

Monographie de produit

Pr CAYSTON^{MC}

Solution d'aztréonam pour inhalation

75 mg d'aztréonam par flacon

Antibiotique

(ATC J01DF01)

CAYSTON^{MC}, indiqué pour la prise en charge des patients atteints de fibrose kystique ayant des infections pulmonaires chroniques à *Pseudomonas aeruginosa*, a reçu une autorisation de commercialisation conditionnelle, en attente des résultats des études visant à évaluer son avantage clinique. Les patients doivent être informés de la nature de cette autorisation..

Gilead Sciences Canada, Inc.
Mississauga (Ontario) L5N 2W3

Date de rédaction :

09 septembre 2009

Numéro de contrôle : 120872

**Ce produit a été autorisé en vertu de la
politique d'avis de conformité conditionnel (ACC)
pour une ou toutes ses utilisations indiquées.**

Qu'est-ce qu'un avis de conformité conditionnel (ACC)?

Un ACC est une forme d'autorisation de mise sur le marché accordée à un produit en fonction de résultats **prometteurs** d'efficacité clinique à la suite de l'examen de la demande par Santé Canada.

Les produits autorisés selon la politique d'ACC de Santé Canada sont destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic d'une maladie grave, mettant en danger la vie du patient ou gravement débilite. Ils ont montré un avantage prometteur, sont de haute qualité et ont un profil d'innocuité acceptable fondé sur une évaluation des avantages et des risques. De plus, soit ils répondent à un important besoin médical non satisfait au Canada, soit ils montrent une amélioration importante du profil des avantages et des risques par rapport aux traitements actuels. Santé Canada a donné accès à ce produit à condition que les promoteurs réalisent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier l'avantage prévu selon l'échéancier convenu.

En quoi cette monographie de produit sera-t-elle différente?

La monographie de produit suivante comportera un texte encadré au début de chaque section majeure indiquant clairement la nature de l'autorisation de mise sur le marché. Les sections pour lesquelles le statut ACC a une signification particulière seront identifiées dans la marge gauche par le symbole **ACC**. Ces sections peuvent comprendre, entre autres :

- Indications et utilisation clinique;
- Mode d'action;
- Mises en garde et précautions;
- Effets indésirables;
- Posologie et administration;
- Essais cliniques.

Rapport d'effets indésirables et nouvelle émission de la monographie de produit

Les fournisseurs de soins de santé sont incités à signaler les effets indésirables associés à l'utilisation normale de ces médicaments ou de tout produit pharmacologique à la Division de l'information sur l'innocuité des produits de santé de Santé Canada au 1-866-234-2345. La monographie de produit sera à nouveau émise en cas de doutes sérieux sur l'innocuité non identifiés auparavant ou au moment où le promoteur fournit des données supplémentaires pour appuyer l'avantage clinique du produit. Une fois que cette dernière situation se produit, conformément à la politique d'ACC, les conditions associées à l'autorisation de mise sur le marché seront retirées.

TABLE DES MATIÈRES

PART I.	RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
	RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	4
	INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	4
	CONTRE-INDICATIONS	5
	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
	EFFETS INDÉSIRABLES	7
	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
	POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	11
	SURDOSAGE	12
	MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
	ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	14
	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	14
	FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	14
PART II.	RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	15
	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	15
	ÉTUDES CLINIQUES	17
	PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	24
	MICROBIOLOGIE	27
	TOXICOLOGIE	29
	RÉFÉRENCES	37
PART III.	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR.....	38

Pr CAYSTON^{MC}
(solution d'aztréonam pour inhalation)

PART I. RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

CAYSTON^{MC}, indiqué pour la prise en charge des patients atteints de fibrose kystique ayant des infections pulmonaires chroniques à *Pseudomonas aeruginosa*, a reçu une autorisation de commercialisation conditionnelle, en attente des résultats des études visant à évaluer son avantage clinique. Les patients doivent être informés de la nature de cette autorisation.

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/concentration	Ingrédients non médicamenteux
Inhalation	Poudre lyophilisée stérile pour reconstitution 75 mg d'aztréonam par flacon	Lysine Diluant (0,17 % de chlorure de sodium)

ACC

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

CAYSTON (solution d'aztréonam pour inhalation) est indiqué pour la prise en charge des patients atteints de fibrose kystique ayant des infections pulmonaires chroniques à *Pseudomonas aeruginosa* (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

La démonstration de l'innocuité et de l'efficacité à long terme de CAYSTON est limitée aux données des essais cliniques ouverts et non contrôlés obtenus après neuf cycles de traitement (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été démontrées chez les patients ayant un VEMS prévu inférieur à 25 % ou supérieur à 75 % ni chez les patients colonisés par le complexe *Burkholderia cepacia*.

La culture de l'expectoration et les essais de sensibilité effectués périodiquement donneront des renseignements sur la flore bactérienne en évolution et sur l'éclosion possible de résistance bactérienne.

Gériatrie (patients âgés de 65 ans et plus) :

Les études cliniques sur CAYSTON ne comptaient pas un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer si leur réponse au traitement était différente de celle de patients plus jeunes.

Pédiatrie (patients âgés de moins de 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les patients de moins de 6 ans (**voir ESSAIS CLINIQUES**)

ACC

CONTRE-INDICATIONS

CAYSTON (solution d'aztréonam pour inhalation) est contre-indiqué chez les patients ayant une allergie connue à l'aztréonam, à tout autre ingrédient dans la formulation ou à tout autre composant du récipient. Pour obtenir la liste complète, consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

ACC

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

CAYSTON doit seulement être utilisé avec le système de nébulisation Altera^{MC} fabriqué par PARI Respiratory Equipment, Inc. CAYSTON n'est pas conçu pour l'administration orale, intraveineuse, sous-cutanée, intramusculaire ou intrathécale.

CAYSTON a été spécialement formulé avec de l'acide aminé lysine. Ne pas utiliser d'autres formulations d'aztréonam (p. ex., l'aztréonam pour injection) dans le système de nébulisation Altera. L'aztréonam pour injection n'a pas été formulé pour l'inhalation et contient de l'arginine, une substance reconnue pour causer de l'inflammation pulmonaire.

Certains antibiotiques (p. ex., céfoxitine, imipenem) peuvent induire une production élevée de bêta-lactamase *in vitro* dans certains aérobies à gram négatif tels que *Enterobacter* et *Pseudomonas* sp., provoquant un antagonisme à de nombreux antibiotiques bêta-lactamines dont l'aztréonam. Ces résultats *in vitro* indiquent que ces antibiotiques induisant la bêta-lactamase ne doivent pas être utilisés simultanément avec l'aztréonam lysine.

Carcinogénèse et mutagenèse

Une étude toxicologique de 104 semaines sur des rats visant à évaluer l'aztréonam lysine en inhalation à des doses de 7 à 27 fois la dose maximale recommandée pour l'humain n'a montré aucune augmentation de tumeurs malignes liée au médicament. Tant l'aztréonam pour injection (aztréonam arginine) que l'aztréonam lysine n'ont montré aucun signe d'action mutagène dans des modèles de laboratoire *in vitro* et *in vivo* (voir TOXICOLOGIE).

Système immunitaire

Réactions allergiques :

Des réactions allergiques graves ont été signalées à la suite de l'administration d'aztréonam pour injection (aztréonam arginine) à des patients n'ayant pas d'antécédents connus d'exposition à l'aztréonam.^{1, 2} CAYSTON est contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents connus d'allergie à l'aztréonam. Si une réaction allergique à CAYSTON se produit, cesser l'administration du médicament et entreprendre un traitement s'il y a lieu.

L'apparition d'une éruption cutanée peut être un signe d'une réaction allergique au CAYSTON.

Cependant, des antécédents d'allergie aux antibiotiques bêta-lactamines, tels que les pénicillines, les céphalosporines ou les carbapénems, peuvent être un facteur de risque d'allergie à CAYSTON puisqu'une réaction croisée peut se produire. La prudence est de mise lors de l'administration de CAYSTON aux patients qui ont des antécédents d'allergie aux bêta-lactamines.

Respiratoire

Bronchospasme :

Le bronchospasme est une complication possible associée aux traitements nébulisés. Une réduction égale ou supérieure à 15 % du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) suivant immédiatement l'administration du médicament étudié après un prétraitement avec un bronchodilatateur a été observée chez 3 % des patients traités avec CAYSTON et 4 % des patients ayant reçu un placebo.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Aucune étude adéquate et bien contrôlée sur l'aztréonam pour injection (aztréonam arginine) ou CAYSTON n'a été réalisée chez des femmes enceintes. Comme les études sur la reproduction chez les animaux ne permettent pas toujours de prévoir la réaction humaine, CAYSTON ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les avantages possibles l'emportent sur le risque.

Des études ont montré que l'aztréonam pour injection (aztréonam arginine) traverse le placenta et pénètre dans la circulation foetale. Aucun signe d'embryotoxicité, de foetotoxicité ou de tératogénicité n'a été observé dans les études chez des rates et des lapines gestantes ayant respectivement reçu des doses quotidiennes jusqu'à 15 et 5 fois la dose humaine d'aztréonam pour injection (aztréonam arginine). La concentration systémique d'aztréonam suivant l'administration par inhalation de 75 mg de CAYSTON (3 fois par jour) est environ 1 % de la concentration consécutive à une dose de 500 mg d'aztréonam pour injection (aztréonam arginine).

Femmes qui allaitent :

L'innocuité de CAYSTON chez les nouveaux-nés allaités de mères qui ont reçu CAYSTON n'a pas été déterminée.

À la suite de l'administration d'aztréonam pour injection (aztréonam arginine), l'aztréonam est excrété dans le lait maternel à une concentration inférieure à 1 % de celle déterminée dans le sérum maternel obtenu au même moment. La concentration systémique d'aztréonam suivant l'administration par inhalation de CAYSTON est environ 1 % de la concentration consécutive à la dose normale d'aztréonam pour injection (aztréonam arginine). Par conséquent, l'exposition à l'aztréonam chez les nouveau-nés allaités dont la mère reçoit du CAYSTON est probablement très faible.

Pédiatrie (patients âgés de moins de 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les patients de moins de 6 ans.

Gériatrie (patients âgés de 65 ans et plus) :

Les études cliniques sur CAYSTON ne comptaient pas un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer si leur réponse au traitement était différente de celle de patients plus jeunes.

Insuffisance rénale :

Il est connu que l'aztréonam est excrété par le rein; par conséquent, l'administration de CAYSTON chez les patients atteints d'insuffisance rénale devrait être entreprise avec prudence.

Insuffisance hépatique :

Il n'y a aucune donnée sur l'utilisation de CAYSTON chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (taux d'ALAT ou d'ASAT supérieur à 5 fois la limite supérieure de la normale). Aucune détérioration de la fonction hépatique liée au médicament n'a été observée lors d'essais cliniques chez des patients présentant un taux d'ALAT ou d'ASAT de départ inférieur à 5 fois la limite supérieure de la normale.

ACC

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Dans le cadre d'études cliniques, CAYSTON était généralement bien toléré et son profil d'événements indésirables correspondait aux signes et symptômes de la fibrose kystique. Dans les études contrôlées par placebo AIR-CF1 et AIR-CF2, l'effet indésirable du médicament le plus fréquent (selon les événements indésirables considérés par le chercheur comme étant potentiellement ou probablement liés au médicament étudié) était la toux, qui s'est produite chez 15 % des patients traités avec CAYSTON contre 10 % des patients traités avec le placebo (Tableau 1). La majorité des effets indésirables chez les patients traités avec CAYSTON dans les études de phase 3 contrôlées par placebo étaient de gravité légère (21 %) ou modérée (8 %), selon le jugement du chercheur. L'incidence d'effets indésirables de grave intensité signalés dans le groupe traité au placebo était la même que celle du groupe traité avec CAYSTON, soit 2 %. Les interruptions de traitement par le patient en raison d'événements indésirables se sont produites à un taux plus élevé chez les patients traités au placebo (16 %) que chez les patients traités avec CAYSTON (7 %). La plupart des interruptions d'étude étaient associées aux signes et symptômes d'exacerbations pulmonaires. L'événement indésirable le plus fréquent ayant causé l'interruption du médicament étudié dans les deux groupes de traitement était la toux.

