditet

Det finns inga data från användning av aztreonam hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Preklinik).

Efter inhalation av Cayston är den systemiska koncentrationen av aztreonam låg jämfört med en standarddos av aztreonam för injektion (ca 1 % av den koncentration som erhålls med en dos på 500 mg aztreonam för injektion).

Cayston skall användas under graviditet endast då tillståndet innebär att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med aztreonam.

Amning

Efter administrering av aztreonam för injektion utsöndras aztreonam i bröstmjolk i mycket låga koncentrationer. Efter inhalation av Cayston är den systemiska koncentrationen av aztreonam ca 1 % av den koncentration som erhålls med en standarddos av aztreonam för injektion. Därför, och på grund av den låga orala absorptionen, är ammade spädbarns exponering för aztreonam på grund av att modern får Cayston sannolikt mycket låg.

Cayston kan användas under amning.

Fertilitet

Icke-kliniska data om fertilitet för aztreonam för injektion tyder inte på några biverkningar.

Trafik

Cayston har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

Skattningen av biverkningar bygger på erfarenheter från fyra kliniska fas 3-studier på CF-patienter med kronisk infektion med *P. aeruginosa* och spontanrapportering efter godkännande för försäljning.

I de två placebokontrollerade kliniska fas 3-studierna där patienter fick Cayston i 28 dagar, var de oftast förekommande biverkningarna av Cayston: hosta (58 %), nästäppa (18 %), väsande andning (15 %), faryngolaryngeal smärta (13,0 %), pyrexia (12 %) och dyspné (10 %).

En akut sänkning med ≥ 15 % av FEV₁ är en komplikation associerad med nebuliserade läkemedel, däribland Cayston (se Varningar och försiktighet).

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningar som ansetts ha ett åtminstone möjligt samband med behandling i kliniska studier och erfarenhet efter godkännande för försäljning listas nedan efter organsystem och frekvens.

Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mycket vanliga	hosta, nästäppa, väsande andning, faryngolaryngeal smärta, dyspné
Vanliga	bronkospasm ¹ , obehag i bröstet, rinorré, hemoptys ¹

Hud och subkutan vävnad

Vanliga

	hudutslag ¹
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	
Vanliga	artralgi
Mindre vanliga	ledsvullnad
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
Mycket vanliga	pyrexia
<i>Undersökningar</i>	
Vanliga	försämrat lungfunktionstest ¹

¹ Se avsnittet "Beskrivning av valda biverkningar".

Beskrivning av valda biverkningar

Bronkospasm

Nebuliserade läkemedel, däribland Cayston, kan vara associerade med bronkospasm (en akut sänkning med $\geq 15\%$ av FEV₁). Se Varningar och försiktighet.

Hemoptys

Inhalation av nebuliserade lösningar kan framkalla en hostreflex som kan förvärra underliggande tillstånd (se Varningar och försiktighet).

Allergiska reaktioner

Hudutslag har rapporterats vid användning av Cayston och kan tyda på en allergisk reaktion mot aztreonam (se Varningar och försiktighet).

Försämrat lungfunktionstest

Försämrat lungfunktionstest har rapporterats vid användning av Cayston men har inte varit associerat med en varaktig sänkning av FEV₁ (se Farmakodynamik).

Följande sällsynta och svåra biverkningar har rapporterats efter parenteral användning av andra aztreonaminnehållande produkter: toxisk epidermal nekrolys, anafylaxi, purpura, erytema multiforme, exfoliativ dermatit, urticaria, petekier, pruritus, diafores.

Pediatrisk population

Totalt 137 pediatriska patienter i åldern 6 till 17 år med kronisk infektion med *P. aeruginosa* och förväntad FEV₁ ≤ 75 % har fått Cayston i kliniska fas 2- och fas 3-studier (6-12 år, n=35; 13-17 år, n=102).

