

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cayston 75 mg polvo y disolvente para solución para inhalación por nebulizador.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene aztreonam lisina equivalente a 75 mg de aztreonam. Tras la reconstitución la solución para inhalación por nebulizador contiene 75 mg de aztreonam.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución para inhalación por nebulizador.

Polvo de color entre blanco y blanquizco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cayston está indicado para el tratamiento de infección pulmonar crónica por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística (FQ) a partir de 6 años de edad.

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Los pacientes deben utilizar un broncodilatador antes de cada dosis de Cayston. Los broncodilatadores de acción corta pueden usarse entre 15 minutos y 4 horas antes de cada dosis de Cayston y los de acción larga entre 30 minutos y 12 horas antes.

En pacientes que estén en tratamiento con múltiples terapias por vía inhalatoria, el orden recomendado de administración es el siguiente:

1. broncodilatador
2. mucolíticos
3. y, por último, Cayston.

Adultos y niños de 6 años de edad y mayores

La dosis recomendada en adultos es de 75 mg tres veces al día, durante 28 días.

Las dosis deben administrarse separadas por un intervalo de al menos 4 horas.

Cayston puede administrarse en ciclos repetidos de 28 días de terapia seguidos de 28 días sin terapia con Cayston.

La pauta posológica para los niños de 6 años de edad y mayores es la misma que para los adultos.

Pacientes de edad avanzada

En los ensayos clínicos con Cayston no se incluyeron pacientes tratados con Cayston de edad igual o superior a 65 años para determinar si su respuesta es distinta a la de pacientes más jóvenes. Cuando se prescriba Cayston a pacientes de edad avanzada la posología recomendada será la misma que para adultos.

Insuficiencia renal

Aztreonam se excreta a través del riñón, por lo que la administración de Cayston a pacientes con insuficiencia renal (creatinina sérica > 2 veces por encima del límite superior de la normalidad) debe realizarse con cuidado. No es necesario ajustar la dosis en los casos de insuficiencia renal, ya que la concentración sistémica de aztreonam tras la administración de Cayston por vía inhalatoria es muy baja (aproximadamente el 1% de la concentración que resultaría de administrar una dosis de 500 mg de aztreonam inyectable).

Insuficiencia hepática

No existen datos sobre el uso de Cayston en pacientes con insuficiencia hepática grave (ALT o AST más de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad). No es necesario ajustar la dosis en los casos de insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cayston en niños menores de 6 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Por vía inhalatoria.

Cayston sólo debe utilizarse con el dispositivo nebulizador de mano Altera y el generador de aerosol Altera, conectados a un eBase Controller o a una unidad de mando eFlow rapid. Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones alérgicas

En caso de producirse una reacción alérgica al aztreonam, detenga la administración del medicamento y tome las medidas adecuadas. La aparición de exantema puede ser indicativa de una reacción alérgica al aztreonam.

Puede producirse reactividad cruzada en pacientes con antecedentes de alergia a los antibióticos betalactámicos, como penicilinas, cefalosporinas y/o carbapenemos. Los datos en animales y seres humanos demuestran que existe un bajo riesgo de reactividad cruzada entre aztreonam y los antibióticos betalactámicos. Aztreonam, un monobactámico, es débilmente inmunógeno. Se aconseja actuar con precaución cuando Cayston se administre a pacientes con antecedentes de alergia a betalactámicos.

Las siguientes reacciones adversas raras y graves se han notificado después del uso por vía parenteral de otros medicamentos que contienen aztreonam: necrosis epidérmica tóxica, anafilaxia, púrpura, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, urticaria, petequias, prurito, diaforesis.

Broncoespasmo

El broncoespasmo (un descenso acusado de $\geq 15\%$ en el VEF₁) es una complicación asociada a los tratamientos administrados por nebulización. Se ha notificado broncoespasmo tras la administración de Cayston (ver sección 4.8). Los pacientes deben usar un broncodilatador antes de la administración de cada dosis de Cayston. Si se sospecha que un caso de broncoespasmo forma parte de una reacción alérgica, deben tomarse las medidas adecuadas (ver el párrafo “Reacciones alérgicas”, más arriba).

Hemoptisis

La inhalación de soluciones administradas por nebulización puede inducir un reflejo tusígeno. El uso de Cayston en pacientes pediátricos con FQ se ha asociado con hemoptisis durante los ciclos de tratamiento y podría haber agravado enfermedades subyacentes. La administración de Cayston en los pacientes con FQ y hemoptisis activa solo debe realizarse si se considera que los beneficios del tratamiento superan a los riesgos de inducir más hemorragia.