Des patients âgés de 6 ans et plus ont été inclus dans les études cliniques portant sur CAYSTON. Cinquante-cinq patients âgés de moins de 18 ans ont reçu CAYSTON dans les études contrôlées par placebo. Dans les études cliniques portant sur CAYSTON, aucune modification de la dose n'a été effectuée chez les patients pédiatriques. La pyrexie était plus

souvent signalée chez les patients pédiatriques que chez les patients adultes dans les études contrôlées par placebo.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Comme les études cliniques sont menées dans des conditions très précises, le taux d'effets indésirables observé durant ces études peut ne pas correspondre à celui observé en pratique et ne devrait pas être comparé au taux observé dans le cadre d'études cliniques sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables du médicament tirés des études cliniques sont utiles pour déterminer les événements indésirables liés au médicament et pour en estimer le taux.

L'innocuité de CAYSTON a été évaluée chez 344 patients dans le cadre de deux études de phase 3 contrôlées par placebo (AIR-CF1 et AIR-CF2) et d'une étude ouverte non contrôlée de suivi de phase 3 (AIR-CF3). Au cours de ces études, les patients infectés par *P. aeruginosa* ont commencé un traitement à une dose de 75 mg de CAYSTON 2 ou 3 fois par jour pendant 28 jours. Soixante-dix-neuf patients étaient âgés de 6 à 17 ans et 265 patients avaient 18 ans et plus. Dans l'étude ouverte non contrôlée, 171 patients ont entamé le neuvième cycle de 28 jours de CAYSTON.

Dans les études AIR-CF1 et AIR-CF2, 215 patients atteints de fibrose kystique ont reçu 75 mg de CAYSTON 2 ou 3 fois par jour pendant 28 jours. Le tableau 1 présente les effets indésirables, évalués par le chercheur comme ayant au moins un lien possible avec le traitement, signalés chez au moins 1 % des patients traités au CAYSTON dans les études de phase 3 contrôlées par placebo (AIR-CF1 et AIR-CF2), comparativement à l'incidence observée suivant des cycles multiples de traitement dans l'étude ouverte non contrôlée de suivi de phase 3 (AIR-CF3).

Tableau 1 Effets indésirables^a survenus chez au moins 1 % des patients traités au CAYSTON pendant des cycles multiples de traitement dans le cadre des études de phase 3 contrôlées par placebo (AIR-CF1 et AIR-CF2) et de l'étude ouverte non contrôlée de suivi (AIR-CF3)^b

Classe de système d'organe Terme recommandé	AIR-CF1 et AIR-CF2 intégrées		AIR-CF3 ^c			
	Placebo, combinés (N = 160) n (%)	CAYSTON, combinés (N = 215) n (%)	CAYSTON, combinés Cycle 1 (N = 274) n (%)	CAYSTON, combinés Cycle 3 (N = 246) n (%)	CAYSTON, combinés Cycle 6 (N = 188) n (%)	CAYSTON, combinés Cycle 9 (N = 171) n (%)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Toux	16 (10.0)	33 (15.3)	31 (11.3)	10 (4.1)	7 (3.7)	2 (1.2)
Sifflement	5 (3.1)	6 (2.8)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)
Malaise pulmonaire	2 (1.3)	5 (2.3)	7 (2.6)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)
Douleur pharyngolaryngée	4 (2.5)	4 (1.9)	6 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)

Classe de système d'organe Terme recommandé	AIR-CF1 et AIR-CF2 intégrées		AIR-CF3 ^c			
	Placébo, combinés (N = 160) n (%)	CAYSTON, combinés (N = 215) n (%)	CAYSTON, combinés Cycle 1 (N = 274) n (%)	CAYSTON, combinés Cycle 3 (N = 246) n (%)	CAYSTON, combinés Cycle 6 (N = 188) n (%)	CAYSTON, combinés Cycle 9 (N = 171) n (%)
Crépitacion pulmonaire	2 (1.3)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dysphonie	3 (1.9)	3 (1.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dyspnée	3 (1.9)	3 (1.4)	6 (2.2)	2 (0.8)	1 (0.5)	1 (0.6)
Toux productive	11 (6.9)	3 (1.4)	7 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Irritation de la gorge	2 (1.3)	3 (1.4)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hémoptysie	4 (2.5)	2 (0.9)	7 (2.6)	3 (1.2)	1 (0.5)	0 (0.0)
Congestion nasale	1 (0.6)	2 (0.9)	3 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Congestion des voies respiratoires	5 (3.1)	1 (0.5)	1 (0.4)	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Maladies musculo-squelettiques et du tissu conjonctif						
Arthralgie	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	4 (1.6)	1 (0.5)	1 (0.6)
Troubles du système nerveux						
Céphalées	1 (0.6)	3 (1.4)	4 (1.5)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)

^aLes effets indésirables sont les événements indésirables considérés par le chercheur comme ayant un lien possible ou probable. Cela n'inclut pas tous les événements indésirables signalés.

^bDurée prévue des études en jours (traitement + suivi) : AIR-CF2 (28 + 56), AIR-CF1 (28 + 14).

Durée prévue de l'étude AIR-CF3 : jusqu'à neuf cycles de 28 jours, chacun suivi de 28 jours sans traitement.

^cEn plus des événements énumérés pour les cycles 1, 3, 6, 9 pour l'étude AIR-CF3, de la dyspnée d'effort (1,0 %) et de la douleur pleurétique (1,0 %) ont été observées durant le cycle 4.

Effets indésirables peu courants du médicament déterminés au cours des essais cliniques (entre 0,5 % et 1 %)

En plus des événements énumérés dans le tableau 1, les effets indésirables peu fréquents suivants, évalués par le chercheur comme ayant au moins un lien possible avec le traitement, ont été signalés chez entre 0,5 % et 1 % des patients traités au CAYSTON dans les études de phase 3 contrôlées par placebo :

Respiratoires, thoraciques et médiastinaux : douleur thoracique non cardiaque, éternuement, expectoration décolorée, dyspnée exacerbée, dyspnée d'effort

Gastrointestinaux : diarrhée, vomissements

Analyses : Diminution de la fonction pulmonaire

En plus des événements énumérés ci-dessus, les autres événements indésirables ayant un lien raisonnable avec le traitement dans les études contrôlées par placebo comprennent : la

pyrexie (12 %), la rhinorrhée (8 %), le bronchospasme (3 %) (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**) et les éruptions cutanées (2 %).

Résultats anormaux d'hématologie et de chimie clinique

Aucun résultat anormal d'hématologie ou de chimie n'a été observé. Toutefois, une réduction du nombre élevé de globules blancs et de neutrophiles a été observée chez le groupe traité au CAYSTON par rapport au groupe ayant reçu le placebo, en raison de l'antibiothérapie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Aucune étude clinique officielle sur les interactions de CAYSTON avec d'autres médicaments n'a été menée. Dans les études cliniques sur CAYSTON, de nombreux patients ont utilisé des traitements contre la fibrose kystique habituellement prescrits, tels que TOBI^{MD} (solution de tobramycine en inhalation), Pulmozyme^{MD} (dornase alfa), des enzymes pancréatiques, des stéroïdes oraux ou inhalés ou l'azithromycine, en même temps que CAYSTON.

Interactions médicament-aliment

Les interactions de CAYSTON avec les aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions de CAYSTON avec les herbes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions médicament-examens de laboratoire

Les interactions de CAYSTON avec les examens de laboratoire n'ont pas été établies.

ACC

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Généralités

CAYSTON est administré par inhalation durant une période de 2 à 3 minutes, au moyen du système de nébulisation Altera. CAYSTON ne doit être utilisé qu'avec un système de nébulisation Altera. CAYSTON ne doit être utilisé avec aucun autre nébuliseur. CAYSTON ne doit être mélangé à aucun autre médicament dans le combiné du nébuliseur Altera. Ne pas mettre d'autres médicaments dans le combiné du nébuliseur Altera. Les patients doivent utiliser un bronchodilatateur avant chaque dose de CAYSTON (**voir ESSAIS CLINIQUES**). Les bronchodilatateurs à action rapide peuvent être pris entre 15 minutes et 4 heures avant chaque dose de CAYSTON, tandis que les bronchodilatateurs à action prolongée peuvent être pris entre 30 minutes et 12 heures avant chaque dose. Pour les patients recevant plusieurs thérapies respiratoires, l'ordre recommandé est : 1) bronchodilatateur, 2) kinésithérapie de drainage, 3) autres médicaments inhalés et 4) CAYSTON.

CAYSTON est conçu pour administration par inhalation seulement.

Comme tous les autres traitements nébulisés, la quantité de CAYSTON fournie aux poumons relèvera de facteurs associés au patient ainsi que du système de nébulisation utilisé et de son rendement. Dans des conditions d'utilisation du système de nébulisation Altera *in vitro*, la dose distribuée moyenne (% nominal) était d'environ 60 mg (80 % de la dose indiquée sur l'étiquette), la fraction de particules fines étant d'environ 90 % selon la mesure par impaction en cascade.

Dose recommandée

La dose recommandée pour les patients adultes et pédiatriques de 6 ans et plus est un flacon à dose unique (75 mg) de CAYSTON administré 3 fois par jour pendant un cycle de 28 jours (suivi de 28 jours sans traitement par CAYSTON). La posologie n'est pas fondée sur le poids ni ajustée selon l'âge. Tous les patients doivent recevoir une dose de 75 mg 3 fois par jour. Chaque dose doit être prise à intervalles d'au moins 4 heures.

Dose omise

En cas de dose omise, la dose peut encore être prise à condition qu'elle le soit à intervalles d'au moins 4 heures.

Reconstitution de CAYSTON

CAYSTON doit être administré immédiatement après la reconstitution. Ne pas reconstituer CAYSTON avant d'être prêt à administrer une dose.

Prendre un flacon de verre ambré contenant CAYSTON et une ampoule de diluant de la boîte. Pour ouvrir le flacon en verre, retirer soigneusement l'anneau métallique en tirant la languette et retirer le bouchon de caoutchouc gris. Dévisser le bout de l'ampoule de diluant et

presser le liquide dans le flacon en verre. Replacer le bouchon de caoutchouc, puis agiter doucement le flacon jusqu'à ce que le contenu soit complètement dissous.

Administration de CAYSTON

Retirer le bouchon de caoutchouc, puis verser la solution reconstituée de CAYSTON dans le combiné du nébuliseur Altera. Mettre l'appareil en marche. Mettre l'embouchure du combiné dans la bouche et respirer normalement par la bouche seulement. L'administration prend généralement de 2 à 3 minutes. Des instructions supplémentaires pour les patients expliquant comment administrer le médicament sont données dans la **Partie III, RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS**. Des instructions pour tester le fonctionnement du nébuliseur et nettoyer le combiné sont données dans le mode d'emploi inclus dans le système de nébulisation Altera.

SURDOSAGE

Communiquer avec le centre antipoison régional pour toute question concernant la prise en charge d'une surdose soupçonnée de CAYSTON.

Les effets indésirables associés spécifiquement à une surdose de CAYSTON n'ont pas été déterminés.

ACC

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'aztréonam présente une activité *in vitro* contre une large gamme d'agents pathogènes aérobies à gram négatif dont *P. aeruginosa*. L'aztréonam se lie aux protéines fixatrices de pénicilline des bactéries sensibles, ce qui entraîne l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne, puis la filamentation et la lyse cellulaire.

L'activité d'aztréonam n'est pas inhibée de manière significative par l'expectoration dans un poumon atteint de fibrose kystique.³

Pharmacocinétique

Absorption :

Concentration dans l'expectoration

La concentration d'aztréonam dans l'expectoration des patients varie considérablement. Dix minutes après une dose unique de 75 mg de CAYSTON, le taux moyen (plage) dans l'expectoration chez 195 patients atteints de fibrose kystique était de 726 (0 – 6010) µg/g, ce qui est environ 10 fois la CMI₉₀ de l'aztréonam pour tous les isolats de *P. aeruginosa* observée au départ chez les patients traités avec CAYSTON dans les études de phase 3 contrôlées par placebo (64 µg/mL). Le taux moyen (plage) d'aztréonam dans l'expectoration aux jours 0, 14 et 28 d'un cycle de traitement de 75 mg de CAYSTON 3 fois par jour était respectivement de 984 (8 – 6010) µg/g, 793 (2 – 2780) µg/g et 715 (1 – 2800) µg/g,

n'indiquant aucune augmentation de l'accumulation d'aztréonam consécutive à l'administration 3 fois par jour.

Concentration plasmatique

La concentration d'aztréonam dans le plasma des patients varie considérablement. Une heure après une dose unique de 75 mg de CAYSTON (environ à la concentration plasmatique maximale), le taux plasmatique moyen (plage) chez les patients atteints de fibrose kystique était de 0,59 (0 – 2,92) µg/mL. La concentration plasmatique maximale moyenne (plage) aux jours 0, 14 et 28 d'un cycle de traitement de 75 mg de CAYSTON 3 fois par jour était respectivement de 0,55 (0 – 1,62) µg/mL, 0,67 (0,01 – 1,66) µg/mL et 0,65 (0 – 1,74) µg/mL, n'indiquant aucune accumulation systémique d'aztréonam consécutive à l'administration 3 fois par jour. En revanche, la concentration sérique d'aztréonam après l'administration d'une dose de 500 mg d'aztréonam pour injection (aztréonam arginine) est d'environ 54 µg/mL.