Pyrexia observerades med en högre incidens hos pediatriska patienter i åldern 6 till 17 år än hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Inga biverkningar som är specifikt associerade med överdosering av Cayston har identifierats. Eftersom plasmakoncentrationen av aztreonam efter administrering av Cayston (75 mg) är ca 0,6 µg/ml, jämfört med serumnivåer på 54 µg/ml efter administrering av aztreonam för injektion (500 mg), förutses inga säkerhetsproblem i samband med överdosering av aztreonam.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Aztreonam visar aktivitet *in vitro* mot gramnegativa, aeroba patogener, däribland *P. aeruginosa*. Aztreonam binder till penicillinbindande proteiner hos känsliga bakterier, vilket leder till hämning av bakteriernas cellväggssyntes, följt av filamentbildning och cellys.

Resistensmekanismer

Förlust av känslighet för aztreonam hos CF-patienter med *P. aeruginosa* sker antingen genom selektion av stammar med mutationer lokaliserade på kromosomen eller i sällsynta fall genom förvärv av plasmid-/integronmedierade gener.

Kända resistensmekanismer som medieras genom mutation av kromosomala gener omfattar: hyperexpression av klass C beta-laktamasen AmpC och uppreglering av effluxpumpen MexAB OprM. Den kända mekanismen för resistens mot aztreonam medierad genom förvärv av gener omfattar förvärv av beta-laktamasenzymer med utvidgat spektrum (ESBL, *Extended Spectrum Beta-Lactam enzymes*), vilka hydrolyserar ringen innehållande fyra kväveatomer i aztreonam.

ESBL från klass A, B och D beta-laktamaser kan ha aktivitet mot aztreonam. De klass A beta-laktamaser som rapporteras hydrolysera aztreonam omfattar VEB-typ (främst Sydostasien),

PER-typ (Turkiet) och GES- och IBC-typ (Frankrike, Grekland och Sydafrika). Det finns sällsynta rapporter på organismer med metallo-beta-laktamaser (MBL), klass B, vilka är resistenta mot aztreonam, VIM-5 (*K. pneumonia* och *P. aeruginosa* – Turkiet), VIM-6 (*P. putida* – Singapore) och VIM-7 (*P. aeruginosa* – USA), det är dock möjligt att dessa organismer uttryckte multipla resistensmekanismer och att en MBL därför inte var skyldig till den observerade resistensen mot aztreonam. Det finns sällsynta rapporter på klass D beta-laktamaser från kliniska isolat av *P. aeruginosa*, OXA-11 (Turkiet) och OXA-45 (USA), vilka hydrolyserar aztreonam.

Mikrobiologi

Ett enstaka sputumprov från en CF-patient kan innehålla flera isolat av *P. aeruginosa* och varje isolat kan ha olika nivåer av känslighet för aztreonam *in vitro*. De *in vitro*-testmetoder för antimikrobiell känslighet som används för parenteral aztreonambehandling kan användas för att kontrollera känsligheten hos *P. aeruginosa* som isolerats från CF-patienter.

I de placebokontrollerade fas 3-studierna av Cayston översteg lokala aztreonamkoncentrationer generellt aztreonams MIC-värden för *P. aeruginosa*, oavsett känslighetsnivån hos *P. aeruginosa*.

Behandling med upp till nio 28-dagarskuror med 75 mg Cayston 3 gånger dagligen resulterade i kliniskt betydelsefulla förbättringar i respiratoriska symtom, lungfunktion och tätheten av *P. aeruginosa* CFU i sputum: ingen ökning av MIC₅₀ för *P. aeruginosa* (± 2 spädningssteg) observerades, medan MIC₉₀ ökade intermittent till 4 gånger den initiala MIC. I en 24-veckors, aktivt kontrollerad studie av Cayston-behandling observerades inga öknings av MIC₅₀ för *P. aeruginosa* (± 2 spädningssteg), medan MIC₉₀ ökade till 4

