

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cayston® 75 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält Aztreonamlysin entsprechend 75 mg Aztreonam. Nach Rekonstitution enthält die Lösung für einen Vernebler 75 mg Aztreonam.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler.

Weißes bis cremefarbenes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Cayston wird angewendet zur suppressiven Behandlung chronischer Lungeninfektionen durch *Pseudomonas aeruginosa* bei Patienten mit Mukoviszidose (zystischer Fibrose, CF) ab einem Alter von 6 Jahren.

Offizielle Empfehlungen zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Patienten sollten vor jeder Cayston-Dosis einen Bronchodilatator anwenden. Kurz wirksame Bronchodilatoren können zwischen 15 Minuten und 4 Stunden und lang wirksame Bronchodilatoren zwischen 30 Minuten und 12 Stunden vor einer Cayston-Dosis angewendet werden.

Bei Patienten, die mehrere, unterschiedliche inhalative Therapien erhalten, wird für die Verabreichung folgende Reihenfolge empfohlen:

1. Bronchodilatator
2. Mukolytika
3. und zuletzt Cayston.

Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt 3-mal 75 mg innerhalb von 24 Stunden über 28 Tage.

Zwischen den einzelnen Anwendungen sollte mindestens ein Abstand von 4 Stunden liegen.

Cayston kann in aufeinanderfolgenden Behandlungszyklen, bestehend aus einem 28-tägigen Behandlungszeitraum gefolgt von einer 28-tägigen Behandlungspause, angewendet werden.

Die Dosierung für Kinder ab einem Alter von 6 Jahren entspricht der Dosierung für erwachsene Patienten.

Ältere Patienten

In den klinischen Studien mit Cayston waren keine mit Cayston behandelten Patienten ab 65 Jahren eingeschlossen, um zu beurteilen, ob diese anders auf das Arzneimittel ansprechen als jüngere Patienten. Wenn Cayston älteren Patienten verordnet werden soll, so entspricht die Dosierung derjenigen für Erwachsene.

Nierenfunktionsstörung

Da Aztreonam bekanntermaßen über die Nieren ausgeschieden wird, sollte Cayston bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (Serumkreatininwert auf mehr als das Doppelte des oberen Normalwertes erhöht) mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich, da die systemische Aztreonam-Konzentration nach Inhalation von Cayston sehr niedrig ist (ungefähr 1 % der Konzentration nach einer Dosis von 500 mg Aztreonam zur Injektion).

Leberfunktionsstörung

Über die Anwendung von Cayston bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (ALT- oder AST-Werte auf mehr als das 5fache des oberen Normalwertes erhöht) liegen keine Daten vor. Bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cayston bei Kindern unter 6 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zur Inhalation.

Cayston darf nur mit dem Altera-Vernebler und Altera-Aerosolerzeuger, angeschlossen an einen eBase-Controller oder eine eFlow-rapid-Steuerungseinheit, verwendet werden. Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allergische Reaktionen

Falls es zu einer allergischen Reaktion auf Aztreonam kommt, ist das Arzneimittel abzusetzen und eine entsprechende Behandlung einzuleiten. Die Entwicklung eines Exanthems kann auf eine allergische Reaktion gegenüber Aztreonam hinweisen.

Bei Patienten mit einer bekannten Allergie gegenüber Betalactam-Antibiotika wie Penicillinen, Cephalosporinen und/oder Carbapenemen kann eine Kreuzreaktivität auftreten. Nach den im Tierversuch und beim Menschen erhobenen Daten ist das Risiko einer Kreuzreaktivität zwischen Aztreonam und Betalactam-Antibiotika gering. Aztreonam, ein Monobactam, ist nur schwach immunogen. Bei der Verabreichung von Cayston an Patienten mit bekannter Betalactam-Allergie ist Vorsicht geboten.

Über die folgenden seltenen und schwerwiegenden Nebenwirkungen wurde nach parenteraler Anwendung von Arzneimitteln, die Aztreonam enthalten, berichtet: toxische epidermale Nekrolyse, Anaphylaxie, Purpura, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Petechien, Pruritus, Schwitzen.

Bronchospasmus

Ein Bronchospasmus (eine akute Verminderung des FEV₁ um ≥ 15 %) ist eine Komplikation bei Aerosoltherapien. Nach der Anwendung von Cayston wurde über Bronchospasmus berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten vor jeder Cayston-Dosis einen Bronchodilatator anwenden. Wenn vermutet wird, dass ein Bronchospasmus Teil einer allergischen Reaktion ist, sollten entsprechende Maßnahmen ergriffen werden (siehe Absatz oben „Allergische Reaktionen“).

Hämoptyse

Die Inhalation vernebelter Lösungen kann einen Hustenreflex auslösen. Die Anwendung von Cayston bei pädiatrischen CF-Patienten wurde mit Hämoptyse während der Behandlungszyklen assoziiert und könnte die dafür zugrunde liegenden Ursachen verstärkt haben. Die Verabreichung von Cayston bei CF-Patienten mit aktiver Hämoptyse sollte nur dann erfolgen, wenn der Nutzen der Behandlung das Risiko, weitere Blutungen auszulösen, überwiegt.

Weitere Vorsichtsmaßnahmen

Die Wirksamkeit wurde bei Patienten mit erwarteten FEV₁-Prozentwerten von > 75 % nicht untersucht. Patienten, bei denen innerhalb der vorhergehenden 2 Jahre *Burkholderia cepacia* aus dem Sputum isoliert worden war, waren von den klinischen Studien ausgeschlossen.

