

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cayston 75 mg pó e solvente para solução para inalação por nebulização.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco contém aztreonam lisina equivalente a 75 mg de aztreonam. Após a reconstituição a solução para inalação por nebulização contém 75 mg de aztreonam.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução para inalação por nebulização.

Pó branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Cayston é indicado para a terapêutica de supressão de infeções pulmonares crónicas devido a *Pseudomonas aeruginosa* em doentes com fibrose quística (FQ) com idade igual ou superior a 6 anos.

Deve ser considerada a orientação oficial sobre a utilização adequada de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Os doentes devem utilizar um broncodilatador antes de cada dose de Cayston. Os broncodilatadores de ação curta podem ser tomados entre 15 minutos e 4 horas e os broncodilatadores de ação prolongada podem ser tomados entre 30 minutos e 12 horas antes de cada dose de Cayston.

Em doentes a tomarem múltiplas terapêuticas por inalação, a ordem recomendada de administração é a seguinte:

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

Adultos e crianças com 6 anos ou mais

A dose recomendada para adultos é de 75 mg, três vezes em 24 horas, durante 28 dias.

As doses devem ser tomadas com um intervalo de, pelo menos, 4 horas.

Cayston pode ser tomado em ciclos repetidos de 28 dias em terapêutica, seguidos de 28 dias sem terapêutica com Cayston.

A dose para crianças com 6 anos ou mais é a mesma que para os adultos.

Idosos

Estudos clínicos com Cayston não incluíram doentes com idade igual ou superior a 65 anos tratados com Cayston para determinar se respondem de modo diferente de indivíduos mais jovens. Se Cayston for prescrito a idosos, a posologia é a mesma dos adultos.

Compromisso renal

Sabe-se que o aztreonam é excretado por via renal e, por isso, a administração de Cayston em doentes com compromisso renal (creatinina sérica > 2 vezes o limite superior do normal) deve ser efetuada com precaução. Não é necessário um ajuste da dose em casos de compromisso renal uma vez que a concentração sistémica do aztreonam após a administração por inalação de Cayston é muito reduzida (aproximadamente 1% da concentração resultante da dose de 500 mg de aztreonam injetável).

Compromisso hepático

Não existem dados sobre a utilização de Cayston em doentes com compromisso hepático grave (ALT ou AST superior a 5 vezes o limite superior do normal). Não é necessário um ajuste da dose em casos de compromisso hepático.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Cayston em crianças com menos de 6 anos não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.1, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

Utilização por via inalatória.

Cayston só deve ser utilizado com o dispositivo nebulizador Altera e o gerador de aerossol Altera ligados a um eBase Controller ou uma unidade de comando eFlow rapid. Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações alérgicas

Se ocorrer uma reação alérgica ao aztreonam, pare a administração do medicamento e inicie tratamento conforme apropriado. A ocorrência de erupção cutânea pode ser indicativa de uma reação alérgica ao aztreonam.

Pode ocorrer reatividade cruzada em doentes com antecedentes de alergia aos antibióticos beta-lactâmicos, tais como penicilinas, cefalosporinas e/ou carbapenemes. Dados em animais e em seres humanos demonstraram um baixo risco de reatividade cruzada entre o aztreonam e os antibióticos beta-lactâmicos. O aztreonam, um monobactâmico, é apenas fracamente imunogénico. Aconselha-se prudência na administração de Cayston a doentes com antecedentes de alergia aos beta-lactâmicos.

As seguintes reações adversas raras e graves foram notificadas após administração parentérica de outros medicamentos contendo aztreonam: necrólise epidérmica tóxica, anafilaxia, púrpura, eritema multiforme, dermatite exfoliativa, urticária, petéquias, prurido, diaforese.

Broncospasmo

O broncospasmo (uma redução aguda de $\geq 15\%$ no FEV₁) é uma complicação associada a terapêuticas de nebulização. Foi notificado broncospasmo após a administração de Cayston (ver secção 4.8). Os doentes devem utilizar um broncodilatador antes de cada dose de Cayston. Caso se suspeite que um caso de broncospasmo faça parte de uma reação alérgica, devem ser tomadas medidas apropriadas (ver “Reações alérgicas” no parágrafo anterior).

