

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cayston 75 mg polvere e solvente per soluzione per nebulizzatore.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene aztreonam lisina equivalente a 75 mg di aztreonam. Dopo la ricostituzione, la soluzione per nebulizzatore contiene 75 mg di aztreonam.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione per nebulizzatore.

Polvere di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cayston è indicato per la terapia soppressiva delle infezioni polmonari croniche dovute a *Pseudomonas aeruginosa* nei pazienti affetti da fibrosi cistica (FC) di età pari o superiore a 6 anni.

Si deve fare riferimento alle linee guida ufficiali per il corretto uso degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

I pazienti devono utilizzare un broncodilatatore prima di ogni dose di Cayston. I broncodilatatori a breve durata d'azione possono essere utilizzati da 15 minuti a 4 ore prima di ogni dose di Cayston e i broncodilatatori a lunga durata d'azione possono essere utilizzati da 30 minuti a 12 ore prima di ogni dose di Cayston.

Per i pazienti che assumono diverse terapie inalatorie, la successione temporale raccomandata per la somministrazione è la seguente:

1. broncodilatatore
2. mucolitici
3. e infine Cayston.

Adulti e bambini di età pari o superiore a 6 anni.

La dose raccomandata negli adulti è di 75 mg tre volte nelle 24 ore per 28 giorni.

Le dosi devono essere somministrate a distanza di almeno 4 ore l'una dall'altra.

Cayston può essere assunto in cicli ripetuti di 28 giorni di terapia seguiti da 28 giorni senza terapia con Cayston.

La dose nei bambini di età pari o superiore a 6 anni è la stessa degli adulti.

Anziani

Gli studi clinici condotti con Cayston non hanno incluso pazienti trattati con Cayston di età pari o superiore a 65 anni per poter determinare se questi rispondano diversamente rispetto ai pazienti più giovani. Se Cayston deve essere prescritto agli anziani, la posologia è la stessa in uso per gli adulti.

Compromissione renale

È noto che l'aztreonam viene escreto per via renale e pertanto, la somministrazione di Cayston ai pazienti con compromissione renale (creatinina sierica > 2 volte il limite superiore normale) deve essere effettuata con cautela. In caso di compromissione renale non è necessario alcun aggiustamento della dose, poiché la concentrazione sistemica di aztreonam dopo inalazione di Cayston è molto bassa (ammonta all'1% circa della concentrazione risultante da una dose di 500 mg di aztreonam iniettabile).

Compromissione epatica

Non vi sono dati relativi all'uso di Cayston nei pazienti con compromissione epatica severa (ALT o AST maggiore di 5 volte il limite superiore normale). In caso di compromissione epatica non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Cayston nei bambini di età inferiore a 6 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Per uso inalatorio.

Cayston deve essere utilizzato esclusivamente con il nebulizzatore portatile Altera e con il generatore di aerosol Altera collegato a un'unità di controllo eBase Controller o eFlow rapid. Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni allergiche

In caso di reazione allergica ad aztreonam, interrompere la somministrazione del medicinale ed iniziare un trattamento adeguato. La comparsa di un'eruzione cutanea può indicare una reazione allergica ad aztreonam.

Possono verificarsi reazioni crociate nei pazienti con un'anamnesi di allergia agli antibiotici beta-lattamici, come ad es. penicilline, cefalosporine e/o carbapenemi. I dati ottenuti negli animali e nell'uomo indicano un basso rischio di reazioni crociate tra aztreonam e antibiotici beta-lattamici. L'aztreonam, un monobattame, è solo debolmente immunogeno. Si raccomanda cautela in caso di somministrazione di Cayston a pazienti con anamnesi di allergia agli antibiotici beta-lattamici.

Fino ad oggi, le seguenti rare reazioni avverse severe sono state segnalate in seguito all'uso parenterale di altri medicinali contenenti aztreonam: necrolisi epidermica tossica, anafilassi, porpora, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, orticaria, petecchie, prurito, diaforesi.

Broncospasmo

Il broncospasmo (una riduzione acuta $\geq 15\%$ di FEV₁) è una complicanza associata alla terapia inalatoria. Il broncospasmo è stato segnalato dopo la somministrazione di Cayston (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono utilizzare un broncodilatatore prima di ogni dose di Cayston. Se si sospetta che un episodio di broncospasmo faccia parte di una reazione allergica, è necessario prendere le misure appropriate (vedere sopra il paragrafo “Reazioni allergiche”).

Emottisi

L'inalazione di soluzioni nebulizzate può indurre una tosse riflessa. L'uso di Cayston in pazienti pediatrici con FC è stato associato a emottisi durante i cicli di trattamento e potrebbe aver aggravato condizioni preesistenti. La somministrazione di Cayston in pazienti con FC con emottisi in corso deve essere intrapresa solo se si ritiene che i benefici del trattamento superino i rischi dell'induzione di un'ulteriore emorragia.