Otras precauciones

No se ha establecido la eficacia en los pacientes con un VEF₁ esperado $> 75\%$. Los pacientes en los que se había aislado *Burkholderia cepacia* en esputo en los 2 años previos fueron excluidos de los ensayos.

No se debe usar aztreonam inyectable en el sistema Altera ni en ningún otro nebulizador. El aztreonam inyectable no se ha formulado para su uso por vía inhalatoria y contiene arginina, una sustancia que provoca inflamación pulmonar.

Resistencias al aztreonam, otros antibióticos y microorganismos surgidos en relación con el tratamiento

La aparición de *P. aeruginosa* resistente a antibióticos y la sobreinfección por otros agentes patógenos son riesgos potenciales asociados al tratamiento antibiótico. El desarrollo de resistencias durante el tratamiento con aztreonam inhalado podría limitar las opciones de tratamiento durante las exacerbaciones agudas. En los ensayos clínicos con Cayston se observó una reducción de la sensibilidad de *P. aeruginosa* al aztreonam y a otros antibióticos betalactámicos. En un ensayo clínico sobre la terapia con Cayston, de 24 semanas de duración controlado con un agente activo, se observaron aumentos de la CMI₉₀ para todos los aislados de *P. aeruginosa*, así como en los porcentajes de pacientes con *P. aeruginosa* resistente (CMI por encima del punto de corte parenteral) al aztreonam, a un antibiótico betalactámico como mínimo y a los 6 antibióticos betalactámicos investigados (ver sección 5.1). No obstante, esta reducción de la sensibilidad de *P. aeruginosa* no fue predictiva de la eficacia clínica de Cayston durante el ensayo. En los pacientes con *P. aeruginosa* multirresistente se observaron mejorías en los síntomas respiratorios y en la función pulmonar tras el tratamiento con Cayston. La aparición de resistencias parenterales de *P. aeruginosa* al aztreonam o a otros antibióticos betalactámicos puede tener consecuencias potenciales para el tratamiento de las exacerbaciones pulmonares agudas con antibióticos sistémicos.

Se observó un aumento de la prevalencia de las especies de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (SARM), *Staphylococcus aureus* sensibles a la meticilina (SASM), *Aspergillus* y *Candida* con el transcurso del tiempo en los pacientes tratados con varios ciclos de tratamiento con Cayston. En la bibliografía médica se ha notificado una asociación entre el aislamiento persistente de SARM y peores resultados clínicos. Durante los ensayos clínicos con Cayston, el aislamiento de SARM no provocó un empeoramiento de la función pulmonar.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. No obstante, no se observaron indicios de interacciones farmacológicas con aztreonam durante los ensayos clínicos en los que Cayston se administró de forma concomitante con broncodilatadores, dornasa alfa, enzimas pancreáticas, azitromicina, tobramicina, esteroides orales (menos de 10 mg al día / 20 mg en días alternos) y esteroides inhalados.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de aztreonam en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales ni directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

La concentración sistémica de aztreonam tras la administración de Cayston por vía inhalatoria es baja en comparación con una dosis estándar de aztreonam inyectable (aproximadamente el 1% de la concentración que resultaría de administrar una dosis de 500 mg de aztreonam inyectable).

No debe utilizarse Cayston durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con aztreonam.

Lactancia

Tras la administración de aztreonam inyectable, aztreonam se excreta en la leche materna en concentraciones muy bajas. La concentración sistémica de aztreonam tras la administración de Cayston por vía inhalatoria es aproximadamente el 1% de la concentración que resultaría de administrar una dosis estándar de aztreonam inyectable. Por lo tanto, debido a su escasa absorción oral, se espera que la exposición a aztreonam de los niños lactantes como consecuencia del tratamiento de sus madres con Cayston sea extremadamente baja.

Cayston puede ser utilizado durante la lactancia.

Fertilidad

Los datos en los estudios no clínicos de aztreonam inyectable acerca de la fertilidad no indican ningún efecto adverso.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Cayston sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de las reacciones adversas se basa en la experiencia obtenida a partir de cuatro ensayos clínicos de fase 3 en los que participaron pacientes con FQ e infección crónica por *P. aeruginosa* y en las notificaciones espontáneas posteriores a la comercialización.