Hemoptise

A inalação de soluções por nebulização pode induzir um reflexo de tosse. A utilização de Cayston em doentes pediátricos com FQ foi associada a hemoptise durante os ciclos de tratamento e pode ter agravado patologias subjacentes. A administração de Cayston em doentes com FQ com hemoptise ativa deve ser efetuada apenas se se considerar que os benefícios do tratamento superam os riscos de indução de hemorragia adicional.

Outras precauções

A eficácia não foi estabelecida em doentes com um FEV₁ > 75% do previsto. Os doentes com *Burkholderia cepacia* isolada na expetoração nos 2 anos anteriores foram excluídos dos estudos clínicos.

O aztreonam injetável não deve ser utilizado no Altera ou noutros nebulizadores. O aztreonam injetável não foi formulado para inalação e contém arginina, uma substância conhecida por causar inflamação pulmonar.

Resistência ao aztreonam, a outros antibióticos e microrganismos emergentes do tratamento

O desenvolvimento de *P. aeruginosa* resistente a antibióticos e a superinfecção com outros agentes patogénicos representam os possíveis riscos associados à antibioterapia. O desenvolvimento de resistência durante a terapêutica de inalação de aztreonam pode limitar as opções de tratamento durante as exacerbações agudas. Observou-se uma diminuição da suscetibilidade da *P. aeruginosa* ao aztreonam e a outros antibióticos beta-lactâmicos em estudos clínicos de Cayston. Num estudo clínico controlado com comparador ativo durante 24 semanas da terapêutica com Cayston, observaram-se aumentos da CIM₉₀ para todos os isolados de *P. aeruginosa* assim como das percentagens de doentes com *P. aeruginosa* resistente ao aztreonam (CIM superior à concentração crítica parentérica), a pelo menos 1 antibiótico beta-lactâmico e aos seis antibióticos beta-lactâmicos estudados (ver secção 5.1). Contudo, a sensibilidade diminuída não foi preditiva da eficácia clínica de Cayston durante o estudo. Entre os doentes com *P. aeruginosa* com resistência a múltiplos fármacos foram observadas melhorias dos sintomas respiratórios e da função respiratória após o tratamento com Cayston. A emergência de resistência parentérica da *P. aeruginosa* ao aztreonam ou a outros antibióticos beta-lactâmicos pode ter possíveis consequências no tratamento de exacerbações pulmonares agudas com antibióticos sistémicos.

Foi observado um aumento da prevalência das espécies *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (SARM), *S. aureus* sensível à meticilina (SASM), *Aspergillus* e *Candida* ao longo do tempo em doentes tratados com vários períodos de tratamento com Cayston. Foi descrita na literatura uma associação entre o isolamento persistente de SARM e o agravamento da evolução clínica. Durante os estudos clínicos de Cayston, o isolamento de SARM não resultou em agravamento da função respiratória.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação. No entanto, não foram identificadas evidências de interações medicamentosas com aztreonam em estudos clínicos nos quais Cayston foi tomado concomitantemente com broncodilatadores, dornase-alfa, enzimas pancreáticas, azitromicina,

tobramicina, esteroides orais (menos de 10 mg por dia/20 mg em dias alternados) e esteroides inalados.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de aztreonam em mulheres grávidas é inexistente. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A concentração sistémica de aztreonam após a administração por inalação de Cayston é baixa, comparativamente a uma dose normal de aztreonam injetável (aproximadamente 1% da concentração resultante de uma dose de 500 mg de aztreonam injetável).

Cayston não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com aztreonam.

Amamentação

Após a administração de aztreonam injetável, este é excretado no leite humano em concentrações muito baixas. A concentração sistémica de aztreonam após a administração por inalação de Cayston é de, aproximadamente, 1% da concentração resultante de uma dose normal de aztreonam injetável. Por isso, e devido à baixa absorção oral, é provável que a exposição ao aztreonam em lactentes de mães a receberem Cayston seja extremamente baixa.

Cayston pode ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Os dados não clínicos de aztreonam injetável sobre fertilidade não indicam quaisquer efeitos adversos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Cayston sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A avaliação das reações adversas baseia-se na experiência obtida em quatro estudos clínicos de fase 3 que envolveram doentes com FQ com infeção crónica por *P. aeruginosa* e em notificações espontâneas de pós comercialização.

Nos dois estudos clínicos de fase 3 controlados com placebo, em que os doentes receberam Cayston durante 28 dias, as reações adversas ao Cayston que ocorreram com maior frequência foram tosse (58%), congestão nasal (18%), pieira (15%), dor faringolaríngea (13,0%), pirexia (12%) e dispneia (10%).