Distribution :

La distribution tissulaire locale et systémique à la suite de l'exposition par inhalation n'a pas été caractérisée sur le plan clinique.

Métabolisme :

La stabilité métabolique et le métabolisme *in vitro* de l'aztréonam ont été démontrés dans les fractions pulmonaires S9 de donneurs humains en santé ainsi que de rats, de chiens et de singes cynomolgus et les microsomes pulmonaires de donneurs humains. Les incubations ont été réalisées à 3 et 50 µM pour vérifier la stabilité métabolique de l'aztréonam par le contrôle du taux de disparition ainsi que la formation de métabolites. Les incubations d'hépatocytes ont été effectuées en suspension durant 6 heures à 37 °C. L'aztréonam est stable dans les fractions cellulaires pulmonaires chez toutes les espèces examinées, le composé d'origine étant peu métabolisé. Tel que prévu par la stabilité métabolique élevée, aucun métabolite significatif n'a été observé par absorption UV ou piège à ions linéaire à sensibilité élevée LC/MS/MS. Aucun métabolite oxydant n'a été observé dans les incubations d'hépatocytes ou pulmonaires et aucun conjugué de glucuronide ou de sulfate ni d'hydrolyse par l'estérase n'a été détecté.

Élimination :

La demi-vie d'élimination d'aztréonam à partir du sérum est d'environ 2,1 heures pour l'administration par inhalation, comparable à ce qui a été signalé pour l'aztréonam pour injection (aztréonam arginine). L'aztréonam absorbé au niveau systémique est éliminé de manière à peu près équivalente par la sécrétion tubulaire active et la filtration glomérulaire.

Populations particulières et états pathologiques

Âge : L'âge n'a pas d'effet d'importance clinique sur la pharmacocinétique de CAYSTON.

Sexe : Le sexe n'a pas d'effet d'importance clinique sur la pharmacocinétique de CAYSTON.

Insuffisance hépatique : Aucune étude pharmacocinétique n'a été effectuée sur CAYSTON chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : Aucune étude pharmacocinétique n'a été effectuée sur CAYSTON chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Avant la reconstitution :

Les flacons de CAYSTON doivent être entreposés au réfrigérateur, à une température de 2 à 8 °C, et peuvent être conservés par les patients à température ambiante (jusqu'à 25 °C) jusqu'à 28 jours. Les ampoules de diluant peuvent être réfrigérées ou conservées à température ambiante (de 15 à 30 °C).

Ne pas utiliser CAYSTON s'il a été conservé à température ambiante pendant plus de 28 jours. Les flacons inutilisés de CAYSTON conservés à température ambiante pendant plus de 28 jours doivent être jetés. Ne pas les remettre au réfrigérateur. Ne pas utiliser CAYSTON au-delà de la date de péremption inscrite sur le flacon. Ne pas utiliser le diluant au-delà de la date de péremption estampée sur l'ampoule.

Après la reconstitution :

CAYSTON doit être utilisé immédiatement après reconstitution. Ne pas reconstituer plus d'une dose de CAYSTON à la fois.

Ne pas utiliser le diluant ou la solution reconstituée de CAYSTON s'il est trouble ou s'il y a des particules dans la solution.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement et ne doit pas être entreposée. Ne pas reconstituer CAYSTON avant d'être prêt à administrer une dose (voir Partie III, RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS, pour des instructions détaillées sur l'administration.)

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Une dose de CAYSTON est constituée d'un flacon à usage unique de 2 mL de poudre lyophilisée stérile (75 mg d'aztréonam et un ingrédient non médicamenteux, la lysine) et d'une ampoule de polyéthylène de basse densité contenant 1 mL de diluant stérile (0,17 % de chlorure de sodium). Les formulations ne contiennent aucun agent de conservation. Le CAYSTON est reconstitué et administré par inhalation au moyen du système de nébulisation Altera. Chaque trousse de CAYSTON contient 84 flacons stériles de CAYSTON et 88 ampoules de diluant emballés dans deux boîtes chacun, chaque boîte contenant un approvisionnement pour 14 jours (42 flacons de CAYSTON emballés dans deux plateaux et un plateau de 44 ampoules de diluant). Les quatre ampoules de diluant supplémentaires sont fournies en cas de renversement accidentel.

PART II. RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

CAYSTON^{MC}, indiqué pour la prise en charge des patients atteints de fibrose kystique ayant des infections pulmonaires chroniques à *Pseudomonas aeruginosa*, a reçu une autorisation de commercialisation conditionnelle, en attente des résultats des études visant à évaluer son avantage clinique. Les patients doivent être informés de la nature de cette autorisation.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

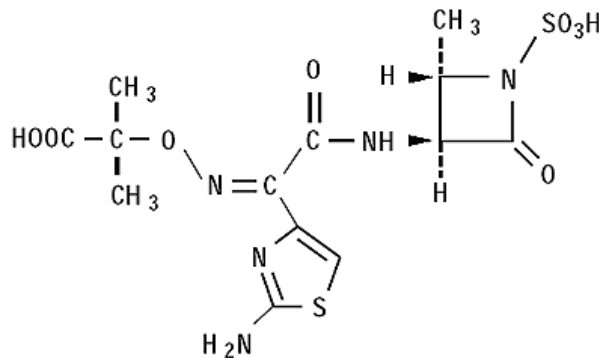
Nom propre : aztréonam (DCI)

Nom chimique : acide (Z)-2-[[[(2-amino-4-thiazolyl)[[(2*S*,-3*S*)-2-méthyl-4-oxo-1-sulfo-3-azétidiny]caramoyl]méthylène]amino]oxy]-2-méthylpropionique

Formule moléculaire : C₁₃H₁₇N₅O₈S₂

Masse moléculaire : 435.43

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'aztréonam est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé. Son coefficient de partage (log P) est de $-0,66$ et l'aztréonam est soluble dans des solutions tamponnées aqueuses à un pH supérieur à 4. L'aztréonam est produit sous forme α polymorphe et est hygroscopique.

Médicament

CAYSTON (poudre lyophilisée d'aztréonam) est une poudre stérile de couleur blanche à blanc cassé composée de 75 mg d'aztréonam et d'un ingrédient non médicamenteux, la lysine. Il est soluble dans l'eau et dans les solutions aqueuses. CAYSTON est stérile, hygroscopique et sensible à la lumière. Une fois reconstitué dans le diluant fourni, la plage de pH est de 4,5 à 6,0.

ÉTUDES CLINIQUES

Aspect démographique de l'étude et méthodologie

***P. aeruginosa* dans la fibrose kystique**

CAYSTON (solution d'aztréonam pour inhalation) a été évalué sur une période de 28 jours de traitement (un cycle) dans le cadre de deux études multicentriques à répartition aléatoire, en double insu et contrôlées par placebo (AIR-CF1 et AIR-CF2), qui portaient sur des patients atteints de fibrose kystique et infectés par *P. aeruginosa*. Pour évaluer l'innocuité et les effets à long terme sur les critères d'évaluation liés à la maladie, une étude ouverte non contrôlée de suivi (AIR-CF3) a été réalisée. AIR-CF1 a été conçue pour évaluer l'amélioration des symptômes respiratoires mesurée par le questionnaire révisé de la fibrose kystique (CFQ-R), alors qu'AIR-CF2 a été conçue pour évaluer le délai avant le recours à l'antibiothérapie antipseudomonale par IV ou par inhalation. Des patients de 6 ans et plus ayant un VEMS prévu entre 25 % et 75 % ont été inscrits dans ces deux études. Les patients participant à ces études pouvaient par la suite recevoir des traitements multiples de CAYSTON dans le cadre d'AIR-CF3. Tous les patients ont reçu, en consultation externe, du CAYSTON administré au moyen du système de nébulisation Altera (étiqueté comme le nébuliseur électronique eFlow[®] pour l'utilisation clinique). Tous les patients devaient prendre une dose d'un bronchodilatateur inhalé (bêta-agoniste) avant de prendre une dose de CAYSTON. La population testée recevait des soins normaux pour la fibrose kystique. Presque tous les patients prenaient des médicaments pour une maladie obstructive des voies respiratoires, un grand nombre d'entre eux prenaient des enzymes pancréatiques et des vitamines, et la majorité prenait des mucolytiques, des médicaments antiacide, des médicaments pour le sang et les organes hématopoïétiques, des antihistaminiques et des analgésiques. Pulmozyme^{MD} a été utilisé de façon concomitante par 65 % et 85 % des patients dans les études AIR-CF1 et AIR-CF2, respectivement.

Les résultats rapportés par les patients ont été évalués à l'aide du CFQ-R, un questionnaire validé spécifique à la fibrose kystique qui mesure la qualité de vie liée à la santé des enfants, des adolescents et des adultes atteints de fibrose kystique. Cet outil comprend à la fois la qualité de vie générale liée à la santé et les domaines spécifiques liés à la fibrose kystique, dont : le fonctionnement physique, le fonctionnement émotionnel, le fonctionnement social, la vitalité, les perceptions sur la santé, l'image corporelle, les troubles de l'alimentation, le fardeau du traitement, le fonctionnement lié au rôle ou le fonctionnement à l'école, les symptômes respiratoires, les symptômes digestifs et le poids. L'échelle des symptômes respiratoires du CFQ-R demande aux patients de signaler les symptômes tels que la difficulté à respirer, la toux, le sifflement, la couleur de l'expectoration et la nature de la production de l'expectoration. Les résultats de l'échelle des symptômes respiratoires du CFQ-R ont été classés comme améliorés, stables ou pires selon l'importance et la direction du changement (un changement de 5 points et plus était défini comme la différence d'importance clinique minimale).

***AIR-CF1* :**

AIR-CF1 portait sur 164 patients atteints de fibrose kystique et infectés par *P. aeruginosa* aux États-Unis, au Canada, en Australie et en Nouvelle-Zélande. Ces patients ont été répartis

de façon aléatoire, dans une proportion de 1:1, pour recevoir soit le CAYSTON inhalé (75 mg), soit le volume correspondant de placebo, administrés 3 fois par jour pendant 28 jours. Les patients ne devaient pas avoir pris d'antibiotiques depuis au moins 28 jours avant le traitement avec le médicament étudié. Le paramètre d'efficacité principal était l'amélioration des symptômes respiratoires mesurée par l'échelle des symptômes respiratoires du CFQ-R. L'âge moyen était de 30 ans (plage : de 7 à 74 ans) et la valeur de départ moyenne prévue du VEMS était de 55 % ± 14 %; 43 % des sujets étaient des femmes et 96 % étaient blancs.

AIR-CF2 :

Dans le cadre de l'étude AIR-CF2 menée aux États-Unis, 211 patients atteints de fibrose kystique et infectés par *P. aeruginosa* ont été inscrits et traités. Le paramètre d'efficacité principal était le délai avant le recours à l'antibiothérapie antipseudomonale par IV ou par inhalation en raison d'au moins un symptôme documenté indiquant une exacerbation pulmonaire. Dans cette étude, les patients devaient avoir reçu au moins 3 cycles de 28 jours de TOBI durant l'année précédente. On a autorisé les patients à poursuivre certains de leurs traitements contre la fibrose kystique, comme l'azithromycine et les schémas salins hypertoniques, pendant l'essai. L'âge moyen était de 26 ans (plage : de 7 à 65 ans) et la valeur de départ moyenne prévue du VEMS était de 55 % ± 15 %; 43 % des sujets étaient des femmes et 92 % étaient blancs. Tous les patients ont été traités avec 300 mg de TOBI, 2 fois par jour dans les quatre semaines précédant immédiatement le cycle de 28 jours de CAYSTON ou de placebo. Les patients ont été répartis de façon aléatoire, dans une proportion de 2:2:1:1, pour recevoir soit le CAYSTON inhalé (75 mg), soit le volume correspondant de placebo, administrés soit 2 ou 3 fois par jour, pendant 28 jours. À la conclusion d'un cycle de 28 jours de CAYSTON ou de placebo, les patients ont été suivis jusqu'à 56 jours pour évaluer la nécessité d'une antibiothérapie antipseudomonale par IV ou par inhalation pour traiter les symptômes indiquant une exacerbation pulmonaire.