Altre precauzioni

L'efficacia non è stata stabilita in pazienti con una percentuale di FEV₁ prevista $> 75\%$. I pazienti con *Burkholderia cepacia* isolata dall'espettorato nei 2 anni precedenti sono stati esclusi dagli studi clinici.

L'aztreonam iniettabile non deve essere utilizzato con Altera o con altri nebulizzatori. L'aztreonam iniettabile non è stato formulato per l'inalazione poiché contiene arginina, una sostanza nota per provocare infiammazione polmonare.

Resistenza all'aztreonam, ad altri antibiotici e microrganismi correlati al trattamento

Lo sviluppo di ceppi di *P. aeruginosa* resistenti agli antibiotici e la superinfezione con altri patogeni rappresentano rischi potenziali associati alla terapia antibiotica. Lo sviluppo di resistenza durante la terapia inalatoria con aztreonam può limitare le opzioni terapeutiche nelle esacerbazioni acute. Negli studi clinici condotti su Cayston è stata osservata una riduzione della sensibilità di *P. aeruginosa* all'aztreonam e ad altri antibiotici beta-lattamici. In uno studio clinico su Cayston controllato verso farmaco attivo, della durata di 24 settimane, sono stati osservati aumenti del valore MIC₉₀ per tutti gli isolati di *P. aeruginosa* e aumenti delle percentuali di pazienti con *P. aeruginosa* resistente (valore MIC superiore al breakpoint parenterale) all'aztreonam, ad almeno 1 antibiotico beta-lattamico e a tutti e 6 gli antibiotici beta-lattamici testati (vedere paragrafo 5.1). La riduzione della sensibilità a *P. aeruginosa*, tuttavia, non era predittiva dell'efficacia clinica della terapia con Cayston durante lo studio. Tra i pazienti con *P. aeruginosa* multiresistente, sono stati osservati miglioramenti nei sintomi respiratori e nella funzione polmonare dopo il trattamento con Cayston. La comparsa di *P. aeruginosa* resistente all'aztreonam o ad altri antibiotici beta-lattamici somministrati per via parenterale potrebbe avere conseguenze sul trattamento delle esacerbazioni polmonari acute con antibiotici sistemici.

Nei pazienti trattati con diversi cicli di trattamento con Cayston, nel tempo si è osservato un aumento della prevalenza di *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA), *Staphylococcus aureus* sensibile alla meticillina (MSSA), *Aspergillus* e *Candida*. L'associazione tra l'isolamento persistente di MRSA e un peggioramento degli esiti clinici è stata riportata in letteratura. Durante gli studi clinici su Cayston, l'isolamento di MRSA non ha causato un peggioramento della funzione polmonare.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Tuttavia, non si sono osservati segni d'interazioni farmacologiche con aztreonam in studi clinici nei quali Cayston è stato somministrato congiuntamente a broncodilatatori, dornase alfa, enzimi pancreatici, azitromicina, tobramicina, steroidi a somministrazione orale (meno di 10 mg al giorno/20 mg a giorni alterni) e steroidi a somministrazione inalatoria.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati relativi all'uso dell'aztreonam in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

La concentrazione sistemica di aztreonam dopo inalazione di Cayston è bassa rispetto a una dose standard di aztreonam iniettabile (ammonta all'1% circa della concentrazione risultante da una dose di 500 mg di aztreonam iniettabile).

Cayston non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con aztreonam.

Allattamento

In seguito a somministrazione di aztreonam iniettabile, l'aztreonam è escreto nel latte materno a concentrazioni molto basse. La concentrazione sistemica di aztreonam dopo inalazione di Cayston ammonta all'1% circa della concentrazione risultante da una dose standard di aztreonam iniettabile. Per questa ragione, e per via del basso assorbimento orale, l'esposizione all'aztreonam dei bambini allattati da donne trattate con Cayston è verosimilmente estremamente bassa.

Cayston può essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

I dati non-clinici sulla fertilità relativi a aztreonam iniettabile non indicano alcun effetto avverso.

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

Cayston non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La valutazione delle reazioni avverse si basa sull'esperienza di quattro studi clinici di fase 3 condotti in pazienti con FC e infezione cronica da *P. aeruginosa* e su segnalazioni spontanee post-marketing. Nei due studi clinici di fase 3 controllati verso placebo in cui i pazienti ricevevano Cayston per 28 giorni, le reazioni avverse verificatesi più frequentemente con Cayston sono state tosse (58%), congestione nasale (18%), sibilo (15%), dolore faringolaringeo (13,0%), piressia (12%) e dispnea (10%).