gångar den initiala MIC. I slutet av studien hade procentandelen patienter med *P. aeruginosa* med MIC för aztreonam över den parenterala brytpunkten ($>8 \mu\text{g/ml}$) ökat från 34 % vid baslinjen till 49 %, procentandelen patienter med *P. aeruginosa* resistent mot minst 1 betalaktamantibiotika hade ökat från 56 % vid baslinjen till 67 % och procentandelen patienter med *P. aeruginosa* resistent mot alla 6 betalaktamantibiotika som testades hade ökat från 13 % vid baslinjen till 18 %. Det finns en risk för att *P. aeruginosa*-isolat kan utveckla resistens mot aztreonam eller andra betalaktamantibiotika hos patienter som behandlats med Cayston. Utvecklingen av parenteral *P. aeruginosa*-resistens mot aztreonam och andra betalaktamantibiotika kan ha konsekvenser för behandlingen av akuta pulmonella exacerbationer med systemiska antibiotika. Emellertid sågs likartade förbättringar av lungfunktionen efter behandling med Cayston hos patienter med aztreonamkänsliga respektive aztreonamresistenta isolat av *P. aeruginosa*.

Ingen ökning av klinisk signifikans av behandlingsuppkommen isolering av andra gramnegativa bakteriella respiratoriska patogener (*Burkholderia* -arter, *Stenotrophomonas maltophilia* och *Alcaligenes*-arter) observerades i studier av upp till nio 28-dagarskuror med Cayston. Under den 6-månaders randomiserade fasen av studie GS-US-205-0110 observerades behandlingsuppkommen isolering av MSSA och MRSA oftare hos patienter som behandlats med aztreonam än hos patienter som behandlats med Tobramycin nebulisatorlösning (TNS). De flesta av de behandlingsuppkomna isoleringarna var intermittenta. Persisterande behandlingsuppkommen isolering av MSSA (definierad som frånvarande vid screening/baslinjen och därefter närvarande vid 3 eller flera konsekutiva besök) förekom hos 6 % av

de aztreonam-behandlade patienterna jämfört med hos 3 % av de TNS-behandlade patienterna. Behandlingsuppkommen intermittent isolering av MRSA förekom hos 7 % av de aztreonam-behandlade patienterna jämfört med 1 % hos de TNS-behandlade patienterna och persisterande behandlingsuppkommen isolering av MRSA förekom hos 3 % av de aztreonam-behandlade patienterna jämfört med hos ingen TNS-behandlad patient. Ett samband mellan persisterande isolering av MRSA och svårare sjukdom och ökad mortalitet har rapporterats i litteraturen. Under kliniska studier av Cayston ledde isolering av MRSA inte till försämrad lungfunktion.

Klinisk effekt och säkerhet

Cayston jämfördes med TNS över tre 28-dagars behandlingskur i en randomiserad, aktivt kontrollerad multicenterstudie (GS-US-205-0110). Patienter som deltog i denna studie i Europa och som slutförde minst 1 behandlingskur med Cayston eller TNS under den randomiserade fasen kunde sedan få upp till tre 28-dagarskur med Cayston i en öppen förlängningsfas.

Inklusionskriterierna inkluderade CF, förväntad FEV₁ ≤ 75 %, stabil lungsjukdom, en färsk positiv sputumodling för *P. aeruginosa* och tidigare behandling med antibiotika i aerosolform utan tecken på läkemedelsintolerans.

Cayston utvärderades under en 28-dagarsbehandling (en kur) i två randomiserade, dubbelblinda placebokontrollerade multicenterstudier (CP-AI-005 och CP-AI-007). Patienter som deltog i dessa studier kunde därefter få flera Caystonkur i en öppen efterföljande studie (CP-AI-006). Inklusionskriterier omfattade CF, förväntad baslinje-FEV₁ på mellan 25 % och 75 % samt kronisk lunginfektion med *P. aeruginosa*.

Totalt behandlades 539 patienter (78 % vuxna) i dessa studier. Studierna utfördes med användning av Altera nebulisatorsystem för att administrera Cayston.