Cycles répétés de traitement

AIR-CF3 :

AIR-CF3 était un essai ouvert non contrôlé de suivi d'AIR-CF1 et d'AIR-CF2 visant à évaluer l'innocuité d'une exposition répétée au CAYSTON et son effet sur les paramètres liés à la maladie pendant jusqu'à neuf cycles de traitement de 28 jours. Les patients ont reçu du CAYSTON à la même fréquence (2 ou 3 fois par jour) qu'ils ont pris CAYSTON ou le placebo dans les études à répartition aléatoire. Chaque cycle de 28 jours de CAYSTON était suivi de 28 jours sans CAYSTON.

La méthodologie et les caractéristiques démographiques des patients des études en double insu AIR-CF1 et AIR-CF2 ainsi que de l'étude ouverte AIR-CF3 sont résumées dans le Tableau ci-dessous.

Tableau 2 AIR-CF1, AIR-CF2 (CAYSTON comparé au placebo) et AIR-CF3 (ouverte non contrôlée de suivi)

Numéro de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude	Âge moyen (plage)	Sexe
AIR-CF1 ⁴	À répartition aléatoire, en double insu, contrôlée par placebo, multicentrique	<p>Groupe 1 : 75 mg de CAYSTON 3 fois par jour</p> <p>Groupe 2 : Volume correspondant de placebo 3 fois par jour</p> <p>Inhalation</p> <p>28 jours de traitement par CAYSTON</p>	<p>N=80</p> <p>N=84</p> <p>Patients atteints de fibrose kystique; 6 ans et plus; VEMS entre 25 % et 75 %</p>	30 ans (7-74)	<p>Hommes : 57%</p> <p>Femmes : 43%</p>
AIR-CF2 ⁵	À répartition aléatoire, en double insu, contrôlée par placebo, multicentrique	<p>Groupe 1 : 75 mg de CAYSTON 2 fois par jour</p> <p>Groupe 2 : 75 mg de CAYSTON 3 fois par jour</p> <p>Groupe 3 : Volume correspondant de placebo 2 fois par jour</p> <p>Groupe 4 : Volume correspondant de placebo 3 fois par jour</p> <p>Inhalation</p> <p>28 jours de traitement par CAYSTON</p>	<p>N=69</p> <p>N=66</p> <p>N=38</p> <p>N=38</p> <p>Patients atteints de fibrose kystique; 6 ans et plus; VEMS entre 25% et 75%</p>	26 ans (7-65)	<p>Hommes : 57%</p> <p>Femmes : 43%</p>
AIR-CF3	Ouverte, non contrôlée, multicentrique, suivi des études AIR-CF1 et AIR-CF2	<p>Groupe 1 : 75 mg de CAYSTON 2 fois par jour</p> <p>Groupe 2 : 75 mg de CAYSTON 3 fois par jour</p> <p>Les patients recevaient du CAYSTON à la même fréquence (2 ou 3 fois par jour) qu'ils recevaient du CAYSTON ou le placebo dans les études AIR-CF1 ou AIR-CF2</p>	<p>N=85</p> <p>N=189</p> <p>Patients atteints de fibrose kystique; 6 ans et plus; ayant précédemment participé à l'étude AIR-CF1 ou à l'étude AIR-CF2</p>	29 ans (8-74)	<p>Hommes : 55%</p> <p>Femmes : 45%</p>

Résultats des études

AIR-CF1 :

Les résultats pour le paramètre principal et les paramètres secondaires clés de l'étude AIR-CF1 sont présentés dans le Tableau 3(a). Une amélioration d'importance clinique par rapport à la valeur de départ des résultats de l'échelle des symptômes respiratoires du CFQ-R et de la fonction pulmonaire (mesurée par le VEMS [L] et le VEMS prévu) a été observée pour CAYSTON comparativement au placebo au jour 28 et s'est maintenue au jour 42, 14 jours après l'arrêt du traitement. Une diminution statistiquement significative de la densité de l'expectoration de *P. aeruginosa* a également été observée au jour 28 chez les patients traités avec CAYSTON. L'analyse d'AIR-CF1 selon la gravité de la maladie et l'âge au départ a montré une amélioration constante des résultats de l'échelle des symptômes respiratoires du CFQ-R et de la fonction pulmonaire tant chez les patients dont la maladie est moins grave (VEMS entre 50 % et 75 %) que chez les patients dont la maladie est plus grave (VEMS entre 25 % et 50 %) et tant chez les patients de moins de 18 ans que chez les patients de 18 ans et plus (Tableau 3(b)).

Tableau 3(a) Paramètre principal et paramètres secondaires clés de l'étude AIR-CF1

Paramètre	Traitement		
	Placebo (N = 84)	75 mg de CAYSTON 3 fois par jour (N = 80)	Différence entre les traitements (valeur prédictive; IC à 95 %)
Variation du résultat des symptômes respiratoires du CFQ-R par rapport au jour 0			
Jour 28	-2.6	7.1	9.7 (p = 0,0005; 4,3, 15,1)
Jour 42	-5.7	0.6	6.3 (p=0,0154; 1,2, 11,4)
Pourcentage de variation du VEMS [L] par rapport au jour 0			
Jour 28	-2.4	7.9	10.3 (p<0,0001; 6,3, 14,3)
Jour 42	-2.6	3.1	5.7 (p=0,0024; 2,1, 9,4)
Variation relative moyenne du VEMS prévu par rapport au jour 0			
Jour 28	-1.8	8.3	10.2 (p<0,0001; 6,2, 14,2)
Jour 42	-2.2	3.5	5.7 (p=0,0026; 2,0, 9,4)
Variation de la valeur en log₁₀ du nombre de CFU de PA dans l'expectoration par rapport au jour 0			
Jour 28	0.1	-1.4	-1.5 (p<0,0001; -2,1, -0,8)
Jour 42	0	-0.1	-0.1 (p=0,8218; -0,7, 0,5)

PA = *P. aeruginosa*; CFU=unités formatrices de colonies

Moyennes ajustées, valeurs prédictives, estimations des différences entre les traitements et intervalles de confiance obtenus par un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) utilisant le traitement, la gravité de la maladie et la valeur de départ du paramètre comme covariables.

Tableau 3(b) Paramètre principal et paramètres secondaires clés de l'étude AIR-CF1 par sous-groupe : gravité de la maladie au départ; groupe d'âge

	Placébo (N = 84)	75 mg de CAYSTON 3 fois par jour (N = 80)	Différence entre les traitements (valeur prédictive; IC à 95 %)
Variation au jour 28 du résultat des symptômes respiratoires du CFQ-R par rapport au jour 0			
VEMS ≤ 50 % (N)	30	30	
Moyenne ajustée	-4.0	4.2	8.3 (p = 0,0839; -1,1, 17,6)
VEMS > 50 % (N)	53	50	
Moyenne ajustée	-0.8	10.1	10.9 (p = 0,0018; 4,2, 17,6)
Moins de 18 ans (N) :	16	21	
Moyenne ajustée	-6.2	12.7	18.9 (p = 0,0006; 8,8, 29,1)
18 ans et plus (N) :	67	59	
Moyenne ajustée	-1.5	4.8	6.4 (p = 0,0495; 0,0, 12,7)
Pourcentage de variation du VEMS [L] au jour 28 par rapport au jour 0			
VEMS ≤ 50 % (N)	30	30	
Moyenne ajustée	-4.0	6.3	10.3 (p = 0,0061; 3,1, 17,6)
VEMS > 50 % (N)	54	50	
Moyenne ajustée	-0.6	9.5	10.1 (p < 0,0001; 5,3, 14,9)
Moins de 18 ans (N) :	16	21	
Moyenne ajustée	-2.9	7.5	10.4 (p = 0,0790; -1,3, 22,1)
18 ans et plus (N) :	68	59	
Moyenne ajustée	-2.4	8.1	10.5 (p < 0,0001; 6,4, 14,7)

Moyennes ajustées, valeurs prédictives, estimations des différences entre les traitements et intervalles de confiance obtenus par un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) utilisant le traitement, la gravité de la maladie et la valeur de départ du paramètre comme covariables.

Les domaines non respiratoires du CFQ-R qui ont montré une amélioration significative par rapport au placebo étaient le fonctionnement physique, le fonctionnement émotionnel, les perceptions sur la santé et la vitalité. L'augmentation moyenne du poids et de l'indice de masse corporelle au jour 28 était significativement plus grande chez les patients traités avec CAYSTON que les patients traités avec le placebo (Tableau 4).

Tableau 4 Variation du poids et de l'indice de masse corporelle au jour 28 par rapport au jour 0 (AIR-CF1)

Paramètre	Traitement		
	Placébo (N = 84)	75 mg de CAYSTON 3 fois par jour (N = 80)	Différence entre les traitements (valeur prédictive; IC à 95 %)
Pourcentage de variation du poids (kg)	0.07	1.09	1.01 (p=0,0039; 0,33, 1,69)
Variation moyenne de l'indice de masse corporelle (kg/m ²)	0.01	0.21	0.20 (p=0,0054; 0,06, 0,34)

Moyennes ajustées, valeurs prédictives, estimations des différences entre les traitements et intervalles de confiance obtenus par un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) utilisant le traitement, la gravité de la maladie et la valeur de départ du paramètre comme covariables.

AIR-CF2 :

Les résultats pour le paramètre principal et les paramètres secondaires clés de l'étude AIR-CF2 sont présentés dans le Tableau 5 et le Tableau 6. Tous les patients ont reçu 300 mg de TOBI^{MD}, 2 fois par jour dans les quatre semaines précédant immédiatement le cycle de 28 jours de CAYSTON ou de placebo.

Le délai médian avant le recours aux antibiotiques a été prolongé chez les patients traités avec CAYSTON comparativement aux patients traités avec le placebo et la proportion de patients traités avec CAYSTON qui ont eu recours à des antibiotiques IV ou inhalés était moindre que celle des patients traités avec le placebo (Tableau 5).

Tableau 5 Utilisation d'antibiotiques antipseudomonaux IV ou inhalés en raison de symptômes prédéfinis (AIR-CF2)

Paramètre	Traitement			
	Placébo, combinés (N=76)	75 mg de CAYSTON, 2 fois par jour (N=69)	75 mg de CAYSTON 3 fois par jour (N=66)	75 mg de CAYSTON, combinés (N=135)
Délai médian (jours) avant le recours aux antibiotiques IV ou inhalés	71	NE ^a	87	92
Pourcentage estimé ^b de patients nécessitant des antibiotiques IV ou inhalés jusqu'au jour 84 (%)	56	27	40	33
valeur prédictive pour le traitement vs placebo, combinés	--	(p=0,0019)	(p=0,1816)	(p=0,0070)

^aNon estimable

^bEstimation de Kaplan-Meier

Le traitement par CAYSTON a entraîné une amélioration significative des résultats de l'échelle des symptômes respiratoires du CFQ-R, du VEMS [L] et de la valeur en log₁₀ du nombre de CFU de *P. aeruginosa* dans l'expectoration par rapport au placebo au jour 28 (Tableau 6).

Tableau 6 **Variation au jour 28 par rapport à la valeur de départ (à la suite du traitement de pré-inclusion par TOBI^{MD}) pour les paramètres secondaires clés : résultat des symptômes respiratoires du CFQ-R, VEMS [L] (pourcentage de variation), valeur en log₁₀ du nombre de CFU de PA (AIR-CF2)**

Paramètre	Traitement			
	Placébo, combinés (N=76)	75 mg de CAYSTON 2 fois par jour (n=69)	75 mg de CAYSTON 3 fois par jour (n=66)	75 mg de CAYSTON, Combinés (n=135)
Variation du résultat des symptômes respiratoires du CFQ-R par rapport au jour 0	-0.7	5.1	3.6	4.3
Différence entre les traitements par rapport au placebo combiné (valeur prédictive)		5.8 (0.0207)	4.2 (0.0920)	5.0 (0.0196)
Pourcentage de variation du VEMS [L] par rapport au jour 0	-2.4	3.8	4.0	3.9
Différence entre les traitements par rapport au placebo combiné (valeur prédictive)		6.2 (0.0060)	6.4 (0.0052)	6.3 (0.0012)
Variation de la valeur en log₁₀ du nombre de CFU de PA dans l'expectoration par rapport au jour 0	0.2	-0.5	-0.4	-0.4
Différence entre les traitements par rapport au placebo combiné (valeur prédictive)		-0.7 (0.0106)	-0.6 (0.0313)	-0.7 (0.0059)

PA = *P. aeruginosa*; CFU=unités formatrices de colonies

Moyennes ajustées, valeurs prédictives et estimations des différences entre les traitements obtenues par un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA)

AIR-CF3 :

Pendant neuf cycles de traitement de 28 jours, les mesures de la fonction pulmonaire (VEMS [L]), des résultats de l'échelle des symptômes respiratoires du CFQ-R et des valeurs en log₁₀ du nombre de CFU de *P. aeruginosa* ont montré une tendance à l'amélioration pendant la période où les patients suivaient le traitement comparativement à la période sans traitement (voir le tableau 7).