Una riduzione acuta $\geq 15\%$ di FEV₁ è una complicanza associata alla terapia inalatoria, incluso Cayston (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse, considerate almeno possibilmente correlate al trattamento in base agli studi clinici e all'esperienza *post-marketing*, sono riportate di seguito, suddivise in base alla classificazione per sistemi e organi e per frequenza.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	
Molto comune:	tosse, congestione nasale, sibilo, dolore faringolaringeo, dispnea
Comune:	broncospasmo ¹ , fastidio al torace, rinorrea, emottisi ¹
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	
Comune:	eruzione cutanea ¹
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	
Comune:	artralgia
Non comune:	tumefazione articolare
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	
Molto comune:	piressia
<i>Esami diagnostici:</i>	
Comune:	test di funzionalità polmonare diminuito ¹

¹ Vedere il paragrafo Descrizione di alcune reazioni avverse

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Broncospasmo

La terapia inalatoria, incluso Cayston, può essere associata a broncospasmo (una riduzione acuta $\geq 15\%$ di FEV₁). Fare riferimento al paragrafo 4.4.

Emottisi

L'inalazione di soluzioni nebulizzate può indurre una tosse riflessa che potrebbe aggravare condizioni preesistenti (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni allergiche

Con l'uso di Cayston è stata osservata la comparsa di eruzione cutanea, che può indicare una reazione allergica ad aztreonam (vedere paragrafo 4.4).

Test di funzionalità polmonare diminuito

È stato segnalato un peggioramento del test di funzionalità polmonare correlato all'uso di Cayston, non associato, tuttavia, a una riduzione prolungata del FEV₁ (vedere paragrafo 5.1).

Fino ad oggi, le seguenti rare reazioni avverse severe sono state segnalate in seguito all'uso parenterale di altri medicinali contenenti aztreonam: necrolisi epidermica tossica, anafilassi, porpora, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, orticaria, petecchie, prurito, diaforesi.

Popolazione pediatrica

Un totale di 137 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni con infezione cronica da *P. aeruginosa* e percentuale di FEV₁ prevista $\leq 75\%$ ha ricevuto Cayston in studi clinici di fase 2 e di fase 3 (6-12 anni, n=35; 13-17 anni, n=102).

È stata osservata piressia con un tasso di incidenza superiore nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni rispetto agli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono state rilevate reazioni avverse specificamente associate al sovradosaggio di Cayston. Poiché la concentrazione plasmatica dell'aztreonam dopo la somministrazione di Cayston (75 mg) è di 0,6 µg/ml circa, rispetto a livelli sierici di 54 µg/ml riscontrati dopo la somministrazione di aztreonam iniettabile (500 mg), non si prevedono problemi di sicurezza associati al sovradosaggio di aztreonam.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico, altri antibatterici beta-lattamici, codice ATC: J01DF01

Meccanismo d'azione

L'aztreonam mostra attività *in vitro* contro patogeni aerobi gram-negativi, incluso *P. aeruginosa*. L'aztreonam si lega alle proteine leganti la penicillina dei batteri sensibili, portando all'inibizione della sintesi della parete cellulare batterica, seguita da filamentazione e lisi cellulare.

Meccanismi di resistenza

Nei pazienti affetti da FC con *P. aeruginosa* la perdita di sensibilità all'aztreonam si verifica attraverso la selezione di ceppi con mutazioni localizzate sul cromosoma oppure, raramente, attraverso l'acquisizione di geni tramite plasmidi/integrone.

Noti meccanismi di resistenza all'aztreonam, mediati da mutazioni di geni cromosomici, comprendono: iperespressione della beta-lattamasi di classe C AmpC e sopra regolazione della pompa di efflusso MexAB-OprM. I meccanismi noti di resistenza all'aztreonam mediati dall'acquisizione di geni comportano l'acquisizione di enzimi beta-lattamici ad ampio spettro (ESBLs) che idrolizzano a quattro componenti contenenti azoto, l'anello dell'aztreonam.

Le beta-lattamasi ESBL delle classi A, B e D possono presentare attività contro l'aztreonam. Le beta-lattamasi di classe A note per idrolizzare l'aztreonam comprendono quelle di tipo VEB (principalmente Sud-Est Asiatico), di tipo PER (Turchia) e di tipo GES e IBC (Francia, Grecia e Sud Africa). Raramente sono stati riportati organismi con metallo-beta-lattamasi (MBL), di classe B, che sono resistenti all'aztreonam, VIM-5 (*K. pneumoniae* e *P. aeruginosa* - Turchia), VIM-6 (*P. putida* - Singapore) e VIM-7 (*P. aeruginosa* - Stati Uniti), tuttavia è possibile che questi organismi esprimessero dei meccanismi di resistenza multipla e, quindi, che non fosse una MBL responsabile della resistenza all'aztreonam osservata. Sono state riportate raramente beta-lattamasi di classe D da isolati clinici di *P. aeruginosa*, OXA-11 (Turchia) e OXA-45 (Stati Uniti) che idrolizzano l'aztreonam.