En los dos ensayos clínicos de fase 3 controlados con placebo en los que los pacientes recibieron Cayston durante 28 días, las reacciones adversas a Cayston que se presentaron con mayor frecuencia fueron: tos (58%), congestión nasal (18%), sibilancias (15%) dolor faringolaríngeo (13,0%), pirexia (12%) y disnea (10%).

Un descenso acusado de $\geq 15\%$ en el VEF₁ es una complicación asociada a los tratamientos administrados por nebulización, incluido Cayston (ver sección 4.4).

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento que se observaron durante los ensayos clínicos y la experiencia posterior a la comercialización se indican a continuación, clasificadas por órganos y sistemas y por frecuencia.

Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</i>	
Muy frecuentes:	tos, congestión nasal, sibilancias, dolor faringolaríngeo, disnea
Frecuentes:	broncoespasmo ¹ , molestias torácicas, rinorrea, hemoptisis ¹
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>	
Frecuentes:	exantema ¹
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</i>	
Frecuentes:	artralgias
Poco frecuentes:	tumefacción articular
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i>	
Muy frecuentes:	pirexia
<i>Exploraciones complementarias:</i>	
Frecuentes:	descenso en las pruebas de función pulmonar ¹

¹ Ver sección Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Broncoespasmo

Los tratamientos administrados por nebulización, incluyendo Cayston, pueden asociarse a broncoespasmo (un descenso acusado de $\geq 15\%$ en el VEF₁). Consultar la sección 4.4.

Hemoptisis

La inhalación de soluciones administradas por nebulización puede inducir un reflejo tusígeno que podría agravar enfermedades subyacentes (ver sección 4.4).

Reacciones alérgicas

Se ha notificado exantema con el uso de aztreonam y puede ser indicativo de una reacción alérgica a Cayston (ver sección 4.4).

Descenso en las pruebas de función pulmonar

Se ha notificado un descenso en las pruebas de función pulmonar con el uso de Cayston, pero no se asoció con una disminución sostenida del VEF₁ (ver sección 5.1).

Las siguientes reacciones adversas raras y graves se han notificado después del uso por vía parenteral de otros medicamentos que contienen aztreonam: necrolisis epidérmica tóxica, anafilaxia, púrpura, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, urticaria, petequias, prurito, diaforesis.

Población pediátrica

Un total de 137 pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad con infección crónica por *P. aeruginosa* y un VEF₁ esperado $\leq 75\%$ han recibido Cayston en los ensayos clínicos de fase 2 y fase 3 (6-12 años, n=35; 13-17 años, n=102).

Se observó una mayor tasa de incidencia de pirexia en los pacientes pediátricos de 6 a 17 años que en los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No se han identificado reacciones adversas específicamente asociadas con la sobredosis de Cayston. Dado que la concentración plasmática de aztreonam tras la administración de Cayston (75 mg) es de aproximadamente 0,6 µg/ml, frente a niveles séricos de 54 µg/ml tras la administración de aztreonam inyectable (500 mg), no se prevén problemas de seguridad en relación con la sobredosis de aztreonam.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos para uso sistémico, otros antibacterianos betalactámicos, código ATC: J01DF01

Mecanismo de acción

Aztreonam presenta actividad *in vitro* contra patógenos aerobios gramnegativos, incluido *P. aeruginosa*. Aztreonam se fija a las proteínas de unión a la penicilina de las bacterias sensibles, lo que causa la inhibición de la síntesis de la pared bacteriana, seguida de filamentación y lisis celular.

Mecanismos de resistencia

Se produce la pérdida de sensibilidad al aztreonam en pacientes con FQ con infección por *P. aeruginosa*, bien por la selección de cepas con mutaciones localizadas en el cromosoma o, raramente, mediante la adquisición de genes mediados por plásmidos/integrones.

Los mecanismos conocidos de resistencia al aztreonam mediados por mutación de genes cromosómicos incluyen: hiperexpresión de AmpC de betalactamasa de clase C y aumento de la actividad de la bomba de eflujo MexAB-OprM. El mecanismo conocido de resistencia al aztreonam mediado por la adquisición de genes supone la adquisición de enzimas betalactámicas de espectro ampliado (ESBL) que hidrolizan el anillo de aztreonam, que tiene cuatro miembros y contiene nitrógeno.