Uma redução aguda de $\geq 15\%$ no FEV₁ é uma complicação associada a terapêuticas de nebulização, incluindo Cayston (ver secção 4.4).

Resumo tabulado das reações adversas

As reações adversas consideradas pelo menos possivelmente relacionadas com o tratamento no estudo clínico e na experiência pós-comercialização encontram-se listadas abaixo, por classes de sistemas de órgãos e frequência.

As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$) e pouco frequentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$).

<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:</i>	
Muito frequentes:	tosse, congestão nasal, pieira, dor faringolaríngea, dispneia
Frequentes:	broncospasmo ¹ , desconforto no peito, rinorreia, hemoptise ¹
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:</i>	
Frequentes:	erupção cutânea ¹
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:</i>	
Frequentes:	artralgia
Pouco frequentes:	edema articular
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração:</i>	
Muito frequentes:	Pirexia
<i>Exames complementares de diagnóstico:</i>	
Frequentes:	provas da função respiratória diminuídas ¹

¹ Ver secção Descrição de reações adversas selecionadas

Descrição de reações adversas selecionadas

Broncospasmo

As terapêuticas de nebulização, incluindo Cayston, podem estar associadas a broncospasmo (uma redução aguda de $\geq 15\%$ no FEV₁). Consultar secção 4.4.

Hemoptise

A inalação de soluções por nebulização pode induzir um reflexo de tosse o que pode agravar patologias subjacentes (ver secção 4.4).

Reações alérgicas

Foi comunicada erupção cutânea com a utilização de Cayston, que pode ser indicativa de uma reação alérgica ao aztreonam (ver secção 4.4).

Provas da função respiratória diminuídas

A diminuição das provas da função respiratória foi notificada com a utilização de Cayston, mas não foi associada a uma diminuição sustentada do FEV₁ (ver secção 5.1).

As seguintes reações adversas raras e graves foram notificadas após administração parentérica de outros medicamentos contendo aztreonam: necrólise epidérmica tóxica, anafilaxia, púrpura, eritema multiforme, dermatite exfoliativa, urticária, petéquias, prurido, diaforese.

População pediátrica

Um total de 137 doentes pediátricos com 6 a 17 anos de idade com infeção crónica por *P. aeruginosa* e FEV₁ $\leq 75\%$ do previsto recebeu Cayston em estudos clínicos de fase 2 e fase 3 (6-12 anos, n=35; 13-17 anos, n=102).

Observou-se pirexia com uma taxa de incidência mais elevada em doentes pediátricos com 6 a 17 anos de idade em comparação com os adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos

profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não foram identificadas reações adversas associadas especificamente à sobredosagem com Cayston. Uma vez que a concentração plasmática de aztreonam após a administração de Cayston (75 mg) é de, aproximadamente, 0,6 µg/ml, comparativamente a níveis séricos de 54 µg/ml após a administração de aztreonam injetável (500 mg), não se antecipam problemas de segurança associados à sobredosagem com aztreonam.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antibacterianos para uso sistémico, outros antibacterianos beta-lactâmicos, código ATC: J01DF01

Mecanismo de ação

O aztreonam apresenta atividade *in vitro* contra agentes patogénicos aeróbicos gram-negativos, incluindo *P. aeruginosa*. O aztreonam liga-se às proteínas de ligação à penicilina de bactérias suscetíveis, o que conduz à inibição da síntese da parede celular bacteriana, seguida por filamentação e lise celular.

Mecanismos de resistência

A perda de suscetibilidade ao aztreonam em doentes com FQ com *P. aeruginosa* ocorre através da selecção de estirpes com mutações localizadas no cromossoma ou, raramente, através da aquisição de genes mediados por plasmídeos/integrinas.

Os mecanismos conhecidos de resistência ao aztreonam mediada pela mutação dos genes cromossómicos incluem: hiperexpressão da beta-lactamase AmpC de Classe C e indução da expressão da bomba de efluxo MexAB-OprM. O mecanismo conhecido de resistência ao aztreonam mediado pela aquisição de genes envolve a aquisição das enzimas beta-lactamases de largo espectro (ESBLs) que hidrolisam o anel de quatro membros do aztreonam, que contém azoto.