GS-US-205-0110

I GS-US-205-0110 randomiserades 268 patienter med CF och kronisk lunginfektion med *P. aeruginosa* och fick Cayston (n=136) eller TNS (n=132). Femtionio pediatrika patienter i åldern 6 till 17 år ingick i studien. Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 till att få antingen aztreonam (75 mg) administrerat via inhalation 3 gånger dagligen eller TNS (300 mg) administrerat 2 gånger dagligen. Behandlingarna administrerades i tre cykler bestående av 28 dagar med behandling följt av 28 dagar utan behandling. De ko-primära effektmåten var icke inferior för Cayston i förhållande till TNS vad avser relativ förändring från baslinjen till dag 28 av förväntad FEV₁ % och superior för Cayston i förhållande till TNS vad avser faktisk förändring från förväntad FEV₁ % vid baslinjen över tre behandlingskuror (genomsnittet av den faktiska förändring av förväntad FEV₁ % som observerades i slutet av varje behandlingskur).

Den justerade genomsnittliga procentuella förändringen från baslinjen till dag 28 av förväntad FEV₁ % var 8,35 och 0,55 i Cayston- respektive TNS-gruppen (behandlingskillnad: 7,80; p=0,0001; 95 % CI: 3,86; 11,73). Den justerade genomsnittliga faktiska förändringen från baslinjen av förväntad FEV₁ % över 3 behandlingskuror var 2,05 och 0,66 i Cayston- respektive TNS-gruppen (behandlingskillnad: 2,70; p=0,0023; 95 % CI: 0,98; 4,43). Patienter som behandlades med aztreonam hade längre tid till behov av intravenösa antibiotika mot pseudomonas relaterat till respiratoriska händelser jämfört med TNS-behandlade patienter

($p=0,0025$). Kaplan-Meier-estimaterna för denna händelsefrekvens vecka 24 var 36 % hos aztreonam-behandlade patienter och 54 % hos TNS-behandlade patienter. Dessutom hade aztreonam-behandlade patienter färre sjukhusinläggningar på grund av respiratoriska händelser (40 mot 58, $p=0,044$) och färre respiratoriska händelser som krävde användning av intravenösa eller inhaleda antibiotika mot pseudomonas (84 mot 121, $p=0,004$) än vad TNS-behandlade patienter hade. Aztreonam-behandlade patienter uppvisade även större genomsnittliga förbättringar av CFQ-R *respiratory symptoms scores* jämfört med TNS-behandlade patienter över 3 behandlingskuror (6,30 mot 2,17, $p=0,019$). I den begränsade subgrupp av patienter som hade fått inhalerat tobramycin under färre än 84 dagar under de föregående 12 månaderna ($n=40$), var förbättringarna av lungfunktionen dag 28 och över tre 28-dagars behandlingskuror numeriskt mindre hos aztreonam-behandlade patienter än hos TNS-behandlade patienter.

CP-AI-007

CP-AI-007 omfattade 164 vuxna (till övervägande del) och pediatrika patienter randomiserade i en 1:1-uppdelning för att jämföra Cayston 75 mg (80 patienter) med placebo (84 patienter), administrerad 3 gånger dagligen i 28 dagar (en kur). Patienterna var tvungna att ha varit utan antipseudomonasantibiotika i minst 28 dagar före behandlingen med studieläkemedlet. Lungfunktionen och de respiratoriska symtomen förbättrades signifikant från baslinjen till dag 28 hos patienter behandlade med en kur Cayston.