Microbiologia

Un singolo campione di espettorato di un paziente con FC può contenere isolati multipli di *P. aeruginosa* e ogni isolato può avere un diverso grado di sensibilità *in vitro* all'aztreonam. I metodi di analisi *in vitro* della sensibilità agli antimicrobici utilizzati per la terapia parenterale con aztreonam possono essere utilizzati per monitorare la sensibilità di *P. aeruginosa* isolato dai pazienti con FC.

Negli studi di fase 3 su Cayston, controllati verso placebo, le concentrazioni locali di aztreonam sono state generalmente superiori ai valori MIC di aztreonam per *P. aeruginosa*, indipendentemente dal grado di sensibilità di *P. aeruginosa*.

Il trattamento fino a nove cicli di 28 giorni di Cayston 75 mg 3 volte al giorno ha prodotto miglioramenti clinicamente rilevanti della sintomatologia respiratoria, della funzione polmonare e

della densità di CFU di *P. aeruginosa* nell'espettorato; non sono stati osservati aumenti del valore MIC₅₀ di *P. aeruginosa* (variazione di diluizione di ± 2), mentre il valore MIC₉₀ è aumentato in modo intermittente fino a 4 volte il valore MIC iniziale. In uno studio clinico su Cayston controllato verso farmaco attivo, della durata di 24 settimane, non è stato osservato alcun aumento del valore MIC₅₀ di *P. aeruginosa* (variazione di diluizione di ± 2), mentre il valore MIC₉₀ è aumentato di 4 volte rispetto al valore MIC iniziale. Al termine dello studio, la percentuale di pazienti con valori MIC di *P. aeruginosa* per l'aztreonam superiori al breakpoint parenterale ($> 8 \mu\text{g/ml}$) è aumentata dal 34% al basale al 49%, la percentuale di pazienti con *P. aeruginosa* resistente ad almeno 1 antibiotico beta-lattamico è aumentata dal 56% al basale al 67% e la percentuale di pazienti con *P. aeruginosa* resistente a tutti e 6 gli antibiotici beta-lattamici testati è aumentata dal 13% al basale al 18%. Esiste il rischio che gli isolati di *P. aeruginosa* possano sviluppare resistenza all'aztreonam o ad altri antibiotici beta-lattamici in pazienti trattati con Cayston. L'emergenza di *P. aeruginosa* resistente all'aztreonam e ad altri antibiotici beta-lattamici somministrati per via parenterale potrebbe avere conseguenze sul trattamento delle esacerbazioni polmonari acute con antibiotici sistemici. Dopo il trattamento con Cayston, sono stati tuttavia osservati miglioramenti simili della funzione polmonare in pazienti con isolati di *P. aeruginosa* sensibili o resistenti all'aztreonam.

In studi sulla terapia con Cayston fino a nove cicli di 28 giorni, non sono stati osservati aumenti clinicamente significativi nell'isolamento correlato al trattamento di altri batteri patogeni gram-negativi delle vie respiratorie (*Burkholderia spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Alcaligenes spp.*). Durante la fase randomizzata dello studio GS-US-205-0110, della durata di 6 mesi, l'isolamento correlato al trattamento di MSSA e MRSA è stato osservato più frequentemente tra i pazienti trattati con aztreonam che tra i pazienti trattati con tobramicina soluzione per nebulizzatore (TNS). La maggioranza degli isolamenti correlati al trattamento è stata intermittente. L'isolamento persistente correlato al trattamento di MSSA (definito come assente allo screening/basale e presente in 3 o più visite consecutive) si è verificato nel 6% dei pazienti trattati con aztreonam rispetto al 3% dei pazienti trattati con TNS. L'isolamento intermittente correlato al trattamento di MRSA si è verificato nel 7% dei pazienti trattati con aztreonam rispetto all'1% dei pazienti trattati con TNS e l'isolamento persistente correlato al trattamento di MRSA si è verificato nel 3% dei pazienti trattati con aztreonam rispetto a nessun paziente trattato con TNS. In letteratura è stata riportata un'associazione tra l'isolamento persistente di MRSA, una malattia più severa e un aumento della mortalità. Durante gli studi clinici su Cayston, l'isolamento di MRSA non è stato correlato a un peggioramento della funzione polmonare.