As ESBLs de beta-lactamases de Classe A, B e D podem ter atividade contra o aztreonam. As beta-lactamases de Classe A que hidrolisam o aztreonam incluem o tipo VEB (principalmente Sudeste Asiático), o tipo PER (Turquia) e os tipos GES e IBC (França, Grécia e África do Sul). Existem notificações raras de organismos com metalo-beta-lactamases (MBLs), de Classe B, que são resistentes ao aztreonam, VIM-5 (*K. pneumoniae* e *P. aeruginosa* - Turquia), VIM-6 (*P. putida* - Singapura) e VIM-7 (*P. aeruginosa* - Estados Unidos). No entanto, é possível que estes organismos estivessem a exprimir múltiplos mecanismos de resistência e que, deste modo, a MBL não tivesse sido responsável pela resistência observada ao aztreonam. Existem notificações raras de beta-lactamases de Classe D de isolados clínicos de *P. aeruginosa*, OXA-11 (Turquia) e OXA-45 (Estados Unidos) que hidrolisam o aztreonam.

Microbiologia

Uma única amostra de expetoração de um doente com FQ pode conter múltiplos isolados de *P. aeruginosa* e cada isolado pode ter um nível diferente de suscetibilidade *in vitro* ao aztreonam. Os métodos de teste da suscetibilidade antimicrobiana *in vitro* utilizados na terapêutica parentérica com aztreonam podem ser utilizados para monitorizar a suscetibilidade de *P. aeruginosa* isolada de doentes com FQ.

Nos estudos de fase 3 de Cayston controlados com placebo, as concentrações locais de aztreonam excediam geralmente os valores da CIM do aztreonam relativamente a *P. aeruginosa*, independentemente do nível de suscetibilidade de *P. aeruginosa*.

O tratamento com até nove períodos de 28 dias de terapêutica com Cayston na dose de 75 mg 3 vezes ao dia resultou em melhorias clinicamente importantes dos sintomas respiratórios, da função respiratória, e da densidade de UFC de *P. aeruginosa* na expetoração; não se observaram aumentos da CIM₅₀ da *P. aeruginosa* (alteração da diluição de ± 2), enquanto se observou um aumento intermitente da CIM₉₀ para 4 vezes a CIM inicial. Num estudo clínico controlado com comparador ativo durante 24 semanas da terapêutica com Cayston, não se observaram aumentos da CIM₅₀ da *P. aeruginosa* (alteração da diluição de ± 2), enquanto se observou um aumento da CIM₉₀ para 4 vezes a CIM inicial. No fim do estudo, a percentagem de doentes com uma CIM de aztreonam para a *P. aeruginosa* superior à concentração crítica parentérica ($> 8 \mu\text{g/ml}$) aumentou de 34% no início para 49%, a percentagem de doentes com *P. aeruginosa* resistente a pelo menos um antibiótico beta-lactâmico aumentou de 56% no início para 67% e a percentagem de doentes com *P. aeruginosa* resistente aos 6 beta-lactâmicos estudados aumentou de 13% no início para 18%. Existe um risco que isolados de *P. aeruginosa* possam desenvolver resistência ao aztreonam ou a outros antibióticos beta-lactâmicos em doentes tratados com Cayston. A emergência de resistência parentérica da *P. aeruginosa* ao aztreonam e a outros antibióticos beta-lactâmicos poderão ter possíveis consequências no tratamento de exacerbações pulmonares agudas com antibióticos sistémicos. No entanto, foram observadas melhorias semelhantes da função respiratória após o tratamento com Cayston em doentes com isolados de *P. aeruginosa* suscetíveis ou resistentes ao aztreonam.

Em estudos de até nove períodos de 28 dias de terapêutica com Cayston, não foram observados aumentos de importância clínica no isolamento de outros agentes patogénicos bacterianos respiratórios Gram-negativos emergentes do tratamento (espécies *Burkholderia*, *Stenotrophomonas maltophilia* e espécies *Alcaligenes*). Durante a fase de aleatorização de 6 meses do estudo GS-US-205-0110, observou-se o isolamento de SARM e de SARM emergentes do tratamento com mais frequência em doentes tratados com aztreonam do que nos doentes tratados com a solução para inalação por nebulização de tobramicina (Tobramycin Nebuliser Solution - TNS). A maioria dos isolamentos emergentes do tratamento foi intermitente. O isolamento persistente de SARM emergente do tratamento (definido como a ausência no rastreio/início e depois presente em 3 ou mais visitas consecutivas) ocorreu em 6% dos doentes tratados com aztreonam em comparação com 3% dos doentes tratados com TNS. O isolamento intermitente de SARM emergente do tratamento ocorreu em 7% dos doentes tratados com aztreonam em comparação com 1% dos doentes tratados com TNS e o isolamento persistente de SARM emergente do tratamento ocorreu em 3% dos doentes tratados com aztreonam em comparação com nenhum doente tratado com TNS. Foi descrita na literatura uma associação entre o isolamento persistente de SARM e uma forma mais grave da doença e aumento da mortalidade. Durante os estudos clínicos de Cayston, o isolamento de SARM não resultou no agravamento da função respiratória.