CP-AI-005

CP-AI-005 omfattade 246 vuxna (till övervägande del) och pediatrika patienter. Alla patienter behandlades med Tobramycin nebulisatorlösning (TNS) 300 mg, 2 gånger dagligen under fyra veckor omedelbart före behandling med Cayston eller placebo antingen 2 eller 3 gånger dagligen i 28 dagar. Patienterna fortsatte sin baslinjemedicinering, inklusive makrolidantibiotika. Patienterna randomiserades i en 2:2:1:1-uppdelning för att behandlas med aztreonam 75 mg 2 eller 3 gånger dagligen eller med volymmatchad placebo 2 eller 3 gånger dagligen i 28 dagar, omedelbart efter den inledande kuren i den öppna TNS-delen. Aztreonambehandlingen resulterade i signifikanta förbättringar av lungfunktion och respiratoriska symtom dag 28 hos de 66 patienter som behandlades med en kur Cayston 75 mg 3 gånger dagligen.

CP-AI-006

CP-AI-006 var en öppen efterföljande studie till CP-AI-005 och CP-AI-007 som utvärderade säkerheten för upprepad exponering för aztreonam och effekten på sjukdomsrelaterade effektmått över flera 28 dagarskurer. Patienterna fick Cayston med samma frekvens (2 eller 3 gånger per dag) som de fått Cayston eller placebo med i de randomiserade studierna. Patienterna fortsatte med sin baslinjemedicinering och till flertalet patienter gavs när så var indikerat ytterligare antibiotika för att behandla exacerbationer. Varje 28 dagarskur med Cayston följdes av en 28 dagarsperiod utan läkemedel. Under nio 28 dagars behandlingskurer visade mätningar av lungfunktion (FEV_1), CFQ-R *respiratory symptoms scores* och täthet av *P. aeruginosa* i sputum en trend mot förbättring medan patienterna stod under behandling, jämfört med när de var utan behandling. På grund av studiens okontrollerade

natur och förekommande samtidig medicinering kan dock inga slutsatser dras med avseende på bibehållandet av de observerade kortsiktiga fördelarna vid efterföljande behandlingskur.

Pediatrisk population

Totalt 137 pediatriska patienter i åldern 6 till 17 år med kronisk infektion med *P. aeruginosa* och förväntad $FEV_1 \leq 75\%$ har fått Cayston i kliniska fas 2- och fas 3-studier. Pediatriska patienter upplevde kliniska förbättringar med aztreonam form av ökad FEV_1 , förbättrad CFQ-R *respiratory symptoms scores* och minskad täthet av *P. aeruginosa* i sputum. Cayston är indicerat för användning för pediatriska patienter i åldern 6 år och äldre med upprepade cykler bestående av 28 dagar med behandling följt av 28 dagar utan behandling med Cayston baserat på ovanstående kliniska erfarenhet.

Utöver de 137 pediatriska patienterna med kronisk infektion med *P. aeruginosa* har Cayston studerats i två kliniska studier på pediatriska patienter med nydebuterad infektion/kolonisering med *P. aeruginosa*.

GS-US-205-0162

I en öppen fas 2-studie (GS-US-205-0162) fick 105 pediatriska patienter i åldern 3 månader till < 18 år (24 patienter i ålder 3 månader till < 2 år, 25 patienter i åldern 2 till 6 år, 56 patienter i åldern 6 till < 18 år) med CF och dokumenterad initial/nydebuterad infektion/kolonisering med *P. aeruginosa* Cayston 3 år) med CF och dokumenterad initial/nydebuterad infektion/kolonisering med *P. aeruginosa* Cayston 3 gånger dagligen under en enstaka 28-dagars kur.

Av de 101 patienter, samtliga med odlingar positiva för *P. aeruginosa* inom 30 dagar från rekrytering till studien till studien varav 56 (55,4 %) var fria från *P. aeruginosa* vid baslinjen, som slutförde en 28-dagars behandlingskur var 89,1 % (n=90) fria från *P. aeruginosa* vid behandlingens slut (dag 28) och 75,2 % (n=76) var fria från *P. aeruginosa* 1 månad efter behandlingens slut (dag 56). Totalt 79 patienter som slutförde en 28-dagars behandlingskur och som inte fick någon ytterligare antipseudomonasantibiotika under behandlingsperioden var utvärderingsbara 6 månader efter behandlingens slut; av dessa förblev 58,2 % (n=46) fria från *P. aeruginosa* under hela denna tidsperiod.