Le VEMS [L], les résultats des symptômes respiratoires du CFQ-R et les valeurs en log₁₀ du nombre de CFU de *P. aeruginosa* ont montré une relation dose-réponse durant les neuf cycles de traitement, les patients recevant 3 doses par jour présentant une plus grande amélioration que ceux recevant 2 doses par jour.

Tableau 7. AIR-CF3 : Variation moyenne des paramètres liés à la maladie par rapport à la valeur de départ à la suite d'expositions répétées de 28 jours au CAYSTON (75 mg, 3 fois par jour)

	Variation du résultat des symptômes respiratoires du CFQ-R Moyenne (ÉT)	Pourcentage de variation du VEMS [L] Moyenne (ÉT)	Variation de la valeur en log ₁₀ du nombre de CFU de <i>P. aeruginosa</i> Moyenne (ÉT)
Cycle 1 de CAYSTON (N=189) ^a	6.83 (17.38)	7.98 (16.51)	-0.81 (1.76)
Sans traitement	1.34 (15.95)	0.71 (14.51)	-0.28 (1.79)
Cycle 3 de CAYSTON (N=169) ^a	7.34 (18.52)	6.04 (16.49)	-0.53 (2.12)
Sans traitement	3.06 (19.29)	0.72 (15.20)	-0.07 (1.83)
Cycle 6 de CAYSTON (N=135) ^a	5.26 (18.62)	4.78 (17.85)	-0.55 (2.00)
Sans traitement	1.70 (18.61)	-1.43 (15.97)	-0.29 (1.99)
Cycle 9 de CAYSTON (N=124) ^a	6.01 (17.94)	3.98 (17.90)	-0.60 (2.07)
Sans traitement	3.80 (15.41)	-1.05 (17.68)	-0.48 (2.25)

ÉT = écart-type

^aN indique le nombre de patients au début du cycle de traitement

Les moyennes observées et les écarts-types sont signalés, non ajustés pour le traitement, la gravité de la maladie ou les valeurs de départ.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Pharmacodynamique

Pharmacologie de l'innocuité

Des évaluations électrocardiographiques ont été effectuées dans le cadre d'études toxicologiques d'inhalation d'aztréonam lysine d'une durée de 28 et de 90 jours chez les chiens. Les analyses ont été effectuées lors du prétraitement, au jour 2 et au jour 28 pour l'étude de 28 jours et lors du prétraitement, au jour 2, à la semaine 7 et à la semaine 13 pour l'étude de 90 jours. La dose moyenne atteinte pour les études de 28 et de 90 jours a été respectivement de 53, 94 et 195 mg/kg/jour et de 34, 73 et 133 mg/kg/jour. Le traitement à l'aztreonam lysine n'a pas eu d'effet sur les données d'intervalles (P-R, QRS et Q-T) et la fréquence cardiaque lorsqu'elles ont été mesurées environ 15 minutes après la dose qui correspondait à la plage du T_{max}. La moyenne géométrique (% du CV) de la C_{max} plasmatique (µg/mL) d'aztréonam était de 1,55 (102,1), 2,94 (260,6) et 4,83 (39,4) pour l'étude de 28 jours et de 5,79 (98,0), 12,72 (35,7), et 6,34 (989,8) pour l'étude de 90 jours.

De plus, une étude de pharmacologie de l'innocuité cardiovasculaire ou respiratoire a été réalisée chez les chiens beagle pour évaluer les effets pharmacologiques possibles de l'aztréonam en aérosol sur la saturation en oxygène de l'hémoglobine, la pression artérielle, la fréquence cardiaque, l'électrocardiogramme (ECG) en dérivation II, la température du corps et les paramètres de la fonction respiratoire (fréquence respiratoire, volume courant et

ventilation-minute). L'excipient (30 mM NaCl) ou l'aztréonam lysine a été administré à 4 chiens beagle mâles par inhalation (durée de 60 min. à chaque occasion) dans un schéma expérimental en chassé-croisé. La dose moyenne d'aztréonam atteinte était de 0, 40, 102 et 163 mg/kg dans les groupes recevant respectivement l'excipient, la dose faible, la dose moyenne et la dose élevée. Il n'y a eu aucun effet lié au traitement sur les paramètres cardiovasculaires ou respiratoires mesurés à toutes les doses d'aztréonam lysine.

Pharmacocinétique

La distribution tissulaire d'aztréonam lysine à la suite de l'inhalation n'a pas été étudiée. Les tableaux suivants résument la pharmacocinétique plasmatique à l'état stable de l'aztréonam lysine chez le rat et le chien à la suite de l'inhalation pendant 90 jours.

Tableau 8 Paramètres pharmacocinétiques ^a à l'état stable (semaine 7) chez les rats à la suite de l'inhalation d'aztréonam lysine (étude de 90 jours)

Paramètre (unités)	Mâles			Femelles		
	Semaine 7					
Dose (mg/kg)	30	60	120	30	60	120
Dose atteinte estimée (mg/kg)	32	62	121	32	62	121
C _{max} (µg/mL)	3.88	6.6	7.57	4.28	6.68	8.57
ASC _{0-t} (µg.h/mL)	6.57	15.56	26.26	7.35	14.89	32.55
T _{max} (obs) (h) ^b	0.98	1.92	3.92	0.87	1.65	3.73
T _{1/2el} (h)	1.16	0.94	1.15	1.15	0.98	0.91
CL/F (mL/h/kg)	4482	3830	4532	4019	3976	3670
Vd/F (mL/kg)	7538	5180	7484	6684	5604	4826

^a Les paramètres pharmacocinétiques ont été calculés à partir des données de la concentration plasmatique moyenne. À ce titre, aucune statistique ne pouvait être calculée.

^b Le-T_{max} a été mesuré à partir du début de l'administration, la durée de l'administration de l'inhalation augmentant avec le niveau de dose.

Tableau 9 Paramètres pharmacocinétiques ^a à l'état stable (semaine 7) chez les chiens à la suite de l'inhalation d'aztréonam lysine (étude de 90 jours)

Paramètre (unités)	Mâles			Femelles		
	Semaine 7					
Dose (mg/kg)	35	70	140	35	70	140
Dose atteinte estimée (mg/kg)	34	73	133	34	73	133
C _{max} (µg/mL) ^b	1.25 (0.69)	5.01 (1.85)	11.8 (2.85)	2.60 (0.99)	5.26 (2.09)	15.0 (5.43)
ASC _{0-t} (µg.h/mL) ^c	2.34 (137.6) [1.0-5.1]	11.9 (42.0) [6.8-18.4]	30.5 (26.4) [25.3-27.4]	6.62 (39.7) [3.98-10.0]	14.7 (29.4) [10.1-20.1]	37.4 (44.0) [27.8-52.4]
T _{max} (obs) (h) ^{b,d}	0.48 (0.02)	0.80 (0.10)	1.23 (0.12)	0.60 (0.17)	0.85 (0.13)	1.02 (0.08)
T _{1/2el} (h) ^b	8.00 (8.9)	5.27 (1.3)	9.07 (4.9)	4.73 (0.78)	7.23 (1.6)	7.23 (4.6)
CL/F (mL/h/kg) ^b	8970 (1103)	6264 (2419)	4727 (1348)	5584 (2100)	4925 (1448)	4036 (1790)
Vd/F (mL/kg) ^b	102065 (115386)	31982 (9858)	62966 (38451)	38533 (17209)	52067 (22514)	50263 (54201)

^a Selon les valeurs pour les animaux individuels par analyse WinNonlin non compartimentée.

^b Moyenne (ÉT)

^c Moyenne géométrique (% du CV) [plage]

^d Le-T_{max} a été mesuré à partir du début de l'administration, la durée de l'administration de l'inhalation augmentant avec le niveau de dose.

La distribution totale de la radioactivité et de l'aztréonam inchangé dans les tissus de rats mâles et femelles a été évaluée après une seule injection intramusculaire de 50 mg/kg de [14C] aztréonam. La radioactivité était bien répartie à travers le corps (Tableau 10) sans différence majeure entre les sexes. En général, la concentration moyenne de la radioactivité totale était plus élevée que la concentration sérique dans les reins, le gros intestin et son contenu, le foie, les ganglions lymphatiques (femelles seulement), les méninges, le muscle (point d'injection), l'intestin grêle (femelles seulement) et son contenu, l'estomac et la vessie. L'autoradiographie du corps entier a confirmé dans l'ensemble les résultats de la distribution de [14C] aztréonam déterminée par le comptage par scintillation en milieu liquide. La radioactivité a été éliminée des tissus à un rythme plus lent que dans le sérum et, avec le temps, il semblait y avoir plus de radioactivité dans les organes excréteurs (rein, foie et tube digestif) que dans le sérum. D'après l'élimination plus lente de la radioactivité dans les tissus que dans le sérum, la durée de l'activité de l'aztréonam dans de nombreux tissus cibles pourrait être plus longue que celle prévue par le taux de déclin dans le sérum.

Tableau 10 Concentrations d'aztréonam inchangé à la suite de l'administration de 50 mg/kg d'aztréonam

	Concentration d'aztréonam (µg/g de tissu) ^a			
	0,25 h	2 h	6 h	24 h
Mâles				
Sérum	85 ± 13	8.7 ± 2.6	0.15 ± 0.04	0.01 ± 0.00
Rein	115 ± 20	10 ± 5.6	0.71 ± 0.04	0.42 ± 0.07
Foie	53 ± 1.5	13 ± 4.9	1.7 ± 0.3	0.18 ± 0.05
Poumon	24 ± 1.1	2.1 ± 0.5	0.07 ± 0.01	0.03 ± 0.01
Contenu de l'intestin grêle	5.0 ± 1.2	94 ± 2.6	47 ± 22	0.20 ± 0.06
Contenu du gros intestin	0.13 ± 0.09	0.07 ± 0.02	68 ± 19	8.3 ± 1.2
Femelles				
Sérum	77 ± 10	15 ± 4.5	0.09 ± 0.01	0.02 ± 0.01
Rein	119 ± 39	8.8 ± 2.9	0.42 ± 0.05	0.27 ± 0.06
Foie	75 ± 16	12 ± 2.7	1.2 ± 0.31	0.10 ± 0.04
Poumon	24 ± 1.6	3.1 ± 1.2	0.17 ± 0.07	0.05 ± 0.02
Contenu de l'intestin grêle	5.2 ± 1.9	46 ± 16	0.53 ± 0.20	1.7 ± 1.1
Contenu du gros intestin	0.17 ± 0.06	0.06 ± 0.02	57 ± 4.1	11 ± 6.3

^a Données brutes représentant les valeurs minimales, le seuil de détection étant de 0,01 µg/mL.

ACC

MICROBIOLOGIE

Mode d'action

L'ingrédient actif dans CAYSTON est l'aztréonam, un monobactam. Les monobactams ont une structure différente de celle des antibiotiques bêta-lactamines (p. ex., pénicillines, céphalosporines, carbapénems) en raison de leur noyau monocyclique unique (voir RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES), mais ils ont un mode d'action similaire. L'aztréonam se lie aux protéines fixatrices de pénicilline des bactéries sensibles, ce qui entraîne l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne, puis la filamentation et la lyse cellulaire.

Champ d'activité

L'aztréonam est actif *in vitro* contre une variété de bactéries aérobies à gram négatif, dont *P. aeruginosa*, mais il est plus ou moins inactif contre les bactéries aérobies à gram positif et les bactéries anaérobies.

Épreuve de sensibilité

Un seul échantillon d'expectoration d'un patient atteint de fibrose kystique peut contenir de nombreux isolats de *P. aeruginosa* et différents isolats peuvent présenter un degré différent de sensibilité à l'aztréonam *in vitro*.

Dans les études cliniques sur CAYSTON, l'épreuve de sensibilité aux antimicrobiens *in vitro* a été effectuée sur tous les isolats de *P. aeruginosa* reconnaissables de façon phénotypique au moyen d'une technique de microdilution en milieu liquide selon les procédures normales d'analyse des isolats des patients.