Aztreonam zur Injektion darf nicht im Altera- oder in anderen Verneblern angewendet werden. Aztreonam zur Injektion wurde nicht für die Inhalation formuliert und enthält Arginin, das zu einer entzündlichen Reaktion in der Lunge führen kann.

Resistenz gegen Aztreonam und andere Antibiotika sowie unter der Behandlung in Erscheinung tretende Mikroorganismen

Die Entwicklung von antibiotikaresistenten *P.-aeruginosa*-Keimen und eine Superinfektion mit anderen pathogenen Keimen zählen zu den möglichen Risiken einer Antibiotikatherapie. Die Resistenzentwicklung unter einer Inhalationstherapie mit Aztreonam könnte die verfügbaren Therapiemöglichkeiten während akuter Exazerbationen einschränken. In klinischen Studien mit Cayston wurde eine Abnahme der Empfindlichkeit von *P.-aeruginosa* gegen Aztreonam und andere Betalactam-Antibiotika beobachtet: in einer 24-wöchigen aktiv kontrollierten klinischen Studie zur Cayston-Therapie wurden Erhöhungen der MHK₉₀-Werte für alle *P.-aeruginosa*-Isolate und der prozentualen Anteile der Patienten mit *P.-aeruginosa*-Keimen mit Resistenz (MHK-Werte über der parenteralen Empfindlichkeitsgrenze) gegen Aztreonam, gegen mindestens ein Betalactam-Antibiotikum und gegen alle 6 getesteten Betalactam-Antibiotika beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Eine verminderte Empfindlichkeit von *P.-aeruginosa* hatte jedoch keine Aussagekraft für die klinische Wirksamkeit einer Therapie mit Cayston während des Studienzeitraums. Unter den Patienten mit multiresistenten *P.-aeruginosa*-Keimen wurde nach einer Behandlung mit Cayston eine Verbesserung der Atemwegssymptomatik und der Lungenfunktion beobachtet. Das Auftreten einer parenteralen *P.-aeruginosa*-Resistenz gegen Aztreonam oder andere Betalactam-Antibiotika könnte mögliche Auswirkungen auf die Behandlung akuter pulmonaler Exazerbationen mit systemischen Antibiotika haben.

Bei Patienten, die mehrere Behandlungszyklen mit Cayston erhalten hatten, war im Verlauf der Zeit eine erhöhte Prävalenz von Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA), Methicillinsensitivem *S. aureus* (MSSA) sowie von *Aspergillus*- und *Candida*-Spezies zu beobachten. In der Literatur wurde über einen Zusammenhang zwischen persistierendem Nachweis von MRSA und

einem ungünstigeren klinischen Verlauf berichtet. Während klinischer Studien mit Cayston war ein Nachweis von MRSA nicht mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion assoziiert.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. In klinischen Studien, in denen Cayston gleichzeitig mit Bronchodilatoren, Dornase alfa, Pankreasenzymen, Azithromycin, Tobramycin, oralen Kortikosteroiden (weniger als 10 mg täglich/20 mg jeden zweiten Tag) und inhalativen Kortikosteroiden angewendet wurde, fanden sich jedoch keine Hinweise auf Arzneimittel-Wechselwirkungen mit Aztreonam.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Aztreonam bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Die systemische Aztreonam-Konzentration nach Inhalation von Cayston fällt im Vergleich zur Konzentration nach einer Standarddosis von Aztreonam zur Injektion niedrig aus (ungefähr 1 % der Konzentration nach einer Dosis von 500 mg Aztreonam zur Injektion).

Cayston darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Aztreonam aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Nach Anwendung von Aztreonam zur Injektion wird Aztreonam in sehr geringen Konzentrationen in die Muttermilch ausgeschieden. Nach Inhalation von Cayston entspricht die systemische Aztreonam-Konzentration ungefähr 1 % der Konzentration nach einer Standarddosis von Aztreonam zur Injektion. Deshalb, und aufgrund der geringen oralen Resorption, ist die Aztreonam-Exposition bei gestillten Säuglingen, deren Mütter mit Cayston behandelt werden, wahrscheinlich äußerst gering.

Cayston kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Präklinische Daten zur Fertilität für Aztreonam zur Injektion ergaben keine Hinweise auf unerwünschte Ereignisse.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cayston hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil

Die Beurteilung der Nebenwirkungen beruht auf den Erfahrungen aus vier klinischen Phase 3-Studien mit CF-Patienten mit chronischer *P.-aeruginosa*-Infektion und spontanen Berichten seit der Markteinführung.

Die in den beiden placebokontrollierten klinischen Phase 3-Studien, in denen die Patienten Cayston über einen Zeitraum von 28 Tagen erhielten, am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen von

Cayston waren Husten (58 %), verstopfte Nase (18 %), pfeifendes Atemgeräusch (15 %), pharyngolaryngeale Schmerzen (13 %) Fieber (12 %) und Dyspnoe (10 %).

Eine akute Verminderung des FEV₁ um ≥ 15 % ist eine Komplikation bei Aerosoltherapien, die auch bei Cayston berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, für die ein Kausalzusammenhang mit der Behandlung aus klinischen Studien und aus Erfahrungen aus der Anwendung seit Markteinführung zumindest als möglich erachtet wird, sind im Folgenden nach Organsystem und Häufigkeit gegliedert.

Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:</i>	
Sehr häufig:	Husten, verstopfte Nase, pfeifendes Atemgeräusch, pharyngolaryngeale Schmerzen, Dyspnoe
Häufig:	Bronchospasmus ¹ , Brustbeschwerden, Rhinorrhoe, Hämoptyse ¹
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:</i>	
Häufig:	Exanthem ¹
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:</i>	
Häufig:	Arthralgie
Gelegentlich:	Gelenkschwellung
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:</i>	
Sehr häufig:	Fieber
<i>Untersuchungen:</i>	
Häufig:	Verminderte Werte bei Lungenfunktionstests ¹

¹ Siehe Abschnitt Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bronchospasmus

Aerosoltherapien, einschließlich Cayston, können im Zusammenhang mit Bronchospasmus (einer akuten Verminderung des FEV₁ um ≥ 15 %) stehen. Beachten Sie Abschnitt 4.4.

Hämoptyse

Die Inhalation vernebelter Lösungen kann einen Hustenreflex auslösen, der die für eine Hämoptyse zugrunde liegenden Ursachen verstärken könnte (siehe Abschnitt 4.4).

Allergische Reaktionen

Bei der Anwendung von Cayston wurde über Exantheme berichtet, was auf eine allergische Reaktion gegenüber Aztreonam hinweisen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Verminderte Werte bei Lungenfunktionstests

Bei der Anwendung von Cayston wurde über verminderte Werte bei Lungenfunktionstests berichtet, jedoch stand dies nicht mit einer anhaltenden Abnahme der FEV₁ in Zusammenhang (siehe Abschnitt 5.1).

Über die folgenden seltenen und schwerwiegenden Nebenwirkungen wurde nach parenteraler Anwendung von Arzneimitteln, die Aztreonam enthalten, berichtet: toxische epidermale Nekrolyse, Anaphylaxie, Purpura, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Petechien, Pruritus, Schwitzen.

Kinder und Jugendliche

Insgesamt 137 pädiatrische Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren mit chronischer *P.-aeruginosa*-Infektion und erwarteten FEV₁-Prozentwerten von ≤ 75 % erhielten Cayston in klinischen Phase 2- und Phase 3-Studien (6-12 Jahre, n=35; 13-17 Jahre, n=102).

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren wurde eine erhöhte Inzidenzrate von Fieber im Vergleich zu erwachsenen Patienten beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Nebenwirkungen identifiziert, die speziell mit einer Überdosierung von Cayston im Zusammenhang standen. Da die Plasmakonzentration von Aztreonam nach Anwendung von Cayston (75 mg) etwa 0,6 Mikrogramm/ml beträgt, im Vergleich zu Serumkonzentrationen von 54 Mikrogramm/ml nach Anwendung von Aztreonam zur Injektion (500 mg), sind keine Probleme bezüglich der Sicherheit bei einer Überdosierung von Aztreonam zu erwarten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, andere Betalactam-Antibiotika, ATC-Code: J01DF01

Wirkmechanismus

Aztreonam zeigt *In-vitro*-Aktivität bei Gram-negativen aeroben Erregern einschließlich *P. aeruginosa*. Aztreonam bindet an Penicillin-bindende Proteine empfindlicher Bakterien, was zur Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese mit nachfolgender Filamentbildung und Zellyse führt.

Resistenzmechanismen

Zu einem Verlust der Empfindlichkeit gegen Aztreonam bei CF-Patienten mit *P.-aeruginosa*-Infektion kommt es entweder aufgrund der Selektion von Stämmen mit Mutationen, die auf dem Chromosom lokalisiert sind, oder seltener durch Erwerb von Plasmid/Integron-vermittelten Genen.

Bekannte Mechanismen einer durch Mutation chromosomaler Gene vermittelten Resistenz gegen Aztreonam umfassen: Hyperexpression der Klasse-C-Betalactamase AmpC und Hochregulierung der Effluxpumpe MexAB-OprM. Der bekannte Mechanismus einer durch Generwerb vermittelten Resistenz gegen Aztreonam beinhaltet den Erwerb von Betalactamasen mit erweitertem Spektrum (extended spectrum beta-lactam enzymes, ESBLs), die den viergliedrigen stickstoffhaltigen Aztreonamring hydrolysieren.

ESBLs aus den Betalactamase-Klassen A, B und D können über eine Aktivität gegen Aztreonam verfügen. Klasse-A-Betalactamasen, die Berichten zufolge Aztreonam hydrolysieren, umfassen den VEB-Typ (vorwiegend Südostasien), den PER-Typ (Türkei) sowie die GES- und IBC-Typen (Frankreich, Griechenland und Südafrika). Selten wurde über Organismen mit Metallo-Betalactamasen (MBL), Klasse B, berichtet, die gegen Aztreonam resistent waren: VIM-5 (*K. pneumoniae* und *P. aeruginosa* - Türkei), VIM-6 (*P. putida* - Singapur) und VIM-7 (*P. aeruginosa*

- USA). Da diese Organismen aber möglicherweise über multiple Resistenzmechanismen verfügten, ist nicht erwiesen, dass eine MBL für die festgestellte Resistenz gegen Aztreonam verantwortlich war. Es gibt nur wenige Berichte über Klasse-D-Betalactamasen aus klinischen *P. aeruginosa*-Isolaten, nämlich OXA-11 (Türkei) und OXA-45 (USA), die Aztreonam hydrolysieren.