GS-US-205-1850

I en fas 3b-studie (GS-US-205-1850) fick 149 pediatrika patienter i åldern

3 månader till < 18 år (30 patienter i åldern 3 månader till < 2 år, 42 patienter i åldern 2 till < 6 år, 77 patienter i åldern 6 till < 18 år) med CF och nydebuterad infektion/kolonisering med *P. Aeruginosa*, Cayston 3 gånger dagligen och randomiserades till behandling under 14 dagar (74 patienter) respektive 28 dagar (75 patienter) i förhållandet 1:1.

Behandlingen med 14-dagarskuren visade sig inte vara lika effektiv som behandlingen med 28-dagarskuren. Därför är 28-dagarskuren fortfarande rekommenderad behandling.

Farmakokinetik

Absorption

Sputumkoncentrationer

Enskilda patienters aztreonamkoncentrationer i sputum uppvisade betydande variabilitet. För de kombinerade placebokontrollerade

fas-3 studierna var de genomsnittliga sputumkoncentrationerna, tio minuter efter en engångsdos om 75 mg inhalerat aztreonam dag 0, 14 och 28, hos 195 CF-patienter 726 µg/g, 711 µg/g respektive 715 µg/g, vilket visar att aztreonam inte ackumuleras efter upprepad dosering.

Plasmakoncentrationer

Enskilda patienters aztreonamkoncentrationer i plasma uppvisar betydande variabilitet. En timme efter en engångsdos om 75 mg inhalerat aztreonam (vid ungefärlig maxkoncentration i plasma) var den genomsnittliga plasmanivån hos CF-patienter 0,59 µg/ml.

Genomsnittliga maximala plasmanivåer dag 0, 14 och 28 i en kur med 75 mg inhalerat aztreonam 3 gånger dagligen var 0,55 µg/ml, 0,67 µg/ml respektive 0,65 µg/ml, vilket visar att aztreonam inte ackumuleras systemiskt efter dosering 3 gånger dagligen. Däremot är serumkoncentrationen av aztreonam efter administrering av aztreonam för injektion (500 mg) ca 54 µg/ml.

Aztreonamkoncentrationer i plasma hos pediatrika patienter i åldern 3 månader till < 6 år är jämförbara med dem som observeras hos barn > 6 år, ungdomar och vuxna.

Distribution

Proteinbindningen av aztreonam i plasma är cirka 77 % vid kliniskt relevanta plasmakoncentrationer.

Metabolism

Aztreonam metaboliseras inte i någon högre grad.

Huvudmetaboliten (SQ26,992) är inaktiv och bildas genom att betalaktamringen öppnas på grund av hydrolys. Data från återvinning visar att cirka 10 % av dosen utsöndras som denna metabolit.

Eliminering

Inhalerat aztreonam har en eliminationshalveringstid i serum på ca 2,1 timmar, vilket motsvarar den som rapporterats för aztreonam för injektion. Cirka 10 % av den totala inhaleerade aztreonam-dosen utsöndras i urinen som oförändrat läkemedel, jämfört med 60-65 % efter intravenös administrering av aztreonam för injektion.

Systemiskt absorberat aztreonam elimineras ungefär likvärdigt genom aktiv tubulär sekretion och glomerulusfiltration.

Farmakokinetik hos särskilda grupper

Ålder och kön

Varken ålder eller kön hade några kliniskt relevanta effekter på farmakokinetiken hos aztreonam.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Farmakokinetiska studier har inte utförts på patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Farmakokinetiska egenskaper hos aztreonam för injektion

Maximala nivåer av aztreonam uppnås ungefär en timme efter i.m. administrering. Efter identiska i.m. eller i.v. engångsdoser är serumkoncentrationerna jämförbara efter 1 timme (1,5 timme efter start av i.v. infusion) med likartade kurvor för serumkoncentrationen därefter. Aztreonams genomsnittliga halveringstid i serum var 1,7 timmar hos försökspersoner med normal njurfunktion, oberoende av dos och administreringssätt. Hos friska försökspersoner hade 60-70 % av en i.m. eller i.v. engångsdos återvunnits i urinen efter 8 timmar och utsöndringen via urinen var i princip fullständig efter 12 timmar.