Efficacia e sicurezza clinica

Cayston è stato confrontato con TNS in tre cicli di 28 giorni di trattamento in uno studio multicentrico, randomizzato, controllato verso farmaco attivo (GS-US-205-0110). I pazienti che partecipavano allo studio in Europa e che avevano completato almeno 1 ciclo di Cayston o di TNS durante la fase randomizzata, potevano successivamente ricevere fino a tre cicli di 28 giorni di Cayston in una fase di estensione in aperto. I criteri di inclusione comprendevano CF, una percentuale di FEV₁ prevista $\leq 75\%$, malattia polmonare stabile, coltura di espettorato recente positiva per *P. aeruginosa* e trattamento precedente con antibiotici nebulizzati senza dimostrazione di intolleranza al farmaco.

Cayston è stato valutato per un periodo di 28 giorni di trattamento (un ciclo) in due studi multicentrici randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo (CP-AI-005 e CP-AI-007). In seguito, i pazienti partecipanti a questi studi hanno potuto ricevere cicli ripetuti di Cayston in uno studio di *follow-on* in aperto (CP-AI-006). I criteri di inclusione hanno compreso FC, una percentuale di FEV₁ prevista al basale compresa tra il 25% e il 75% e un'infezione polmonare cronica da *P. aeruginosa*.

Complessivamente, in questi studi sono stati trattati 539 pazienti (78% adulti). Gli studi sono stati condotti con il sistema nebulizzatore Altera per la somministrazione di Cayston.

GS-US-205-0110

Nello studio GS-US-205-0110, 268 pazienti con FC e infezione polmonare cronica da *P. aeruginosa* sono stati randomizzati a ricevere Cayston (n=136) o TNS (n=132). Cinquantanove pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni sono stati inclusi nello studio. I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 a ricevere aztreonam (75 mg) somministrato per inalazione 3 volte al giorno o TNS (300 mg) somministrato 2 volte al giorno. I trattamenti sono stati somministrati per tre cicli di 28 giorni di terapia seguiti da 28 giorni senza terapia. Gli endpoint co-primari sono stati la non inferiorità di Cayston rispetto a TNS nella variazione relativa della percentuale di FEV₁ dal basale al giorno 28 prevista e la superiorità di Cayston rispetto a TNS nella variazione reale dal basale della percentuale di FEV₁ prevista nei 3 cicli di trattamento (media della variazione reale della percentuale di FEV₁ prevista osservata al termine di ciascun ciclo di trattamento).

La variazione media percentuale aggiustata prevista della percentuale di FEV₁ dal basale al giorno 28 è stata 8,35 e 0,55, rispettivamente, nei gruppi trattati con Cayston e TNS (differenza del trattamento: 7,80; p=0,0001; 95% CI: 3,86; 11,73). La variazione media reale aggiustata prevista della percentuale di FEV₁ dal basale nei 3 cicli di trattamento è stata 2,05 e -0,66, rispettivamente, nei gruppi trattati con Cayston e TNS (differenza del trattamento: 2,70; p=0,0023; 95% CI: 0,98; 4,43). I pazienti trattati con aztreonam hanno presentato un tempo più lungo prima di ricorrere ad antibiotici e.v. anti-pseudomonas correlati a eventi respiratori rispetto ai pazienti trattati con TNS (p=0,0025). Le stime di Kaplan-Meier per questo evento alla settimana 24 sono state del 36% nei pazienti trattati con aztreonam e del 54% nei pazienti trattati con TNS. Inoltre, i pazienti trattati con aztreonam hanno fatto ricorso a meno ricoveri ospedalieri dovuti a eventi respiratori (40 *versus* 58, p=0,044) e hanno presentato meno eventi respiratori che hanno richiesto l'uso di antibiotici anti-pseudomonas e.v. o per inalazione (84 *versus* 121, p=0,004) rispetto ai pazienti trattati con TNS. I pazienti trattati con aztreonam hanno anche mostrato miglioramenti medi maggiori dei punteggi CFQ-R della sintomatologia polmonare rispetto ai pazienti trattati con TNS nei 3 cicli di trattamento (6,30 *versus* 2,17, p=0,019).

Nel sottogruppo limitato di pazienti che hanno ricevuto tobramicina per inalazione per meno di 84 giorni nei precedenti 12 mesi (n=40), i miglioramenti della funzione polmonare al giorno 28 e nei tre cicli di trattamento di 28 giorni sono stati numericamente inferiori tra i pazienti trattati con aztreonam che tra i pazienti trattati con TNS.

CP-AI-007

Nello studio CP-AI-007 sono stati inclusi 164 pazienti adulti (prevalentemente) e pediatrici randomizzati 1:1 per il confronto tra Cayston 75 mg (80 pazienti) e placebo (84 pazienti), somministrati 3 volte al giorno per 28 giorni (un ciclo). I pazienti non dovevano essere stati trattati con antibiotici anti-pseudomonas per almeno 28 giorni prima del trattamento con il medicinale in studio.