Las ESBL de las betalactamasas de clases A, B y D pueden tener actividad contra el aztreonam. Entre las betalactamasas de clase A que se ha notificado que hidrolizan el aztreonam se encuentran el tipo VEB (principalmente Asia suroriental), el tipo PER (Turquía), y los tipos GES e IBC (Francia, Grecia y Suráfrica). Se han notificado casos raros de organismos con metalobetalactamasas (MBL), de clase B, que son resistentes al aztreonam, VIM-5 (*K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* en Turquía), VIM-6 (*P. putida* en Singapur) y VIM-7 (*P. aeruginosa* en Estados Unidos). Sin embargo, es posible que estos organismos estuvieran expresando mecanismos de resistencia múltiple y, por tanto, una MBL no fuera responsable de la resistencia observada al aztreonam. Se han notificado casos raros de betalactamasas de clase D de aislados clínicos de *P. aeruginosa*, OXA-11 (Turquía) y OXA-45 (Estados Unidos) que hidrolizan el aztreonam.

Microbiología

Una única muestra de esputo de un paciente con FQ puede contener múltiples aislados de *P. aeruginosa*, cada uno de los cuales puede presentar diferentes grados de sensibilidad *in vitro* a aztreonam. Los métodos de análisis de la sensibilidad antimicrobiana *in vitro* utilizados para el tratamiento parenteral con aztreonam pueden emplearse para monitorizar la sensibilidad de *P. aeruginosa* aislada en los pacientes con FQ.

En los ensayos de fase 3, controlados con placebo, de Cayston, las concentraciones locales de aztreonam fueron, por lo general, superiores a los valores de CMI de aztreonam para *P. aeruginosa*, independientemente del grado de sensibilidad de *P. aeruginosa*.

El tratamiento con hasta nueve ciclos de 28 días de Cayston administrado en dosis de 75 mg, tres veces al día, produjo mejorías clínicamente relevantes en los síntomas respiratorios, la función pulmonar y la densidad de UFC de *P. aeruginosa* en el esputo; no se observaron aumentos de la CMI₅₀ para *P. aeruginosa* (cambio de ± 2 diluciones), mientras que la CMI₉₀ aumentó intermitentemente hasta 4 veces la CMI inicial. En un ensayo controlado de 24 semanas de duración con un agente activo sobre la terapia con Cayston, no se observaron aumentos de la CMI₅₀ para *P. aeruginosa* (cambio de ± 2 diluciones), mientras que se demostró un aumento de la CMI₉₀ de hasta 4 veces la CMI inicial. Al final del ensayo, el porcentaje de pacientes con una CMI del aztreonam para *P. aeruginosa* por encima del punto de corte parenteral ($> 8 \mu\text{g/ml}$) aumentó desde un 34% en la situación inicial hasta un 49%, el porcentaje de pacientes con *P. aeruginosa* resistente al menos a 1 antibiótico betalactámico aumentó desde un 56% en la situación inicial hasta un 67% y el porcentaje de pacientes con *P. aeruginosa* resistente a los 6 antibióticos betalactámicos investigados aumentó desde un 13% en la situación inicial hasta un 18%. Existe un riesgo de que los aislados de *P. aeruginosa* puedan desarrollar resistencias al aztreonam o a otros antibióticos betalactámicos en los pacientes tratados con Cayston. La aparición de resistencias parenterales de *P. aeruginosa* al aztreonam y otros antibióticos betalactámicos pueden tener consecuencias potenciales para el tratamiento de las exacerbaciones pulmonares agudas con antibióticos sistémicos. No obstante, se observaron mejorías similares de la función pulmonar tras el tratamiento con Cayston en los pacientes con aislados de *P. aeruginosa* sensibles o resistentes al aztreonam.

En ensayos en los que se administraron hasta nueve ciclos de 28 días de tratamiento con Cayston, no se observaron incrementos clínicamente relevantes en el aislamiento de otros patógenos respiratorios bacterianos gramnegativos surgidos en relación con el tratamiento (especies de *Burkholderia*, *Stenotrophomonas maltophilia* y especies de *Alcaligenes*). Durante la fase aleatorizada de 6 meses del ensayo GS-US-205-0110, el aislamiento de SASM y SARM surgido en relación con el tratamiento se observó con mayor frecuencia entre los pacientes tratados con aztreonam que entre los tratados con tobramicina en solución para nebulizador (TNS). La mayoría de los aislamientos surgidos en relación con el tratamiento fueron intermitentes. El aislamiento persistente de SASM surgido en relación con el tratamiento (definido como ausente en la fase de cribado/inicial y posteriormente presente en 3 o más visitas consecutivas subsiguientes) ocurrió en el 6% de los pacientes tratados con aztreonam frente al 3% de los tratados con TNS. El aislamiento intermitente de SARM surgido en relación con el tratamiento ocurrió en el 7% de los pacientes tratados con aztreonam frente al 1% de los tratados con TNS y el aislamiento persistente de SARM surgido en relación con el tratamiento ocurrió en el 3% de los pacientes tratados con aztreonam frente a ninguno de los tratados con TNS. En la bibliografía médica se ha notificado una asociación entre el aislamiento persistente de SARM y mayor gravedad de la enfermedad e incremento de la mortalidad. Durante los ensayos clínicos con Cayston, el aislamiento de SARM no provocó un empeoramiento de la función pulmonar.