Afin de déterminer la valeur seuil thérapeutique spécifique à CAYSTON, la réponse au traitement (mesurée par l'amélioration du résultat des symptômes respiratoires du questionnaire révisé de la fibrose kystique (CFQ-R), du VEMS [L] et de la valeur en log₁₀ du nombre de CFU de *P.*

aeruginosa dans l'expectoration à la suite d'un cycle de 28 jours de 75 mg de CAYSTON administré 3 fois par jour) pour l'étude AIR-CF1 a été évaluée en fonction de la valeur de départ de la sensibilité de *P. aeruginosa* à l'aztréonam. Parmi les patients dont la CMI d'aztréonam de départ la plus élevée était au-dessus de la valeur seuil parentérale (plus de 8 µg/mL), 29 patients sur 31 (93,5 %) ont répondu au traitement par CAYSTON contre 33 patients sur 38 (86,8 %) dont la CMI d'aztréonam de départ la plus élevée était sous la valeur seuil parentérale (8 µg/mL et moins). Tous les patients dont la CMI d'aztréonam de départ la plus élevée était de 256 µg/mL et plus (n = 7) ont répondu au traitement par CAYSTON contre 55 patients sur 62 (88,7 %) dont la CMI était de moins de 256 µg/mL. Par conséquent, la valeur seuil parentérale ne permet pas de prédire l'efficacité clinique du traitement par CAYSTON.

Les résultats des analyses catégoriques supplémentaires de la relation entre la CMI et la réponse au traitement étaient insuffisants pour établir une valeur seuil de sensibilité à CAYSTON. La CMI d'aztréonam de départ la plus élevée peut réduire la durée de l'amélioration de la fonction respiratoire en réponse au traitement par CAYSTON. Dans les études de phase 3 contrôlées par placebo, les patients dont la CMI d'aztréonam de départ la plus élevée était au-dessus ou en-dessous de la valeur seuil parentérale ont présenté des améliorations semblables du VEMS [L] à la suite d'un cycle de traitement de 28 jours de CAYSTON. Deux semaines après l'arrêt du traitement par CAYSTON, les patients dont la CMI était de 8 µg/mL et moins ont maintenu une amélioration importante du VEMS; cependant, le VEMS a baissé sous la valeur de départ pour les patients dont la CMI était de plus de 8 µg/mL.

Apparition de résistance

Aucune variation de la sensibilité de *P. aeruginosa* à l'aztréonam n'a été observée à la suite d'un seul cycle de traitement de 28 jours de 75 mg de CAYSTON dans les études de phase 3 contrôlées par placebo. Dans l'étude ouverte de suivi, le traitement avec 75 mg de CAYSTON administré 3 fois par jour pendant jusqu'à neuf cycles de 28 jours (avec 28 jours entre les cycles de traitement) n'a montré aucun effet sur la sensibilité globale de *P. aeruginosa* à l'aztréonam. La CMI₅₀ d'aztréonam pour l'isolat de *P. aeruginosa* ayant la CMI la plus élevée de chaque patient, ainsi que pour tous les isolats de *P. aeruginosa*, est demeurée la même (variant de ±2 fois) par rapport à la valeur initiale à la suite des traitements de 28 jours de 75 mg de CAYSTON administré 3 fois par jour. Seule une augmentation transitoire de la CMI₉₀ de l'aztréonam pour *P. aeruginosa* par rapport à la valeur de départ a été observée à la suite des cycles répétés de traitement par CAYSTON. À la fin de l'étude de 18 mois (9^e cycle sans traitement), toutes les valeurs de CMI étaient considérées les mêmes (variant de ± 2 fois) par rapport à la valeur de départ (Tableau 11).

L'administration de 75 mg de CAYSTON 3 fois par jour pendant des cycles répétés semble offrir un avantage microbiologique par rapport à l'administration 2 fois par jour. La sensibilité de *P. aeruginosa* à l'aztréonam et aux autres antibiotiques semble plus facilement diminuer au fil du temps avec l'administration 2 fois par jour que l'administration 3 fois par jour.

Tableau 11 CMI₅₀ et CMI₉₀ d'aztréonam (µg/mL) pour l'isolat de *P. aeruginosa* présentant la CMI la plus élevée pour chaque patient (AIR-CF3)

	n	CMI ₅₀ ^a	CMI ₉₀ ^a
Valeur de départ	171	8	256
Cycle 1 de CAYSTON	171	8	256
Sans traitement	163	8	256
Cycle 2 de CAYSTON	157	8	512
Sans traitement	161	8	256
Cycle 3 de CAYSTON	144	16	512
Sans traitement	147	8	256
Cycle 4 de CAYSTON	128	8	512
Sans traitement	133	8	512
Cycle 5 de CAYSTON	127	8	512
Sans traitement	121	8	256
Cycle 6 de CAYSTON	119	16	1024
Sans traitement	118	8	512
Cycle 7 de CAYSTON	115	8	512
Sans traitement	117	8	256
Cycle 8 de CAYSTON	110	8	512
Sans traitement	111	16	512
Cycle 9 de CAYSTON	110	8	1024
Sans traitement	107	8	512

Données pour 75 mg de CAYSTON administré 3 fois par jour dans le cadre de l'étude ouverte de suivi, chaque cycle d'une durée de 28 jours. n = nombre de patients dont les données ont été recueillies.

^a Valeurs à la fin du cycle de traitement; une CMI variant de ± 2 fois est considérée *inchangée*.

De plus, aucune résistance croisée à d'autres classes d'antibiotiques, dont les aminosides, les quinolones et les bêta-lactamines, n'a été observée à la suite de jusqu'à neuf cycles de 28 jours de 75 mg de CAYSTON administré 3 fois par jour.

Effets sur la flore respiratoire

Aucune tendance préoccupante relative à l'isolation, en cours de traitement, d'autres agents pathogènes bactériens respiratoires (complexe *B. cepacia*, *S. maltophilia*, *A. xylosoxidans* et *S. aureus*) n'a été observée à la suite de jusqu'à neuf cycles de traitement de 28 jours avec CAYSTON.

TOXICOLOGIE

Études de toxicité par inhalation

La tolérabilité systémique et localisée de l'aztréonam lysine inhalé a été évaluée dans des études de toxicité à dose unique et à doses répétées, tel que le résumant les tableaux 12 et 13. Aucun signe clinique indésirable ou effet indésirable lié au traitement n'a été observé dans le poids corporel, la consommation alimentaire, les résultats d'analyses de laboratoire, l'ophtalmoscopie ou l'autopsie. À une dose élevée à la suite d'une exposition au nez seulement, des effets histopathologiques locaux ont été notés chez le rat, notamment la métaplasie pavimenteuse du cartilage arythénoïde du larynx et une atrophie olfactive épithéliale minime ou légère (voir les tableaux 12 et 13), des effets particuliers à l'espèce provoqués par l'exposition à un irritant et l'administration par voie intranasale. En général, dans les études toxicologiques durant jusqu'à 90 jours par voie pulmonaire, aucun effet indésirable lié au traitement n'a été observé à une C_{max} plasmatique qui était de 6,5 à 38,5 fois la C_{max} clinique.

Tableau 12 Études d'inhalation d'aztréonam lysine de 7 jours et de 28 jours

Numéro de l'étude	Durée de la posologie; Espèce	Doses atteintes estimées (mg d'aztréonam/kg/jour)	Cmax moyenne ^a (µg/mL) Mâle et femelle [Multiple de Cmax à la DMRH à la DSENO] ^b	ASC _(0-t) µg.h/mL Mâle et femelle (Moyenne géométrique)	Résultats d'importance biologique reliés au traitement ^c
663166	Dose unique; Chiens mâles	0 44 108 169	- 4,6 M 5,4 M 12,1 M [20.2]	- 12,6 M 19,2 M 35,6 M	Les éléments suivants ont été trouvés au jour 2 chez un chien sur deux dans le groupe à dose élevée : hyperplasie des cellules caliciformes de la cavité nasale, antérieure; métaplasie pavimenteuse trachéale, focale, carène; et au jour 15 (chez un chien sur deux), épithélium stratifié trachéal, focal, carène. Ces résultats sont considérés représentatifs des antécédents des lésions survenant spontanément observées chez les chiens au laboratoire d'essais. DSENO = 169 mg/kg/jour [Multiple de la DMRH ^d à la DSENO = 38]
663632	7 jours; Rat	0 34 144	-	-	Une augmentation du poids de la prostate pour les animaux des groupes 2 et 3 était encore apparente à la suite de la correction pour le poids corporel. Cette augmentation (57 %) a atteint la signification statistique (p<0,01) chez les animaux du groupe 3. Une augmentation (13 %) beaucoup plus faible et non statistiquement significative a été notée chez les animaux du groupe 2. DSENO = 34 mg/kg/jour [Multiple de la DMRH ^d à la DSENO = 2]
663559	28 jours; Rat	0 38 76 157	- 3,5 M, 3,8 F 5,9 M, 6,2 F 11,1 M, 12,0 F [18.5 – 20.0]	- 5,4 M, 6,7 F 11,9 M, 14,5 F 30,1 M, 32,1 F	L'augmentation du poids de la glande thyroïde pour les animaux mâles des groupes 3 et 4 ainsi que les animaux femelles des groupes 2, 3 et 4 était toujours apparent dans les valeurs ajustées selon la covariance, sans relation à la dose ou corrélation histopathologique. Une augmentation de l'incidence (groupe 4) de métaplasie pavimenteuse (avec kératinisation) du cartilage arythénoïde dans le larynx (réaction adaptative à un irritant sur un site de prédilection aux rats) a été notée; cette réaction est revenue au niveau de départ après une période de récupération de 14 jours. La DSENO était 157 mg/kg/jour [Multiple de la DMRH ^d à la DSENO = 10]

Numéro de l'étude	Durée de la posologie; Espèce	Doses atteintes estimées (mg d'aztréonam/kg/jour)	Cmax moyenne ^a (µg/mL) Mâle et femelle [Multiple de Cmax à la DMRH à la DSENO] ^b	ASC _(0-t) µg.h/mL Mâle et femelle (Moyenne géométrique)	Résultats d'importance biologique reliés au traitement ^c
668117	28 jours; Rat (Formulation dégradée)	0 119 102 ^e	- 9,1 M, 9,1 F 3,4 M, 4,6 F ^e [15.2]	- 30,8 M, 30,3 F 14,7 M, 18,0 F ^e	Augmentation du poids de la glande thyroïde (absolu, relatif, ajusté selon les covariables) pour les femelles du groupe 2 (119 mg/kg/jour) et du groupe 3 (102 mg/kg/jour), sans corrélation histopathologique. Diminution du poids du coeur (relatif, ajusté selon les covariables) pour les mâles des groupes 2 et 3. Une augmentation de l'incidence (groupe 2) de métaplasie pavimenteuse (avec kératinisation) de l'épithélium du larynx (réaction adaptative à un irritant sur un site de prédilection aux rats) a été notée après 4 semaines de traitement et 2 semaines de récupération. Une atrophie de l'épithélium olfactif dans la cavité nasale (groupes 2 et 3) a été notée après 4 semaines de traitement, mais pas après 2 semaines de récupération. Les résultats indiquent une DSENO de 119 mg/kg/jour d'aztréonam et de 102 mg/kg/jour d'aztréonam dégradé. [Multiple de la DMRH ^d à la DSENO = 7]
663496	28 jours; Chien	0 53 94 195	- 5,6 M, 3,4 F 6,9 M, 7,1 F 23,1 M, 8,6 F [14.3 – 38.5]	- 11,2 M, 6,8 F 20,3 M, 17,8 F 55,6 M, 25,9 F	Aucun. La DSENO était de 195 mg/kg/jour [Multiple de la DMRH ^d à la DSENO = 43]

- : non mesuré

^a Valeurs de C_{max} à partir du jour 27 pour l'étude n° 663559 et du jour 28 pour l'étude n° 668117 et l'étude n° 663496

CAYSTON^{MC} (solution d'aztréonam pour inhalation)
Monographie de produit

- ^b Le multiple de la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) a été calculé en comparant la C_{max} à la DSENO des études chez les animaux à la C_{max} (0,6 μ g/mL) dans les études chez les humains.
- ^c Les observations effectuées pour les toutes études comprennent : la viabilité, les signes cliniques, le poids corporel, la consommation alimentaire (sauf pour l'étude n° 663632 qui a examiné la consommation d'eau), l'hématologie, la coagulation, la chimie clinique, l'analyse d'urine, l'autopsie, le poids des organes et l'histopathologie notamment des voies respiratoires. L'étude 663559 comprend aussi l'ophtalmoscopie ainsi que la consommation d'eau et l'étude 663496 comprend aussi l'ophtalmoscopie ainsi que l'électrocardiographie.
- ^d Le multiple de la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) a été calculé en comparant la dose pulmonaire chez les humains et les animaux à la DSENO déterminée pour les études chez les animaux. La DMRH est de 225 mg ou 4,5 mg/kg pour un patient de 50 kg. Le dépôt pulmonaire après utilisation d'eFlow est d'environ 25 %, soit une dose pulmonaire de 1,125 mg/kg. La dose pulmonaire des études chez les animaux était présumée être de 7 % de la dose atteinte chez le rat et de 25 % de la dose atteinte chez les chiens.
- ^e Formulation dégradée