La funzione polmonare e la sintomatologia respiratoria hanno mostrato un miglioramento significativo dal basale al giorno 28 nei pazienti trattati con un ciclo di Cayston.

CP-AI-005

Nello studio CP-AI-005 sono stati inclusi 246 pazienti adulti (prevalentemente) e pediatrici. Tutti i pazienti sono stati trattati con tobramicina soluzione per nebulizzatore (TNS) 300 mg, 2 volte al giorno nelle quattro settimane immediatamente precedenti il trattamento con Cayston o placebo 2 o 3 volte al giorno per 28 giorni. I pazienti hanno proseguito la propria terapia basale, inclusi gli antibiotici macrolidi. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:2:1:1 al trattamento con aztreonam 75 mg 2 o 3 volte al giorno o con lo stesso volume di placebo 2 o 3 volte al giorno per 28 giorni immediatamente dopo il ciclo di 28 giorni in aperto con TNS.

La terapia con aztreonam ha indotto un miglioramento significativo della funzione polmonare e della sintomatologia respiratoria al giorno 28 nei 66 pazienti trattati con un ciclo di Cayston di 75 mg 3 volte al giorno.

CP-AI-006

CP-AI-006 è stato uno studio di *follow-on* in aperto facente seguito a CP-AI-005 e CP-AI-007, per la valutazione della sicurezza dell'esposizione ripetuta ad aztreoname degli effetti sugli endpoint correlati alla patologia in cicli ripetuti di 28 giorni. Ai pazienti è stato somministrato Cayston con la stessa frequenza (2 o 3 volte al giorno) con la quale avevano ricevuto Cayston o il placebo negli studi randomizzati. I pazienti hanno proseguito la propria terapia basale e, quando indicato, nella maggior parte dei pazienti sono stati utilizzati antibiotici addizionali per il trattamento delle esacerbazioni. Ogni ciclo di 28 giorni con Cayston è stato seguito da un intervallo senza il medicinale di 28 giorni. Dopo nove cicli di terapia di 28 giorni, le misure di funzione polmonare (FEV₁), i punteggi CFQ-R della sintomatologia respiratoria e la densità di *P. aeruginosa* nell'espettorato hanno mostrato una tendenza al miglioramento nelle fasi di trattamento rispetto alle fasi in assenza di trattamento. Tuttavia, per la natura non controllata dello studio e i trattamenti concomitanti, non possono essere tratte conclusioni sul mantenimento del beneficio osservato a breve termine nel corso di cicli successivi di trattamento.

Popolazione pediatrica

Un totale di 137 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni con infezione cronica da *P. aeruginosa* e percentuale di FEV₁ prevista $\leq 75\%$ ha ricevuto Cayston in studi clinici di fase 2 e di fase 3. I pazienti pediatrici hanno presentato miglioramenti clinici con aztreonam, determinati da un aumento del FEV₁, un miglioramento dei punteggi CFQ-R di sintomatologia respiratoria e una riduzione della densità di *P. aeruginosa* nell'espettorato. Cayston è indicato per l'uso in pazienti pediatrici di età pari o superiore a 6 anni in cicli ripetuti di 28 giorni di terapia seguiti da 28 giorni senza terapia con Cayston in base alla sovramenzionata esperienza clinica.

Oltre ai 137 pazienti pediatrici con infezione cronica da *P. aeruginosa*, Cayston è stato analizzato in due studi clinici su pazienti pediatrici con infezione/colonizzazione di nuova insorgenza da *P. aeruginosa*:

GS-US-205-0162

In uno studio di fase 2 in aperto (GS-US-205-0162), 105 pazienti pediatrici di età compresa tra 3 mesi e < 18 anni (24 pazienti di età compresa tra 3 mesi e < 2 anni; 25 pazienti di età compresa tra 2 e < 6 anni; 56 pazienti di età compresa tra 6 e < 18 anni) con FC e documentata infezione/colonizzazione iniziale/di nuova insorgenza da *P. aeruginosa* hanno ricevuto Cayston 3 volte al giorno per un singolo ciclo di 28 giorni.

Dei 101 pazienti che presentavano colture positive per *P. aeruginosa* entro 30 giorni dall'arruolamento nello studio (56 dei quali (55,4%) erano liberi da *P. aeruginosa* al basale) e che hanno completato un ciclo di trattamento di 28 giorni, l'89,1% (n=90) era libero da *P. aeruginosa* al termine del trattamento (giorno 28) e il 75,2% (n=76) era libero da *P. aeruginosa* 1 mese dopo il termine del trattamento (giorno 56). In totale, 79 pazienti che hanno completato un ciclo di trattamento di 28 giorni e che non hanno ricevuto un ulteriore antibiotico anti-pseudomonas durante il periodo di trattamento sono stati valutabili 6 mesi dopo il termine del trattamento; di questi, il 58,2% (n=46) è rimasto libero da *P. aeruginosa* in quest'arco di tempo.