Eficacia clínica y seguridad

Cayston se comparó con la TNS durante tres ciclos de tratamiento de 28 días en un ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado con un agente activo (GS-US-205-0110). Los pacientes participantes en este ensayo en Europa que completaron al menos 1 ciclo de Cayston o TNS durante la fase aleatorizada podían recibir posteriormente hasta tres ciclos de 28 días de Cayston en una fase de extensión en régimen abierto. Entre los criterios de inclusión se encontraban FQ, un VEF₁ esperado

$\leq 75\%$, enfermedad pulmonar estable, un cultivo de esputo reciente positivo para *P. aeruginosa* y tratamiento previo con antibióticos en aerosol sin demostración de intolerancia medicamentosa.

Cayston se evaluó durante un periodo de 28 días de tratamiento (un ciclo), en dos ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (CP-AI-005 y CP-AI-007). Los pacientes que participaron en estos ensayos pudieron recibir posteriormente varios ciclos de Cayston en un ensayo de seguimiento abierto (CP-AI-006). Entre los criterios de inclusión se encontraban que el VEF₁ inicial de la fibrosis quística estuviera entre el 25% y el 75%, y la presencia de infección pulmonar crónica por *P. aeruginosa*.

En total, en estos ensayos se trató a 539 pacientes (78% adultos). Los ensayos se realizaron utilizando el sistema nebulizador Altera para la administración de Cayston.

GS-US-205-0110

En el ensayo GS-US-205-0110, se aleatorizó a 268 pacientes con FQ e infección pulmonar crónica por *P. aeruginosa* a recibir Cayston (n=136) o TNS (n=132). En el ensayo se incluyó a 59 pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción 1:1 a recibir aztreonam (75 mg) administrado mediante inhalación tres veces al día o TNS (300 mg) administrado dos veces al día. Los tratamientos se administraron durante tres ciclos de 28 días de terapia seguidos de 28 días sin terapia. Las variables de eficacia coprimarias fueron la no inferioridad de Cayston con respecto a la TNS en el cambio relativo desde la situación inicial hasta el día 28 en el % de VEF₁ esperado y la superioridad de Cayston con respecto a la TNS en el cambio real desde la situación inicial en el % de VEF₁ esperado a lo largo de 3 ciclos de tratamiento (el promedio del cambio real en el % de VEF₁ esperado observado al final de cada ciclo de tratamiento).

El cambio porcentual medio ajustado desde la situación inicial hasta el día 28 en el % de VEF₁ esperado fue de 8,35 y 0,55 en los grupos tratados con Cayston y TNS, respectivamente (diferencia entre tratamientos: 7,80; p=0,0001; IC del 95%: 3,86; 11,73). El cambio real medio ajustado desde la situación inicial en el % de VEF₁ esperado a lo largo de 3 ciclos de tratamiento fue de 2,05 y -0,66 en los grupos tratados con Cayston y TNS, respectivamente (diferencia entre tratamientos: 2,70; p=0,0023; IC del 95%: 0,98; 4,43). En los pacientes tratados con aztreonam transcurrió un periodo de tiempo más prolongado hasta necesitar antibióticos contra *Pseudomonas* por vía IV en relación con acontecimientos respiratorios que en los tratados con TNS (p=0,0025). Las estimaciones de Kaplan-Meier para esta tasa de acontecimientos en la semana 24 fueron del 36% para los pacientes tratados con aztreonam y del 54% para los tratados con TNS. Además, los pacientes tratados con aztreonam presentaron menos hospitalizaciones debidas a acontecimientos respiratorios (40 frente a 58, p=0,044) y menos acontecimientos respiratorios que precisaron el uso de antibióticos contra *Pseudomonas* por vía IV o inhalatoria (84 frente a 121, p=0,004) que los tratados con TNS. Los pacientes tratados con aztreonam también demostraron mejorías medias de mayor magnitud en las puntuaciones de síntomas respiratorios CFQ-R que los tratados con TNS a lo largo de 3 ciclos de tratamiento (6,30 frente a 2,17, p=0,019).