Mikrobiologie

Eine einzelne Sputumprobe eines CF-Patienten kann mehrere Stämme von *P. aeruginosa*-Keimen enthalten, und jeder Stamm kann eine unterschiedlich starke *In-vitro*-Empfindlichkeit gegen Aztreonam aufweisen. Die im Rahmen der parenteralen Aztreonam-Therapie eingesetzten Methoden zur *In-vitro*-Testung der antimikrobiellen Empfindlichkeit können auch bei der Überwachung der Empfindlichkeit von *P. aeruginosa*-Keimen eingesetzt werden, die von CF-Patienten isoliert wurden.

In den placebokontrollierten Phase 3-Studien mit Cayston lagen die lokalen Aztreonam-Konzentrationen allgemein über den MHK-Werten von Aztreonam für *P. aeruginosa*, unabhängig vom Grad der Empfindlichkeit von *P. aeruginosa*.

Eine Behandlung mit bis zu neun 28-tägigen Zyklen mit 75 mg Cayston 3-mal täglich führte zu einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der Atemwegssymptomatik und der Lungenfunktion sowie einer Abnahme der Dichte der koloniebildenden Einheiten von *P. aeruginosa*-Keimen im Sputum: es wurden keine Erhöhungen der MHK₅₀ (± 2 Verdünnungsstufen) für *P. aeruginosa* beobachtet, wohingegen die MHK₉₀ zeitweise auf das 4-fache des initialen MHK-Werts anstieg. In einer 24-wöchigen aktiv kontrollierten klinischen Studie zur Cayston-Therapie wurden keine Erhöhungen der MHK₅₀ (± 2 Verdünnungsstufen) für *P. aeruginosa* beobachtet, wohingegen die MHK₉₀ auf das 4-fache des initialen MHK-Werts anstieg. Am Ende der Studie stieg der prozentuale Anteil der Patienten mit MHK-Werten von Aztreonam für *P. aeruginosa* über die parenterale Empfindlichkeitsgrenze (> 8 Mikrogramm/ml) von 34 % bei Studienbeginn auf 49 %. Der prozentuale Anteil der Patienten mit resistenten *P. aeruginosa*-Keimen gegen mindestens ein Betalactam-Antibiotikum nahm von 56 % bei Studienbeginn auf 67 % zu. Der prozentuale Anteil der Patienten mit resistenten *P. aeruginosa*-Keimen gegen alle 6 getesteten Betalactam-Antibiotika nahm von 13 % bei Studienbeginn auf 18 % zu. Es besteht ein Risiko, dass *P. aeruginosa*-Isolate bei Patienten unter Behandlung mit Cayston eine Resistenz gegen Aztreonam oder andere Betalactam-Antibiotika entwickeln. Das Auftreten einer parenteralen *P. aeruginosa*-Resistenz gegen Aztreonam und andere Betalactam-Antibiotika könnte mögliche Auswirkungen auf die Behandlung akuter pulmonaler Exazerbationen mit systemischen Antibiotika haben. Allerdings wurden nach der Behandlung mit Cayston unter den Patienten mit Aztreonam-empfindlichen oder -resistenten *P. aeruginosa*-Isolaten vergleichbare Verbesserungen der Lungenfunktion festgestellt.

In Studien mit bis zu neun 28-tägigen Zyklen einer Cayston-Therapie zeigte sich keine klinisch bedeutsame Zunahme bei der Isolierung anderer Gram-negativer respiratorischer pathogener Keime (*Burkholderia*-Spezies, *Stenotrophomonas maltophilia* und *Alcaligenes*-Spezies) während dieser Behandlung. Während der 6-monatigen randomisierten Phase der Studie GS-US-205-0110 wurden bei mit Aztreonam behandelten Patienten unter der Behandlung aufgetretene Isolate von MSSA und MRSA häufiger beobachtet als bei mit Tobramycin Lösung für einen Vernebler (*Tobramycin Nebuliser Solution*, TNS) behandelten Patienten. Die Mehrzahl der unter der Behandlung nachgewiesenen Isolate trat nur intermittierend auf. Ein unter der Behandlung persistierender Nachweis von MSSA (definiert als Abwesenheit beim Screening/bei Studienbeginn, dann anwesend an drei oder mehr anschließenden, aufeinanderfolgenden Vorstellungen) erfolgte bei 6 % der mit Aztreonam behandelten Patienten im Vergleich zu 3 % der mit TNS behandelten Patienten. Ein unter der Behandlung intermittierender Nachweis von MRSA erfolgte bei 7 % der mit Aztreonam behandelten Patienten im Vergleich zu 1 % der mit TNS behandelten Patienten. Ein unter der Behandlung persistierender Nachweis von MRSA erfolgte bei 3 % der mit Aztreonam behandelten Patienten im Vergleich zu keinem der mit TNS behandelten Patienten. In der Literatur wurde über einen Zusammenhang zwischen persistierendem Nachweis von MRSA und schwereren Krankheitsverläufen sowie einer erhöhten Mortalität berichtet. Während klinischer Studien mit Cayston war ein Nachweis von MRSA nicht mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion assoziiert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Cayston wurde in einer randomisierten, aktiv kontrollierten, multizentrischen Studie (GS-US-205-0110) über drei 28-tägige Behandlungszyklen mit TNS verglichen. In dieser Studie teilnehmende Patienten in Europa, die mindestens 1 Behandlungszyklus mit Cayston oder TNS während der randomisierten Phase beendet hatten, konnten anschließend in einer nicht verblindeten Verlängerungsphase bis zu drei weitere 28-tägige Behandlungszyklen mit Cayston erhalten. Die Einschlusskriterien waren: CF, erwartete FEV₁-Prozentwerte von ≤ 75 %, stabile Lungenerkrankung, eine kürzlich positive *P. aeruginosa*-Kultur aus dem Sputum, sowie eine vorangegangene Behandlung mit vernebelten Antibiotika ohne bekannte Arzneimittelunverträglichkeiten.

In zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Studien (CP-AI-005 und CP-AI-007) wurde Cayston über einen Behandlungszeitraum von 28 Tagen (ein Zyklus) untersucht. Die an diesen Studien teilnehmenden Patienten hatten die Möglichkeit, im Anschluß in einer nicht verblindeten Folgestudie (CP-AI-006) Mehrfachzyklen von Cayston zu erhalten. Die Einschlusskriterien waren: CF, mit einem erwarteten FEV₁ -Prozentwert bei Studienbeginn zwischen 25 % und 75 %, sowie eine chronische Lungeninfektion mit *P. aeruginosa*.

Insgesamt wurden in diesen Studien 539 Patienten (78 % Erwachsene) behandelt. In den Studien wurde das Altera-Vernebler-System verwendet, um Cayston zu verabreichen.

GS-US-205-0110

In der Studie GS-US-205-0110 wurden 268 Patienten mit CF und chronischer Lungeninfektionen durch *P. aeruginosa* randomisiert. Diese erhielten Cayston (n=136) oder TNS (n=132). 59 pädiatrische Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren wurden in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert und erhielten entweder Aztreonam (75 mg) 3-mal täglich oder TNS (300 mg) 2-mal täglich inhalativ verabreicht. Die Behandlung erfolgte in drei Behandlungszyklen, auf jeden 28-tägigen Therapiezyklus folgte eine 28-tägige Behandlungspause. Die ko-primären Endpunkte waren der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Cayston gegenüber TNS bezüglich der relativen Veränderung der erwarteten FEV₁-Prozentwerte bei Studienbeginn bis Tag 28 und die Überlegenheit von Cayston gegenüber TNS in Bezug auf die absolute Veränderung der erwarteten FEV₁-Prozentwerte bei Studienbeginn über drei Behandlungszyklen (der Durchschnitt der absoluten Veränderung der erwarteten FEV₁-Prozentwerte wurde am Ende eines jeden Behandlungszyklus ermittelt).

Das adjustierte Mittel der prozentualen Veränderung der erwarteten FEV₁-Prozentwerte ab Studienbeginn bis Tag 28 betrug 8,35 in der Cayston- und 0,55 in der TNS-Gruppe (Differenz nach Behandlung: 7,80; p=0,0001; 95 % CI: 3,86, 11,73). Das adjustierte Mittel der absoluten Veränderung der erwarteten FEV₁-Prozentwerte bei Studienbeginn über drei Behandlungszyklen betrug 2,05 in der Cayston- und -0,66 in der TNS-Gruppe (Differenz nach Behandlung: 2,70; p=0,0023; 95 % CI: 0,98, 4,43). Bei den Patienten unter der Behandlung mit Aztreonam wurde im Vergleich zu Patienten unter der Behandlung mit TNS eine längere Zeit bis zum Bedarf von i.v. Antipseudomonas-Antibiotika aufgrund von respiratorischen Ereignissen festgestellt (p=0,0025). Die Kaplan-Meier-Werte für diese Ereignisrate nach 24 Wochen lagen bei 36 % bei den mit Aztreonam behandelten Patienten und bei 54 % bei den mit TNS behandelten Patienten. Des Weiteren wiesen die mit Aztreonam behandelten Patienten weniger Krankenhauseinweisungen aufgrund von respiratorischen Ereignissen auf als die mit TNS behandelten Patienten (40 versus 58; p=0,044), sowie weniger respiratorische Ereignisse, die eine Anwendung von i.v. oder inhalativen Antipseudomonas-Antibiotika erforderlich machte (84 versus 121; p=0,004). Auch zeigten die mit Aztreonam behandelten Patienten im Vergleich zu den mit TNS behandelten Patienten über drei Behandlungszyklen stärkere Verbesserungen der Mittelwerte bei den CFQ-R Scores für die Atemwegssymptomatik (6,30 versus 2,17; p=0,019).

In der kleinen Subgruppe mit Patienten, die in den vorangegangenen 12 Monaten über weniger als 84 Tage inhalatives Tobramycin erhalten hatten (n=40), war die Verbesserung der Lungenfunktion

nach 28 Tagen sowie über drei 28-tägige Behandlungszyklen bei den mit Aztreonam behandelten Patienten numerisch kleiner als bei den mit TNS behandelten Patienten.