GS-US-205-1850

In uno studio di fase 3b (GS-US-205-1850), 149 pazienti pediatrici di età compresa tra 3 mesi e < 18 anni (30 pazienti di età compresa tra 3 mesi e < 2 anni; 42 pazienti di età compresa tra 2 e < 6 anni; 77 pazienti di età compresa tra 6 e < 18 anni) con FC e infezione/colonizzazione di nuova insorgenza da *P. aeruginosa* hanno ricevuto Cayston 3 volte al giorno, randomizzati per 14 giorni (74 pazienti) e 28 giorni (75 pazienti) in un rapporto 1:1.

Il ciclo di trattamento di 14 giorni non ha dimostrato non inferiorità rispetto al ciclo di trattamento di 28 giorni e, pertanto, il ciclo di terapia di 28 giorni rimane il trattamento raccomandato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Concentrazioni nell'espettorato

Le concentrazioni di aztreonam nell'espettorato di singoli pazienti hanno presentato una variabilità considerevole. Negli studi combinati di fase 3 controllati verso placebo, dieci minuti dopo una dose singola di 75 mg di aztreonam inalato nei giorni 0, 14 e 28, le concentrazioni medie nell'espettorato di 195 pazienti con FC sono state, rispettivamente, di 726 µg/g, 711 µg/g e 715 µg/g; ciò indica che non si verifica un accumulo di aztreonam dopo somministrazioni ripetute.

Concentrazioni plasmatiche

Le concentrazioni di aztreonam nel plasma di singoli pazienti hanno presentato una variabilità considerevole.

Un'ora dopo una singola dose di 75 mg di aztreonam inalato (approssimativamente al picco di concentrazione plasmatica), i livelli plasmatici medi nei pazienti con FC sono stati di 0,59 µg/ml. I picchi medi di concentrazione plasmatica nei giorni 0, 14 e 28 di un ciclo con 75 mg di aztreonam inalato 3 volte al giorno sono stati, rispettivamente, di 0,55 µg/ml, 0,67 µg/ml e 0,65 µg/ml; ciò indica che non si verifica un accumulo sistemico di aztreonam dopo 3 somministrazioni giornaliere. In confronto, la concentrazione sierica di aztreonam dopo somministrazione di aztreonam iniettabile (500 mg) è di 54 µg/ml circa.

Le concentrazioni di aztreonam nel plasma dei pazienti pediatrici di età compresa tra 3 mesi e < 6 anni sono paragonabili a quelle osservate nei bambini > 6 anni, negli adolescenti e negli adulti.

Distribuzione

Il legame di aztreonam alle proteine nel plasma è pari all'incirca al 77% a concentrazioni plasmatiche clinicamente rilevanti.

Metabolismo

L'aztreonam non viene ampiamente metabolizzato. Il metabolita principale (SQ26,992) è inattivo e si forma attraverso l'apertura per idrolisi dell'anello beta-lattamico. I dati sul recupero indicano che il 10% circa della dose è escreto sotto forma di questo metabolita.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione di aztreonam dal siero è approssimativamente di 2,1 ore per la somministrazione per via inalatoria, analogamente a quanto riportato per l'aztreonam iniettabile. Approssimativamente il 10% della dose totale di aztreonam inalato è escreto nelle urine sotto forma di medicinale immodificato, in confronto al 60-65% dopo somministrazione endovenosa di aztreonam iniettabile. L'aztreonam assorbito per via sistemica viene eliminato, in misura pressoché analoga, mediante secrezione tubulare attiva e filtrazione glomerulare.

Proprietà farmacocinetiche in popolazioni particolari

Età e sesso

Non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti dell'età o del sesso sulle proprietà farmacocinetiche di aztreonam.

Compromissione epatica e renale

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica in pazienti con compromissione renale o epatica.

Proprietà farmacocinetiche dell'aztreonam iniettabile

I picchi di aztreonam vengono raggiunti circa un'ora dopo la somministrazione i.m. Dopo dosi singole identiche per via i.m. o e.v., le concentrazioni sieriche sono paragonabili dopo 1 ora (1,5 ore dopo l'inizio dell'infusione e.v.) e, successivamente, le pendenze delle concentrazioni sieriche sono simili. L'emivita dell'aztreonam nel siero è stata, in media, pari a 1,7 ore nei soggetti con funzione renale normale, indipendentemente dalla dose e dalla via di somministrazione. Nei soggetti sani, il 60-70% di una singola dose i.m. o e.v. è stato recuperato nelle urine entro 8 ore e l'escrezione urinaria è stata sostanzialmente completa entro 12 ore.