En el limitado subgrupo de pacientes que recibieron tobramicina por vía inhalatoria durante menos de 84 días en los 12 meses anteriores (n=40), las mejorías en la función pulmonar el día 28 y a lo largo de tres ciclos de tratamiento de 28 días fueron numéricamente más bajas en los pacientes tratados con aztreonam que entre los tratados con TNS.

CP-AI-007

En el ensayo CP-AI-007 se incluyeron 164 pacientes adultos (en su mayoría) y pediátricos, aleatorizados en una proporción de 1:1, y se comparó Cayston 75 mg (80 pacientes) administrado tres veces al día, durante 28 días (un ciclo) frente a placebo (84 pacientes). Los pacientes no debían haber recibido antibióticos contra *pseudomonas* por lo menos en los 28 días anteriores al inicio del tratamiento con el medicamento en estudio.

La función pulmonar y los síntomas respiratorios mejoraron significativamente con respecto a los valores iniciales hasta el día 28 en pacientes tratados con un ciclo de Cayston.

CP-AI-005

En el ensayo CP-AI-005 se incluyeron 246 pacientes adultos (en su mayoría) y pediátricos. Todos los pacientes recibieron tratamiento con 300 mg de tobramicina en solución para nebulizador (TNS), dos veces al día, en las cuatro semanas inmediatamente anteriores a recibir Cayston o placebo, dos o tres veces al día, durante 28 días. Los pacientes siguieron recibiendo sus medicamentos iniciales, incluidos los antibióticos macrólidos. Se aleatorizó a los pacientes en una proporción 2:2:1:1 para recibir tratamiento con aztreonam 75 mg, dos o tres veces al día, o un placebo con un volumen idéntico, dos o tres veces al día, durante 28 días inmediatamente después del ciclo de 28 días de preinclusión con TNS administrado durante la fase abierta.

El tratamiento con aztreonam produjo mejorías significativas de la función pulmonar y los síntomas respiratorios en el día 28 en los 66 pacientes tratados con un ciclo de Cayston 75 mg, tres veces al día.

CP-AI-006

CP-AI-006 fue un ensayo de seguimiento abierto de los ensayos CP-AI-005 y CP-AI-007, para evaluar la seguridad de la exposición repetida al aztreonam y el efecto sobre las variables de eficacia relacionadas con la enfermedad, con respecto a varios ciclos de 28 días. Los pacientes recibieron Cayston a la misma frecuencia (dos o tres veces al día) que tomaron Cayston o placebo en los ensayos aleatorizados. Los pacientes siguieron recibiendo sus medicamentos iniciales y, cuando estuvo indicado, se usaron otros antibióticos en la mayoría de los pacientes para tratar las exacerbaciones. Después de cada ciclo de 28 días de Cayston hubo un periodo de 28 días sin medicación. Después de nueve ciclos de 28 días de tratamiento, las medidas de función pulmonar (VEF₁), puntuaciones de síntomas respiratorios CFQ-R y densidad de *P. aeruginosa* en el esputo mostraron una tendencia a la mejoría, mientras los pacientes recibían tratamiento, en comparación con la ausencia de tratamiento. Sin embargo, debido a la naturaleza no controlada del ensayo y a la utilización de medicación concomitante, no puede extraerse ninguna conclusión acerca del mantenimiento del beneficio observado a corto plazo sobre los ciclos posteriores de tratamiento.

Población pediátrica

Un total de 137 pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad con infección crónica por *P. aeruginosa* y un VEF₁ esperado $\leq 75\%$ han recibido Cayston en los ensayos clínicos de fase 2 y fase 3. Los pacientes pediátricos presentaron mejorías clínicas con aztreonam puestas de manifiesto por un aumento del VEF₁, una mejoría en las puntuaciones de síntomas respiratorios CFQ-R y un descenso de la densidad de *P. aeruginosa* en el esputo. De acuerdo con esta experiencia clínica, el uso de Cayston está indicado en los pacientes pediátricos de 6 o más años de edad con ciclos repetidos de 28 días de terapia seguidos de 28 días sin terapia con Cayston.

En un ensayo abierto de fase 2 (GS-US-205-0162), 105 pacientes pediátricos de 3 meses a < 18 años de edad (24 pacientes de 3 meses a < 2 años; 25 pacientes de 2 a < 6 años; 56 pacientes de 6 a < 18 años) con FQ e infección o colonización por *P. aeruginosa* inicial o de nueva aparición documentada recibieron Cayston tres veces al día, durante un único ciclo de 28 días.