CP-AI-007

Für die Studie CP-AI-007 wurden 164 (überwiegend) erwachsene und pädiatrische Patienten eingeschlossen, die im Verhältnis 1:1 randomisiert wurden. Verglichen wurde die dreimal tägliche Gabe von Cayston 75 mg (80 Patienten) mit Placebo (84 Patienten) über einen Zeitraum von 28 Tagen (ein Zyklus). Mindestens 28 Tage vor der Behandlung mit der Studienmedikation durften die Patienten keine Antipseudomonas-Antibiotika erhalten.

Bei den Patienten, die einen Cayston-Behandlungszyklus erhalten hatten, kam es zwischen Studienbeginn und Tag 28 zu einer bedeutsamen Verbesserung der Lungenfunktion und der Atemwegssymptomatik.

CP-AI-005

Für die Studie CP-AI-005 wurden 246 (überwiegend) erwachsene und pädiatrische Patienten eingeschlossen. Alle Patienten erhielten zweimal täglich 300 mg Tobramycin „Lösung für einen Vernebler“ (TNS), für vier Wochen, bevor sie direkt im Anschluss für 28 Tage entweder Cayston oder Placebo jeweils zwei- oder dreimal täglich erhielten. Die Patienten führten ihre Basis-Medikation, einschließlich Makrolid-Antibiotika, fort. Die Patienten wurden randomisiert im Verhältnis 2:2:1:1 für die Behandlung mit Aztreonam 75 mg, zwei- oder dreimal täglich, oder mit einem volumen-angepassten inhalativen Placebo, zwei- oder dreimal täglich über einen Zeitraum von 28 Tagen, jeweils nach einer einleitenden, nicht verblindeten Vorbehandlung mit TNS.

Bei den 66 Patienten, die einen Zyklus mit dreimal täglich 75 mg Cayston erhalten hatten, bewirkte die Behandlung mit Aztreonam eine bedeutsame Verbesserung der Lungenfunktion und der Atemwegssymptomatik an Tag 28.

CP-AI-006

Die Studie CP-AI-006 war eine nicht verblindete Folgestudie der Studien CP-AI-005 und CP-AI-007 zur Evaluation der Sicherheit einer wiederholten Exposition gegenüber Aztreonam sowie des Effektes auf die krankheitsbezogenen Endpunkte über mehrfache 28-tägige Zyklen. Die Patienten erhielten Cayston in derselben Häufigkeit (zwei- oder dreimal täglich) wie in den randomisierten Studien mit Cayston oder Placebo. Die Patienten führten ihre Basis-Medikation fort, und, falls erforderlich, wurden zusätzlich Antibiotika bei der Mehrzahl der Patienten zur Behandlung einer Exazerbation verabreicht. Auf jeden 28-tägigen Zyklus mit Cayston folgte eine 28-tägige Behandlungspause. Über die neun 28-tägigen Therapiezyklen zeigte sich unter Behandlung eine tendenzielle Verbesserung bei den Messungen der Lungenfunktion (FEV₁), den CFQ-R Scores für die Atemwegssymptomatik sowie der Dichte von *P. aeruginosa*-Keimen im Sputum, verglichen mit den Behandlungspausen. Aufgrund des nicht-kontrollierten Studiendesigns und der Begleitmedikationen kann jedoch nicht der Schluss gezogen werden, dass der beobachtete kurzzeitige Nutzen auch für die nachfolgenden Behandlungszyklen gilt.

Kinder und Jugendliche

Insgesamt 137 pädiatrische Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren mit chronischer *P. aeruginosa*-Infektion und erwarteten FEV₁-Prozentwerten von ≤ 75 % erhielten Cayston in klinischen Phase 2- und Phase 3-Studien. Gemessen an einer Erhöhung der FEV₁-Werte, der Verbesserung bei den CFQ-R Scores für die Atemwegssymptomatik sowie der Abnahme der Dichte von *P. aeruginosa*-Keimen im Sputum wiesen die pädiatrischen Patienten klinische Verbesserungen mit Aztreonam auf. Auf der Basis dieser klinischen Erfahrungswerte ist Cayston mit aufeinanderfolgenden Behandlungszyklen, bestehend aus einem 28-tägigen Behandlungszeitraum gefolgt von einer 28-tägigen Behandlungspause, für die Behandlung pädiatrischer Patienten ab einem Alter von 6 Jahren angezeigt.

Zusätzlich zu den 137 pädiatrischen Patienten mit chronischer *P. aeruginosa*-Infektion wurde Cayston in zwei klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten mit neuem Nachweis einer Infektion/Kolonisation mit *P. aeruginosa* untersucht:

GS-US-205-0162

In einer nicht verblindeten Phase 2-Studie (GS-US-205-0162) erhielten 105 pädiatrische Patienten im Alter von 3 Monaten bis < 18 Jahren (24 Patienten im Alter von 3 Monaten bis < 2 Jahren; 25 Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren; 56 Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren) mit CF und einem dokumentierten Erstdnachweis/neuen Nachweis einer Infektion/Kolonisation mit *P. aeruginosa* Cayston 3-mal täglich in einem einzelnen 28-tägigen Behandlungszyklus.