Popolazione pediatrica

Gli studi di registrazione controllati verso placebo, di fase 2 e di fase 3, hanno permesso di confrontare le concentrazioni plasmatiche 1 ora dopo la somministrazione di Cayston in base all'età (da 6 a 12 anni, da 13 a 17 anni e ≥ 18 anni). I dati di questi studi hanno rivelato differenze minime nelle concentrazioni plasmatiche medie di aztreonam nei diversi gruppi di età dei pazienti che hanno ricevuto Cayston 3 volte al giorno.

I dati raggruppati relativi alla concentrazione nell'espettorato ottenuti negli studi di registrazione di fase 2 e di fase 3 hanno rivelato una concentrazione media più bassa nell'espettorato dei pazienti di età compresa tra 13 e 17 anni in seguito a una dose di Cayston 3 volte al giorno. Tutti i valori medi di concentrazione nell'espettorato, però, erano associati a deviazioni standard relativamente ampie.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Uno studio tossicologico per inalazione nel ratto, della durata di 104 settimane, condotto per determinare il potenziale cancerogeno con dosi crescenti di aztreonam, non ha mostrato alcun aumento delle neoplasie maligne correlate al medicinale.

Gli studi di genotossicità (test di aberrazione cromosomica e di mutazione del linfoma del topo) con aztreonam sono risultati negativi.

Studi di fertilità, di teratogenesi, perinatali e postnatali sono stati condotti nel ratto con aztreonam iniettabile per via e.v. a dosi giornaliere massime di 750 mg/kg, senza che si siano verificati effetti avversi. Il tasso di sopravvivenza nel periodo dell'allattamento è stato lievemente ridotto nella prole di ratti trattati con la dose massima.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

L-lisina

Solvente

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Flaconcino di polvere: 4 anni.

Solvente: 3 anni.

Dopo ricostituzione, si raccomanda l'uso immediato di Cayston. Se non utilizzata immediatamente, la soluzione ricostituita deve essere conservata a 2°C-8°C e utilizzata entro 8 ore. I tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flaconcino di polvere e fiala di solvente: conservare in frigorifero (2°C-8°C). I flaconcini e le fiale possono essere conservati fuori dal frigorifero, ma a una temperatura inferiore a 25°C, per un massimo di 28 giorni.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di polvere: flaconcino in vetro ambrato di tipo I con tappo grigio in gomma siliconata e ghiera a strappo in alluminio con una capsula di chiusura blu.

Solvente: fiala da 1 ml in polietilene a bassa densità.

Ogni confezione di Cayston per 28 giorni contiene 84 flaconcini di aztreonam liofilizzato e 88 fiale di solvente. Le quattro fiale di solvente supplementari sono fornite come riserva in caso di rovesciamento.

Sono disponibili le seguenti confezioni:

- confezione di Cayston per 28 giorni
- confezione contenente una confezione di Cayston per 28 giorni ed un nebulizzatore portatile Altera

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ricostituzione

Cayston deve essere ricostituito unicamente con il solvente fornito. Dopo ricostituzione, Cayston è una soluzione limpida, da incolore a leggermente colorata.

Si raccomanda di somministrare Cayston immediatamente dopo la ricostituzione con il solvente. Cayston non deve essere ricostituito fintanto che una dose non sia pronta per la somministrazione. Aprire un flaconcino di vetro contenente Cayston rimuovendo con attenzione la capsula di chiusura blu e l'anello metallico e quindi il tappo grigio in gomma. Trasferire il liquido contenuto in una fiala di solvente nel flaconcino di vetro. Scuotere quindi leggermente il flaconcino fino al completo dissolvimento del contenuto. Versare la soluzione di Cayston ricostituita nel nebulizzatore portatile Altera e somministrare la dose.

Cayston viene somministrato per via inalatoria nell'arco di 2-3 minuti, utilizzando un nebulizzatore portatile Altera specifico per Cayston e un generatore di aerosol Altera collegato a un'unità di

controllo eBase Controller o eFlow rapid. Cayston non deve essere utilizzato con altri tipi di nebulizzatori portatili o generatori di aerosol. Cayston non deve essere miscelato con altri medicinali nel nebulizzatore portatile Altera. Non versare altri medicinali nel nebulizzatore portatile Altera.

Non ricostituire o miscelare Cayston con altri solventi o medicinali. Non ricostituire più di una dose per volta. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

EU/1/09/543/001
EU/1/09/543/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 settembre 2009
Data del rinnovo più recente: 26 maggio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlanda

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

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

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

Piano di gestione del rischio (RMP)

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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