De los 101 pacientes, todos con cultivos positivos para *P. aeruginosa* en los 30 días previos a su inscripción en el ensayo, 56 (55,4%) estaban libres de *P. aeruginosa* al inicio del ensayo; todos los pacientes completaron un ciclo de tratamiento de 28 días; de estos pacientes el 89,1% (n = 90) estaban libres de *P. aeruginosa* al final del tratamiento (día 28) y el 75,2% (n = 76) estaban libres de *P. aeruginosa* 1 mes después del final del tratamiento (día 56). Un total de 79 pacientes que completaron un ciclo de tratamiento de 28 días y no recibieron un antibiótico adicional contra pseudomonas durante el periodo de tratamiento fueron evaluables 6 meses después del final del tratamiento; de ellos, el 58,2% (n = 46) permanecieron libres de *P. aeruginosa* a largo de todo este periodo de tiempo.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Cayston en uno o más grupos de la población pediátrica en pacientes con fibrosis quística, con infección o colonización pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Concentraciones en esputo

Las concentraciones de aztreonam en el esputo de los pacientes considerados de forma individual mostraron una considerable variabilidad. En los ensayos combinados de fase 3 controlados con placebo, diez minutos después de la administración de una dosis única de 75 mg de aztreonam inhalado los días 0, 14 y 28, las concentraciones medias en el esputo de 195 pacientes con FQ fueron de 726 µg/g, 711 µg/g y 715 µg/g, respectivamente, lo que indica que tras la administración de dosis repetidas no se produce acumulación de aztreonam.

Concentraciones plasmáticas

Las concentraciones plasmáticas de aztreonam en los pacientes considerados de forma individual mostraron una considerable variabilidad.

Una hora después de la administración de una dosis única de 75 mg de aztreonam inhalado (aproximadamente en el pico de la concentración plasmática), el nivel plasmático medio de los pacientes con FQ fue de 0,59 µg/ml. La media de los picos de los niveles plasmáticos los días 0, 14 y 28 de un ciclo de tratamiento con aztreonam inhalado en dosis de 75 mg -3 veces al día fue de 0,55 µg/ml, 0,67 µg/ml y 0,65 µg/ml, respectivamente, lo que indica la ausencia de acumulación sistémica de aztreonam tras una pauta de dosificación de 3 veces al día. En contraste, la concentración sérica de aztreonam tras la administración de aztreonam inyectable (500 mg) es de aproximadamente 54 µg/ml.

Las concentraciones plasmáticas de aztreonam en los pacientes pediátricos de 3 meses a < 6 años de edad son comparables a las observadas en los niños > 6 años, los adolescentes y los adultos.

Distribución

La unión de aztreonam a proteínas en el plasma es de aproximadamente el 77% a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes.

Metabolismo

Aztreonam no sufre un metabolismo amplio. El principal metabolito (SQ26,992) es inactivo y se forma por la apertura del anillo betalactámico por hidrólisis. Los datos de recuperación indican que alrededor de un 10% de la dosis se excreta en forma de este metabolito.

Eliminación

La semivida de eliminación sérica de aztreonam es de aproximadamente 2,1 horas para la administración por vía inhalatoria, semejante a lo notificado para aztreonam inyectable. Aproximadamente el 10% de la dosis total de aztreonam inhalado se excreta en la orina como fármaco sin cambios, frente a un 60-65% tras la administración por vía intravenosa de aztreonam inyectable. El aztreonam absorbido sistémicamente se elimina aproximadamente en partes iguales mediante secreción tubular activa y mediante filtración glomerular.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Edad y sexo

No se observaron efectos clínicamente relevantes de la edad o el sexo sobre la farmacocinética del aztreonam.

Insuficiencia hepática y renal

No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Propiedades farmacocinéticas de aztreonam inyectable

El pico de los niveles de aztreonam se alcanza alrededor de una hora después de su administración por vía IM. Tras dosis únicas idénticas administradas por vía IM o IV, las concentraciones séricas son comparables al cabo de 1 hora (1,5 horas desde el inicio de la perfusión IV), con pendientes similares de concentraciones séricas a partir de entonces. La semivida sérica media de aztreonam fue de 1,7 horas en los individuos con función renal normal, independientemente de la dosis y la vía de administración. En los sujetos sanos, se recuperó en la orina el 60-70% de una dosis única administrada por vía IM o IV al cabo de 8 horas y la excreción urinaria fue prácticamente completa al cabo de 12 horas.