Von den 101 Patienten mit einer positiven *P. aeruginosa*-Kultur während des 30-tägigen Einschlusszeitraumes in die Studie, von denen bei Studienbeginn 56 (55,4 %) frei von *P. aeruginosa* waren, und die einen 28-tägigen Behandlungszyklus beendet haben, waren 89,1 % (n=90) am Ende der Behandlung (Tag 28) und 75,2 % (n=76) 1 Monat nach dem Ende der Behandlung (Tag 56) frei von *P. aeruginosa*. Insgesamt waren 79 Patienten, die einen 28-tägigen Behandlungszyklus beendet haben und während des Behandlungszeitraums kein zusätzliches Antipseudomonas-Antibiotikum erhielten, 6 Monate nach Behandlungsende auswertbar; von diesen blieben über diesen Zeitraum 58,2 % (n=46) frei von *P. aeruginosa*.

GS-US-205-1850

In einer Phase 3b-Studie (GS-US-205-1850) erhielten 149 pädiatrische Patienten im Alter von 3 Monaten bis < 18 Jahren (30 Patienten im Alter von 3 Monaten bis < 2 Jahren; 42 Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren; 77 Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren) mit CF und einem neuen Nachweis einer Infektion/Kolonisation mit *P. aeruginosa* Cayston 3-mal täglich randomisiert in einem Verhältnis von 1:1 über 14 Tage (74 Patienten) bzw. 28 Tage (75 Patienten).

Der 14-tägige Behandlungszyklus zeigte keine Nicht-Unterlegenheit gegenüber dem 28-tägigen Behandlungszyklus; daher bleibt ein 28-tägiger Behandlungszyklus die empfohlene Behandlung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Konzentrationen im Sputum

Die Aztreonam-Konzentrationen im Sputum der Patienten fielen individuell sehr unterschiedlich aus. In den kombinierten, placebokontrollierten Phase 3-Studien betrug die mittlere Konzentration im Sputum bei 195 CF-Patienten zehn Minuten nach einer Einzeldosis von 75 mg inhaliertem Aztreonam an Tag 0, 14 und 28 jeweils 726 Mikrogramm/g, 711 Mikrogramm/g und 715 Mikrogramm/g, was darauf hindeutet, dass Aztreonam nach wiederholter Gabe keine Akkumulation zeigt.

Konzentrationen im Plasma

Die Aztreonam-Konzentrationen im Plasma der Patienten fielen individuell sehr unterschiedlich aus.

Eine Stunde nach einer Einzeldosis von 75 mg inhaliertem Aztreonam (etwa zum Zeitpunkt der Höchstkonzentration im Plasma) betrug die mittlere Konzentration im Plasma bei CF-Patienten 0,59 Mikrogramm/ml. Die mittleren Höchstkonzentrationen im Plasma betrugen an Tag 0, 14 und 28 eines Zyklus mit 75 mg inhaliertem Aztreonam, 3-mal täglich, jeweils 0,55 Mikrogramm/ml, 0,67 Mikrogramm/ml und 0,65 Mikrogramm/ml, ein Hinweis darauf, dass es nach 3-mal täglicher Anwendung zu keiner systemischen Akkumulation von Aztreonam kommt. Dagegen beläuft sich die Aztreonam-Konzentration im Serum nach Anwendung von Aztreonam zur Injektion (500 mg) auf ungefähr 54 Mikrogramm/ml.

Die Aztreonam-Konzentrationen im Plasma bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3 Monaten bis < 6 Jahren sind mit denen vergleichbar, die bei Kindern > 6 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen beobachtet wurden.

Verteilung

Die Protein-Bindung von Aztreonam im Plasma beträgt bei klinisch relevanten Plasmakonzentrationen ungefähr 77 %.

Stoffwechsel

Aztreonam wird nicht in großem Umfang metabolisiert. Der Hauptmetabolit (SQ26, 992) ist inaktiv und wird durch Öffnen des Betalactam-Rings durch Hydrolyse gebildet. Daten zum Abbau der Substanz zeigen, dass etwa 10 % der Dosis als dieser Metabolit ausgeschieden werden.

Elimination

Die Serum-Eliminations-Halbwertszeit von Aztreonam zur Inhalation liegt bei etwa 2,1 Stunden; ein ähnlicher Wert wurde für Aztreonam zur Injektion berichtet. Etwa 10 % der Gesamtdosis von inhaliertem Aztreonam wird unverändert im Urin ausgeschieden; bei der intravenösen Anwendung von Aztreonam zur Injektion sind dies zum Vergleich etwa 60-65 %. Systemisch aufgenommenes Aztreonam wird zu ungefähr gleichen Teilen durch aktive tubuläre Sekretion und glomeruläre Filtration eliminiert.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Alter und Geschlecht

Alter oder Geschlecht hatten keine klinisch signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Aztreonam.

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung wurden keine Studien zur Pharmakokinetik durchgeführt.

Pharmakokinetische Eigenschaften von Aztreonam zur Injektion

Maximale Aztreonam-Konzentrationen werden etwa eine Stunde nach i.m. Anwendung erreicht. Nach identischen i.m. oder i.v. Einzeldosen sind die Serumkonzentrationen nach 1 Stunde (1,5 Stunden nach Beginn der i.v. Infusion) vergleichbar, danach fallen die Kurven auf ähnliche Weise ab. Die Serumhalbwertszeit von Aztreonam lag bei Probanden mit normaler Nierenfunktion durchschnittlich bei 1,7 Stunden, unabhängig von Dosis und Art der Anwendung. Bei gesunden Probanden fanden sich 8 Stunden nach der Anwendung einer einzelnen i.m. oder i.v. Dosis 60-70 % im Urin, die Ausscheidung über den Urin war nach 12 Stunden im Wesentlichen abgeschlossen.