Tableau 13 Études d'inhalation d'aztréonam lysine de 90 jours

Numéro de l'étude	Durée de la posologie; Espèce	Doses atteintes estimées (mg d'aztréonam/kg/jour)	C _{max} moyenne ^a (µg/mL) Mâle et femelle [Multiple de C _{max} à la DMRH à la DSENO] ^b	ASC _(0-t) µg.h/mL Mâle et femelle (Moyenne géométrique)	Résultats d'importance biologique reliés au traitement ^c
664348	90 jours; Rat	0 32 62 121 129 ^d	- 3,9 M, 4,3 F 6,6 M, 6,7 F 7,6 M, 8,6 F 7,6 M, 10,0 F ^d [6.5 – 7.2]	- 6,6 M, 7,4 F 15,6 M, 15,0 F 26,3 M, 32,5 F 28,1 M, 31,9 F ^d	Diminution des neutrophiles chez les animaux des groupes 2, 3, 4 et 5 durant les semaines 7 et 13; augmentation des paramètres des globules rouges (Hb, numération et Hct) chez les femelles des groupes 3 et 4 durant la semaine 13. Des effets histologiques indésirables ont été observés dans les cavités nasales (atrophie olfactive épithéliale ou rhinite) chez les groupes 3, 4 et 5 de même que dans le larynx (métaplasie pavimenteuse du cartilage arythénoïde ou en forme de U) dans les groupes 3 et 4. À la suite d'une période de récupération de 28 jours, les effets indésirables dans la cavité nasale et le larynx étaient toujours présents, de même que l'augmentation du nombre de globules éosinophiliques dans la cavité nasale chez 3 mâles sur 5 et 2 femelles sur 5 du groupe 4 et 3 femelles sur 5 du groupe 5. La DSENO était de 32 mg aztréonam/kg/jour. [Multiple de la DMRH ^e à la DSENO = 2]
664353	90 jours; Chien	0 34 73 133	- 1,3 M, 2,6 F 5,0 M, 5,3 F 11,8 M, 15,0 F [19.7 – 25]	- 2,3 M, 6,6 F 11,9 M, 14,7 F 30,5 M, 37,4 F	Aucun. La DSENO était de 133 mg/kg/jour [Multiple de la DMRH ^d à la DSENO = 30]

^a Valeurs de C_{max} de la semaine 7

^b Le multiple de la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) a été calculé en comparant la C_{max} à la DSENO des études chez les animaux à la C_{max} (0,6 µg/mL) des études chez les humains.

^c Les observations effectuées pour les deux études comprennent : la viabilité, les signes cliniques, le poids corporel, la consommation alimentaire et d'eau, l'ophtalmoscopie, l'hématologie, la coagulation, la chimie clinique, l'analyse d'urine, l'autopsie, le poids des organes et l'histopathologie notamment des voies respiratoires. L'étude 664353 comprenait également l'électrocardiographie.

^d Formulation dégradée

^e Le multiple de la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) a été calculé en comparant la dose pulmonaire chez les humains et les animaux à la DSENO déterminée dans les études chez les animaux. La DMRH est de 225 mg ou 4,5 mg/kg pour un patient de 50 kg. Le dépôt pulmonaire après utilisation d'eFlow est d'environ 25 %, soit une dose pulmonaire de 1,125 mg/kg. La dose pulmonaire des études chez les animaux était présumée être de 7 % de la dose atteinte chez le rat et de 25 % de la dose atteinte chez les chiens.

Carcinogénèse

Une étude toxicologique d'inhalation de 104 semaines sur des rats visant à évaluer le potentiel carcinogène de doses ascendantes (31, 56 et 120 mg/kg/jour) d'aztréonam lysine n'a montré aucune augmentation liée au médicament du nombre de tumeurs malignes. Ces doses représentent de 7 à 27 fois la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) en mg/kg ou de 7 à 18 fois la DMRH selon la C_{max} plasmatique. Le seul signe de cancérogénicité liée à l'aztréonam lysine était une légère augmentation de l'incidence de tumeurs bénignes des cellules C de la thyroïde chez les femelles à 120 mg/kg/jour. Cet effet n'a pas été observé à 56 ni à 31 mg/kg/jour.

Mutagenèse

Les études de toxicologie génétique effectuées *in vitro* et *in vivo* sur l'aztréonam pour injection (aztréonam arginine) ainsi que l'aztréonam lysine dans de nombreux modèles de laboratoire classiques n'ont révélé aucun signe d'action mutagène sur les chromosomes ou les gènes.

Toxicité pour la reproduction

Aucune étude de reproduction ou de toxicité développementale n'a été effectuée sur CAYSTON (aztréonam lysine).

Des études de reproduction et de toxicité développementale ont été réalisées sur l'aztréonam pour injection (aztréonam arginine) chez les rats à des doses quotidiennes jusqu'à 20 fois la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH). L'utilisation de l'aztréonam pour injection (aztréonam arginine) avant et durant la gestation et la lactation n'a montré aucun signe de diminution de la fécondité. Le taux de survie durant la période de lactation était légèrement réduit chez la descendance des rats qui avaient reçu la dose la plus élevée.

Tolérance localisée

Les effets localisés de l'aztréonam lysine sur les yeux et la peau ont été évalués dans deux études sur les lapins (Tableau 14). L'aztréonam lysine n'a provoqué aucun effet indésirable dans ces études.

Tableau 14 Études de tolérance localisée sur l'aztréonam lysine

Espèce	Méthode d'administration	Dose (mg/mL)	Nombre et sexe par groupe	Résultats
Lapins NZW	Oeil	100	3F	Non irritant
Lapins NZW	Cutanée	100	3F	Non irritant

Études particulières

Le potentiel d'allergénicité de l'aztréonam lysine par l'induction possible de la bronchoconstriction ou de l'éosinophilie pulmonaire a été évalué à la suite de l'administration intra-trachéale d'aztréonam à des cobayes sensibilisés à l'aztréonam. Alors que le groupe témoin positif (ovalbumine) a présenté une augmentation marquée de la résistance pulmonaire et une augmentation importante des eosinophiles dans les liquides de lavage broncho-alvéolaire (LBA), une telle réponse n'a pas été observée dans le groupe traité à l'aztréonam lysine. À une dose calculée d'environ 5 fois la dose clinique estimée, les cobayes sensibilisés et provoqués à l'aztréonam n'ont présenté aucun signe de production de réagines qui pourraient provoquer une réaction allergique.

Tableau 15 Études du potentiel allergène de l'aztréonam lysine

Espèce	Méthode d'administration	Durée de la posologie	Dose (mg)	Nombre et sexe par groupe	Résultats
Cobaye Dunkin-Hartley	IP pour sensibilisation; IT pour test de provocation	3 semaines	0, 25 pour sensibilisation; 0, 10 pour test de provocation	10M	Aucun effet indésirable sur la compliance pulmonaire et aucun effet sur les eosinophiles chez les cobayes sensibilisés ayant reçu l'aztréonam lysine

IP = intrapéritonéal; IT = intra-trachéal

RÉFÉRENCES

1. Soto Alvarez J, Sacristan del Castillo JA, Sampedro Garcia I, Alsar Ortiz MJ. Immediate hypersensitivity to aztreonam. *Lancet* 1990;335(8697):1094.
2. Iglesias Cadarso A, Saez Jimenez SA, Vidal Pan C, Rodriguez Mosquera M. Aztreonam-induced anaphylaxis. *Lancet* 1990;336(8717):746-7.
3. Gibson RL, Retsch-Bogart GZ, Oermann C, et al. Microbiology, safety, and pharmacokinetics of aztreonam lysinate for inhalation in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006;41(7):656-65.
4. Retsch-Bogart, G. Z., A. L. Quittner, R. L. Gibson, C. M. Oermann, K. S. McCoy, A. B. Montgomery, and P. J. Cooper. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway *Pseudomonas* in cystic fibrosis. *Chest*. 2009; 135:1223-1232.
5. McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, Gibson RL, Retsch-Bogart GZ, Montgomery AB. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med*. 2008; 178:921–928.

**PARTIE III. RENSEIGNEMENTS
DESTINÉS AU
CONSOMMATEUR**

**Pr CAYSTON^{MC}
(solution d'aztréonam pour inhalation)**

CAYSTON^{MC}, pour utilisation dans la prise en charge des patients atteints de fibrose kystique ayant des infections pulmonaires chroniques à *Pseudomonas aeruginosa*, a reçu une autorisation de commercialisation conditionnelle, en attente des résultats des études visant à évaluer son avantage clinique. Pour de plus amples renseignements, il est conseillé aux patients de s'adresser à leur fournisseur de soins de santé.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité conditionnel (ACC)?

Un ACC est une forme d'autorisation de mise sur le marché accordée à un produit en fonction de résultats **prometteurs** d'efficacité clinique à la suite de l'examen de la demande par Santé Canada.

Les produits autorisés selon la politique d'ACC de Santé Canada sont destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic d'une maladie grave, mettant en danger la vie du patient ou gravement débilitante. Ils ont montré un avantage prometteur, sont de haute qualité et ont un profil d'innocuité acceptable fondé sur une évaluation des avantages et des risques. De plus, soit ils répondent à un important besoin médical non satisfait au Canada, soit ils montrent une amélioration importante du profil des avantages et des risques par rapport aux traitements actuels. Santé Canada a donné accès à ce produit à condition que les promoteurs réalisent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier l'avantage prévu selon l'échéancier convenu.

Le présent dépliant constitue la partie III de la Monographie de produit en trois parties publiée lorsque la mise en marché de CAYSTON a été autorisée au Canada et s'adresse plus particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant est un résumé et ne vous renseignera pas entièrement sur CAYSTON. Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien pour toute autre question au sujet de ce médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Utilisation du médicament :

CAYSTON est un antibiotique inhalé prescrit pour la prise en charge de la fibrose kystique chez les patients ayant des infections pulmonaires à *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*). L'innocuité et l'efficacité de CAYSTON chez les patients de moins de 6 ans n'ont pas été déterminées.

Mode d'action du médicament :

Lorsque vous inhalez CAYSTON, il pénètre dans vos poumons et atteint les bactéries *P. aeruginosa* qui y sont présentes. CAYSTON se fixe à certaines protéines de *P. aeruginosa* et entrave le développement de la paroi cellulaire bactérienne, entraînant sa rupture et la mort des bactéries. La réduction du nombre de bactéries *P. aeruginosa* vivant dans vos poumons diminue l'infection pulmonaire et améliore vos symptômes respiratoires ainsi que votre fonction pulmonaire.

Contre-indications :

Ne prenez pas CAYSTON si :

- vous êtes allergique à l'aztréonam ou à tout autre ingrédient dans cette formulation (**Voir : Ingrédients non médicamenteux importants**).

Ingrédient médicamenteux :

Aztréonam

Ingrédients non médicamenteux importants :

Lysine
Diluant stérile (0,17 % de chlorure de sodium)

Formes posologiques :

CAYSTON est commercialisé sous forme de poudre lyophilisée qui doit être reconstituée (transformée en forme liquide) par l'ajout d'un diluant stérile (0,17 % de chlorure de sodium) avant l'inhalation au moyen du système de nébulisation Altera^{MC} fabriqué par PARI Respiratory Equipment, Inc. CAYSTON est conçu pour être administré spécifiquement au moyen du système de nébulisation Altera. Une dose de CAYSTON est constituée d'un flacon à usage unique de poudre lyophilisée stérile (75 mg d'aztréonam et un ingrédient non médicamenteux, la lysine) et d'une ampoule de 1 mL de diluant stérile (0,17 % de chlorure de

sodium). Chaque trousse de CAYSTON contient 84 flacons de CAYSTON et 88 ampoules de diluant emballés dans 2 boîtes chacun, chaque boîte contenant un approvisionnement pour 14 jours (42 flacons de CAYSTON lyophilisé emballés dans deux plateaux et un plateau de 44 ampoules de diluant). Les quatre ampoules de diluant supplémentaires sont fournies en cas de renversement accidentel.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser CAYSTON, prévenez votre médecin si :

- vous êtes allergique à tout antibiotique
- vous prenez certains antibiotiques (céfoxitine, imipenem) puisqu'ils peuvent entraver l'action de CAYSTON
- vous êtes enceinte ou vous allaitez votre bébé
- vous avez des problèmes de rein ou de foie

Communiquez avec votre médecin si les situations suivantes se produisent pendant que vous prenez CAYSTON :

- vous présentez une éruption cutanée, puisque cette réaction pourrait signifier que vous avez une réaction allergique à CAYSTON.
- vous avez de la difficulté à respirer (bronchospasme) immédiatement après l'inhalation. Un bronchospasme est un effet secondaire possible des traitements par inhalation tels que CAYSTON.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Si vous prenez tout autre médicament, avisez-en votre médecin.