Pediatrisk population

De placebokontrollerade registreringsstudierna i fas 2 och fas 3 medgav jämförelse av plasmakoncentrationen 1 timme efter dosering av Cayston efter ålder (6 till 12 år, 13 till 17 år och ≥ 18 år). Data från dessa studier visade minimala skillnader i genomsnittlig aztreonamkoncentration i plasma mellan åldersgrupperna med patienter som fick Cayston 3 gånger dagligen.

Poolade plasmakoncentrationsdata från registreringsstudierna i fas 2 och fas 3 gav vissa belägg för lägre genomsnittliga sputumkoncentrationer hos patienter i åldern 13 till 17 år efter en dos av Cayston 3 gånger dagligen. Emellertid var alla genomsnittliga sputumkoncentrationer förenade med relativt stora standardavvikelser.

Prekliniska uppgifter

En toxikologisk 104-veckors studie på råtta i syfte att utvärdera karcinogeniciteten av stigande doser av inhalerat aztreonam visade ingen läkemedelsrelaterad ökning av maligna tumörer.

Gentoxicitetsstudier (analys av kromosomavvikelse och mutation i muslymfom) med aztreonam var negativa.

Fertilitets-, teratologi-, perinatal- och postnatalstudier utfördes med aztreonam för intravenös injektion på råtta vid dagliga doser om upp till 750 mg/kg utan några biverkningar. Överlevnadsfrekvensen under diperioden var något lägre hos avkomman till råttor som fick den högsta dosen.

Innehåll

Varje injektionsflaska innehåller aztreonamlysin motsvarande 75 mg aztreonam. Efter beredning innehåller lösningen för nebulisatorn 75 mg aztreonam.

Övrigt innehållsämne, pulver: L-lysin

Vätska: Natriumklorid, vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Cayston bör användas omedelbart efter beredning. Om den färdigberedda lösningen inte används omedelbart, måste den förvaras vid 2°C-8°C och användas inom 8 timmar. Förvaringstid under användning och förvaringsförhållanden före användning är användarens ansvar.

Injektionsflaska med pulver och ampull med vätska: Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Kan förvaras utanför kylskåp men under 25°C i upp till 28 dagar.

Beredning

Cayston skall endast beredas med medföljande vätska. Efter beredning är Cayston en klar, färglös till svagt färgad lösning.

Cayston bör administreras omedelbart efter beredning med vätska. Cayston bör inte beredas förrän det är dags att administrera en dos. En injektionsflaska av glas med Cayston öppnas genom att försiktigt avlägsna det blå locket och metallringen och sedan den grå gummiproppen. Vätskan pressas ut ur en ampull med vätska till injektionsflaskan av glas. Injektionsflaskan roteras sedan

varsamt tills innehållet är helt upplöst. Den beredda Caystonlösningen hålls sedan i Altera-nebulisatorn och dosen administreras.

Cayston administreras via inhalation under 2-3 minuter med en Caystonspecifik Altera-nebulisator och Altera-aerosolgenerator ansluten till en eBase Controller eller en eFlow rapid-styrenhet. Cayston skall inte användas med någon annan typ av nebulisator eller aerosolgenerator. Cayston skall inte blandas med något annat läkemedel i Altera-nebulisatorn. Inga andra läkemedel får läggas i Altera-nebulisatorn.

Bered eller blanda inte Cayston med annan vätska eller annat läkemedel. Bered inte fler än en dos åt gången. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Pulver till lösning för nebulisator 75 mg Vitt till benvitt pulver
84 styck kombinationsförpackning, 23049:25, F, Övriga förskrivare:
tandläkare