Kinder und Jugendliche

Die placebokontrollierten Phase 2- und Phase 3-Zulassungsstudien ermöglichten den Vergleich der Plasmakonzentrationen eine Stunde nach Verabreichung der Cayston-Dosis nach Altersgruppen (6 bis 12 Jahre, 13 bis 17 Jahre und ≥ 18 Jahre). Die Daten aus diesen Studien ergaben bei den Patienten, die Cayston 3-mal täglich erhalten hatten, bezüglich der mittleren Plasmakonzentrationen von Aztreonam minimale Unterschiede zwischen den Altersgruppen.

Gepoolte Daten für die Konzentration im Sputum aus den Phase 2- und Phase 3-Zulassungsstudien ergaben Anzeichen verminderter mittlerer Konzentrationen im Sputum bei Patienten im Alter von 13

bis 17 Jahren nach der Gabe einer Cayston-Dosis 3-mal täglich. Allerdings waren alle Werte der mittleren Konzentration im Sputum mit relativ hohen Standardabweichungen verbunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einer 104-wöchigen toxikologischen Inhalationsstudie an Ratten zur Beurteilung des kanzerogenen Potentials von ansteigenden Aztreonam-Dosen zeigte sich keine arzneimittelbedingte Häufung von malignen Tumoren.

Studien zur Genotoxizität (Chromosomenaberrationstest und Maus-Lymphom-Mutationstest) von Aztreonam fielen negativ aus.

Studien zur Fertilität und Teratogenität, perinatale und postnatale Studien wurden mit Aztreonam zur i.v. Injektion bei Ratten in Tagesdosen von bis zu 750 mg/kg ohne unerwünschte Ereignisse durchgeführt. Die Überlebensrate während der Laktationsperiode war bei den Jungtieren von Ratten, die die höchste Dosis erhalten hatten, geringfügig vermindert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

L-Lysin

Lösungsmittel

Natriumchlorid

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Durchstechflasche mit Pulver: 4 Jahre.

Lösungsmittel: 3 Jahre.

Es wird empfohlen, Cayston nach der Rekonstitution sofort zu verwenden. Falls die Anwendung nicht sofort erfolgt, muss die rekonstituierte Lösung bei 2°C - 8°C gelagert und innerhalb von 8 Stunden verbraucht werden. Die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen für die rekonstituierte Lösung vor der Anwendung liegen in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Durchstechflasche mit Pulver und Ampulle mit Lösungsmittel: Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Eine Lagerung außerhalb des Kühlschranks, jedoch unter 25°C, ist bis zu 28 Tage lang möglich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche mit Pulver: Durchstechflasche aus bernsteinfarbenem Typ-I-Glas mit silikonisiertem grauen Gummistopfen und abreißbarer Aluminium-Schutzkappe mit blauem Deckel.

Lösungsmittel: 1 ml-Ampulle aus LDPE.

Jede 28 Tage-Packung Cayston enthält 84 Durchstechflaschen mit lyophilisiertem Aztreonam und 88 Ampullen mit Lösungsmittel. Die vier zusätzlichen Ampullen mit Lösungsmittel dienen als Reserve, falls das Lösungsmittel versehentlich verschüttet wird.

Folgende Packungsgrößen sind erhältlich:

- 28 Tage-Packung Cayston
- Packung mit einer 28 Tage-Packung Cayston und einem Altera-Vernebler

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Rekonstitution

Cayston darf nur mit dem mitgelieferten Lösungsmittel rekonstituiert werden. Nach der Rekonstitution liegt Cayston als klare, farblose bis leicht gefärbte Lösung vor.

Es wird empfohlen, Cayston sofort nach der Rekonstitution mit dem Lösungsmittel anzuwenden. Cayston darf erst rekonstituiert werden, wenn eine Dosis zur Anwendung bereit stehen soll. Die Glas-Durchstechflasche mit Cayston wird geöffnet, indem der blaue Deckel und der Metallring vorsichtig entfernt werden und dann der graue Gummistopfen abgenommen wird. Die Flüssigkeit aus einer Ampulle mit Lösungsmittel wird in die Durchstechflasche aus Glas gedrückt. Die Durchstechflasche wird sanft geschwenkt, bis sich der Inhalt vollständig aufgelöst hat. Das rekonstituierte Cayston wird dann in den Altera-Vernebler gefüllt und die Dosis verabreicht.

Cayston wird über einen Zeitraum von 2 bis 3 Minuten inhaliert, mit Hilfe eines speziellen Altera-Verneblers für Cayston und eines dazugehörigen Altera-Aerosolerzeugers, angeschlossen an einen eBase-Controller oder eine eFlow-rapid-Steuerungseinheit. Cayston darf nicht mit anderen Vernebler- oder Aerosolerzeuger-Typen verwendet werden. Cayston darf im Altera-Vernebler nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Es dürfen keine anderen Arzneimittel in den Altera-Vernebler gegeben werden.

Cayston darf weder mit anderen Lösungsmitteln rekonstituiert noch mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Rekonstituieren Sie nie mehr als eine Dosis auf einmal. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

7.a Parallel vertrieben und umgepackt:

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. September 2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. Mai 2016

10. STAND DER INFORMATION
07/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

® Cayston ist eine eingetragene Marke der Gilead Sciences, Inc.