Aucune étude officielle sur l'interaction de CAYSTON avec d'autres médicaments n'a été effectuée.

USAGE INDIQUÉ DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle:

- La dose recommandée à la fois pour les adultes et les enfants de 6 ans et plus est d'un flacon à dose unique (75 mg) de CAYSTON reconstitué avec une ampoule de diluant salin pris 3 fois par jour par inhalation pour une période de 28 jours de traitement. Chacune des 3 doses quotidiennes doit être prise à au moins 4 heures d'intervalle (p. ex., le matin, après l'école ou le travail et

avant le coucher). La posologie de CAYSTON est la même pour les patients sans égard à l'âge ou au poids. L'innocuité et l'efficacité de CAYSTON chez les patients de moins de 6 ans n'ont pas été déterminées.

- Un bronchodilatateur inhalé doit être utilisé avant de prendre une dose de CAYSTON. Les bronchodilatateurs à action rapide peuvent être pris entre 15 minutes et 4 heures avant chaque dose de CAYSTON, tandis que les bronchodilatateurs à action prolongée peuvent être pris entre 30 minutes et 12 heures avant chaque dose.
- Si vous recevez plusieurs thérapies respiratoires, l'ordre recommandé est : 1) bronchodilatateur 2) kinésithérapie de drainage 3) autres médicaments inhalés et 4) CAYSTON.
- CAYSTON est spécialement formulé pour l'inhalation au moyen du système de nébulisation Altera (PARI Respiratory Equipment, Inc.). CAYSTON ne doit être utilisé qu'avec votre système de nébulisation Altera. N'utilisez pas l'aztréonam pour injection dans votre système de nébulisation Altera puisqu'il n'a pas été formulé pour une utilisation par inhalation. N'utilisez aucun autre médicament que CAYSTON dans votre système de nébulisation Altera.

Schéma thérapeutique

Vous devez prendre CAYSTON pendant les périodes prescrites de 28 jours de traitement par CAYSTON suivies par au moins 28 jours sans CAYSTON, comme vous l'a indiqué votre médecin. CAYSTON doit être pris 3 fois par jour durant la période de 28 jours de prise du médicament. Vous pouvez prendre vos traitements à la maison, à l'école, au travail ou à tout autre endroit où vous êtes capable d'effectuer les étapes décrites ci-dessous. Chaque traitement devrait prendre environ de 2 à 3 minutes. Vous devez compléter le traitement complet de 28 jours (3 fois par jour) de CAYSTON prescrit par votre médecin pour qu'il soit entièrement efficace.

Puis-je utiliser mon nébuliseur actuel avec CAYSTON?

Seul le système de nébulisation Altera doit être utilisé pour prendre CAYSTON. Le système de nébulisation Altera est le seul appareil avec lequel l'innocuité et l'efficacité de CAYSTON a été montrée. D'autres nébuliseurs ou combinés peuvent donner un résultat thérapeutique sous-

optimal. Ne mélangez pas CAYSTON à aucun autre médicament dans le nébuliseur Altera.

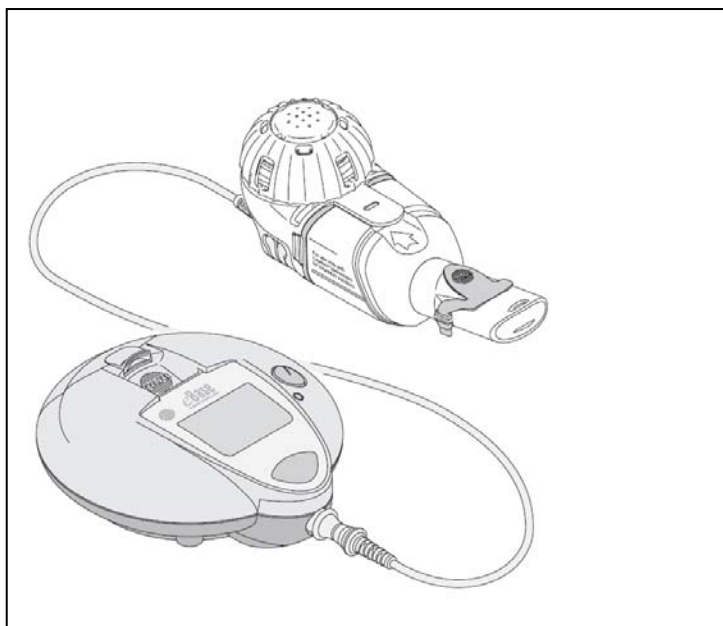
Administration de CAYSTON au moyen du système de nébulisation Altera

LE PRÉSENT DÉPLIANT RÉSUME LES RENSEIGNEMENTS LES PLUS IMPORTANTS AU SUJET DE CAYSTON. VEUILLEZ CONSULTER VOTRE MÉDECIN POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS SUR LA BONNE FAÇON DE PRENDRE CAYSTON OU D'UTILISER VOTRE SYSTÈME DE NÉBULISATION ALTERA.

Vous aurez besoin du matériel suivant :

- Un flacon de CAYSTON de couleur ambre
- Une ampoule de diluant (0,17 % de chlorure de sodium)
- Le système de nébuliseur Altera

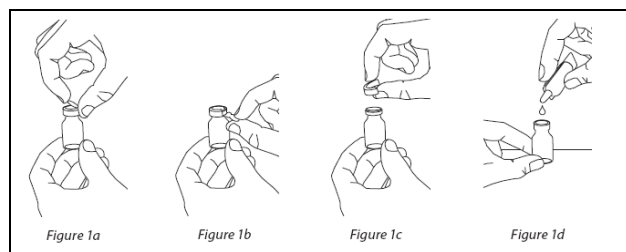
Vérifiez que votre système de nébulisation Altera fonctionne correctement avec de commencer votre traitement avec CAYSTON. Consultez le mode d'emploi votre système de nébulisation Altera fourni par le fabricant pour les détails complets sur l'assemblage, la préparation, l'utilisation et l'entretien de votre système de nébulisation Altera.



Préparation de votre CAYSTON pour l'inhalation

1. **Reconstituez CAYSTON seulement lorsque vous êtes prêt à prendre une dose.** Prenez un flacon ambre de CAYSTON et une ampoule de diluant de la boîte. Vous devez séparer les ampoules de diluant en les tirant doucement.

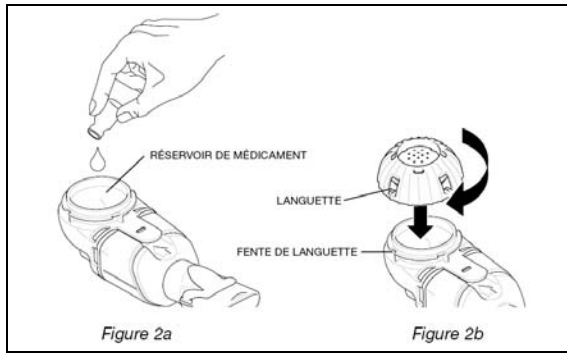
2. Tapotez doucement le flacon pour que la poudre se dépose au fond du flacon. Cela vous aidera à obtenir la bonne dose de médicament. Ouvrez le flacon ambre de médicament en levant le rabat de métal sur le dessus (Figure 1a) et en tirant vers le bas (Figure 1b) pour retirer soigneusement l'anneau de métal et le capot du flacon (Figure 1c). Jetez l'anneau de façon sécuritaire. Retirez soigneusement le bouchon de caoutchouc.
3. Ouvrez l'ampoule de diluant en dévissant le bout. Pressez tout le contenu dans le flacon (Figure 1d). Ensuite, remplacez le bouchon de caoutchouc et agitez doucement le flacon jusqu'à ce que le contenu soit complètement dissous et que le liquide soit clair. **Utilisez CAYSTON immédiatement après la reconstitution.**



Prise de votre traitement de CAYSTON

Consultez le mode d'emploi de votre système de nébulisation Altera fourni par le fabricant pour les directives sur la façon d'effectuer un traitement ainsi que les détails complets sur le nettoyage et la désinfection de votre système de nébulisation Altera.

1. Assurez-vous que le combiné est sur une surface plane et stable.
2. Retirez le bouchon de caoutchouc, puis versez tout le CAYSTON reconstitué dans le réservoir de médicament du combiné (Figure 2a). Assurez-vous de vider complètement le flacon en tapotant doucement le flacon contre le bord du réservoir de médicament au besoin. Fermez le réservoir de médicament (Figure 2b).



3. Commencez votre traitement en vous assoyant dans une position droite et détendue. En tenant le combiné au niveau, placez l'embouchure dans votre bouche et fermez vos lèvres autour (Figure 3).



Figure 3

4. Respirez normalement par l'embouchure. **Évitez de respirer par votre nez.** Continuez à inspirer et à expirer confortablement jusqu'à ce que le traitement soit terminé.

Surdosage:

Si vous croyez que vous avez pris une dose plus grande que la dose prescrite de CAYSTON, communiquez immédiatement avec votre médecin, le centre antipoisons de votre région ou l'urgence. Comme pour tous les médicaments, CAYSTON doit être tenu hors de portée des enfants.

Dose omise:

Il est important que vous n'omettiez aucune dose. **Si vous oubliez une dose, vous pouvez prendre les 3 doses quotidiennes à condition qu'elles soient prises à au moins 4 heures d'intervalle entre chaque dose.**

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires les plus courants de CAYSTON sont :

- toux
- congestion nasale
- sifflement
- mal de gorge
- fièvre
- malaise pulmonaire
- nez qui coule

Les effets secondaires moins courants comprennent l'éruption cutanée et le bronchospasme (difficulté à respirer) immédiatement après l'inhalation. Les patients atteints de fibrose kystique peuvent avoir de nombreux symptômes possibles. Certains de ces symptômes peuvent être liés à leurs médicaments. Si vous présentez de nouveaux symptômes ou s'ils s'aggravent, vous devez prévenir votre médecin. Si vous croyez que vous avez une réaction allergique au CAYSTON, prévenez votre médecin immédiatement.

Cette liste d'effets secondaire **n'est pas complète** en ce moment parce que CAYSTON est encore à l'étude. Si vous avez des questions au sujet des effets secondaires, consultez votre médecin, infirmière ou pharmacien.

CONDITIONS DE CONSERVATION

- Tenez CAYSTON et tous les autres médicaments hors de portée de enfants.
- Les flacons de CAYSTON doivent être conservés au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C; cependant, ils peuvent être conservés par les patients à température ambiante (jusqu'à 25 °C) jusqu'à 28 jours. Les ampoules de diluant peuvent être réfrigérées ou conservées à température ambiante (15-30 °C).
- N'utilisez pas CAYSTON s'il a été conservé à température ambiante pendant plus de 28 jours. Les flacons inutilisés de CAYSTON conservés à température ambiante pendant plus de 28 jours doivent être jetés. Ne les remettez pas au réfrigérateur.
- N'utilisez pas CAYSTON au-delà de la date de péremption inscrite sur le flacon. N'utilisez pas le diluant au-delà de la date de

- péremption estampée sur l'ampoule.
- CAYSTON doit être utilisé immédiatement après reconstitution. Ne reconstituez pas plus d'une dose de CAYSTON à la fois.
- N'utilisez pas le diluant ou la solution reconstituée de CAYSTON s'il est trouble ou s'il y a des particules dans la solution.

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES
SOUÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et
 - en le faisant parvenir par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au :
**Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9**

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

On peut obtenir le présent document et la monographie de produit intégrale rédigée pour les professionnels de la santé sur le site Web : www.gilead.ca ou en communiquant avec Gilead Sciences Canada, Inc., au :

1-866-207-4267

Le présent dépliant a été préparé par Gilead Sciences, Inc.

Dernière révision : *septembre 2009*

Gilead Sciences Canada, Inc.
Mississauga (Ontario) L5N 2W3

CAYSTON est une marque de commerce de Gilead Sciences, Inc.

Altera est une marque de commerce PARI Pharma GmbH.

Les autres marques de commerce mentionnées dans le présent document appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

©2009 Gilead Sciences, Inc. Tous droits réservés



GS9427-G0701-35-000