Población pediátrica

Los ensayos de registro controlados con placebo de fases 2 y 3 permitieron comparar las concentraciones plasmáticas 1 hora después de la dosis de Cayston en función de la edad (6 a 12 años, 13 a 17 años y ≥ 18 años). Los datos de estos ensayos revelaron diferencias mínimas en las concentraciones plasmáticas medias de aztreonam entre los grupos de edad en los pacientes tratados con Cayston tres veces al día.

Los datos combinados de concentración en el esputo de los ensayos de registro de fases 2 y 3 revelaron algunos indicios de concentraciones medias en el esputo más bajas en los pacientes de 13 a 17 años tras una dosis de Cayston tres veces al día. Sin embargo, todos los valores medios de concentración en el esputo se asociaron a desviaciones estándar relativamente grandes.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En un estudio toxicológico de inhalación en ratas de 104 semanas de duración para evaluar el potencial carcinogénico de dosis crecientes de aztreonam, se demostró la ausencia de un aumento en la incidencia de tumores malignos en relación con el fármaco.

Los estudios de genotoxicidad (ensayo de aberración cromosómica y de mutación del linfoma del ratón) con aztreonam fueron negativos.

Se han realizado estudios de fertilidad, teratología, así como estudios perinatales y postnatales con aztreonam inyectable por vía IV en ratas, con dosis diarias de hasta 750 mg/kg, sin que se observasen efectos adversos. La tasa de supervivencia durante el periodo de lactancia de la descendencia de las ratas tratadas con la dosis más elevada se redujo ligeramente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

L-lisina

Disolvente

Cloruro de sodio
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Vial de polvo: 4 años.

Disolvente: 3 años.

Tras la reconstitución, se recomienda utilizar Cayston de forma inmediata. Si no se usa de inmediato, la solución reconstituida debe conservarse entre 2°C y 8°C y utilizarse en un plazo máximo de 8 horas. Los tiempos de conservación durante el uso y las condiciones previas al mismo son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Vial de polvo y ampolla de disolvente: conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Puede conservarse fuera de la nevera, pero a una temperatura inferior a 25°C durante un máximo de 28 días.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de polvo: vial de vidrio ámbar tipo I con tapón de goma gris siliconada y sobresellado de aluminio desprendible con una cápsula de cierre azul.

Disolvente: ampolla de polietileno de baja densidad de 1 ml.

Cada envase de Cayston para 28 días contiene 84 viales de aztreonam liofilizado y 88 ampollas de disolvente. Las cuatro ampollas adicionales de disolvente se suministran por si se producen derrames.

Este medicamento está disponible en:

- Envase de Cayston para 28 días
- Envase que contiene un envase de Cayston para 28 días más un dispositivo nebulizador de mano Altera

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Reconstitución

Cayston sólo debe reconstituirse con el disolvente suministrado. Tras la reconstitución, Cayston es una solución transparente entre incolora y ligeramente coloreada.

Se recomienda administrar Cayston inmediatamente después de su reconstitución con el disolvente. Cayston no debe reconstituirse hasta que sea necesario administrar una dosis. Se abre un vial de vidrio que contiene Cayston quitando con cuidado la cápsula de cierre azul y el anillo metálico y después el tapón de goma gris. La ampolla de disolvente se aprieta para traspasar el líquido de su interior al vial de vidrio. A continuación, se agita suavemente el vial con un movimiento circular, hasta que su

contenido se haya disuelto por completo. Cayston reconstituido se vierte en el dispositivo nebulizador de mano Altera y se administra la dosis.

Cayston se administra por vía inhalatoria durante un periodo de 2 a 3 minutos, utilizando un dispositivo nebulizador de mano Altera, específico de Cayston y el generador de aerosol Altera, conectados a un eBase Controller o a una unidad de mando eFlow rapid. Cayston no debe utilizarse con ningún otro tipo de dispositivo de mano ni generador de aerosol. Cayston no debe mezclarse con ningún otro medicamento en el dispositivo nebulizador de mano Altera. No introduzca otros medicamentos en el dispositivo nebulizador de mano Altera.

No reconstituya ni mezcle Cayston con ningún otro disolvente ni medicamento. No reconstituya más de una dosis cada vez. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21/septiembre/2009
Fecha de la última renovación: 26/mayo/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2019

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.