Eficácia e segurança clínicas

Cayston foi comparado com a TNS durante três períodos de tratamento de 28 dias num estudo aleatorizado, multicêntrico, controlado com comparador ativo (GS-US-205-0110). Os doentes que participaram neste estudo na Europa, que completassem pelo menos 1 período de Cayston ou de TNS durante a fase de aleatorização, podiam subsequentemente receber até três períodos de 28 dias de Cayston numa fase de extensão aberta. Os critérios de inclusão incluíam FQ, $FEV_1 \leq 75\%$ do previsto, doença pulmonar estável, uma cultura de expectoração recente positiva para *P. aeruginosa* e o tratamento prévio com antibióticos aerossolizados sem demonstração de intolerância medicamentosa.

Cayston foi avaliado durante um período de 28 dias de tratamento (um período tratamento) em dois estudos multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação e controlados com placebo (CP-AI-005 e CP-AI-007). Os doentes que participaram nestes estudos podiam receber subsequentemente múltiplos períodos de tratamento Cayston num estudo aberto de seguimento (CP-AI-006). Os critérios de inclusão incluíam FC com um FEV_1 inicial previsto entre 25% e 75% e infeção pulmonar crónica por *P. aeruginosa*.

Na totalidade, foram tratados nestes estudos 539 doentes (78% adultos). Os estudos foram realizados utilizando o sistema nebulizador Altera para administrar Cayston.

GS-US-205-0110

No estudo GS-US-205-0110, 268 doentes com FQ e infeção pulmonar crónica por *P. aeruginosa* foram aleatorizados e receberam Cayston (n=136) ou TNS (n=132). Cinquenta e nove doentes pediátricos com 6 a 17 anos de idade foram incluídos no estudo. Os doentes foram aleatorizados numa razão de 1:1 para receberem aztreonam (75 mg) administrado por inalação 3 vezes ao dia ou TNS (300 mg) administrado 2 vezes ao dia. Os tratamentos foram administrados durante três ciclos de 28 dias em terapêutica, seguidos de 28 dias sem terapêutica. Os critérios de avaliação co-primários consistiram na não inferioridade de Cayston em relação à TNS na alteração relativa desde o início até ao dia 28 no FEV_1 % do previsto e na superioridade de Cayston em relação à TNS na alteração real desde o FEV_1 % inicial previsto ao longo dos 3 períodos de tratamento (a média da alteração real do FEV_1 % do previsto observado no fim de cada período de tratamento).

A alteração média ajustada em percentagem desde o início até ao dia 28 do FEV_1 % do previsto foi de 8,35 e de 0,55 nos grupos de Cayston e TNS, respetivamente (diferença entre tratamentos: 7,80; $p=0,0001$; IC 95%: 3,86; 11,73). A alteração real média ajustada desde o início do FEV_1 % do previsto nos 3 períodos de tratamento foi de 2,05 e de -0,66 nos grupos de Cayston e TNS, respetivamente (diferença entre tratamentos: 2,70; $p=0,0023$; IC 95%: 0,98; 4,43). Os doentes tratados com aztreonam tiveram um período mais prolongado até à necessidade de antibióticos anti-pseudomonas intravenosos relacionada com acontecimentos respiratórios em comparação com os doentes tratados com a TNS ($p=0,0025$). As estimativas de Kaplan-Meier para esta taxa de acontecimentos na semana 24 foram de 36% nos doentes tratados com aztreonam e de 54% nos doentes tratados com TNS. Além disso, os doentes tratados com aztreonam tiveram menos hospitalizações devido a acontecimentos respiratórios (40 *versus* 58, $p=0,044$) e menos acontecimentos respiratórios que necessitassem da utilização de antibióticos anti-pseudomonas intravenosos ou inalados (84 *versus* 121, $p=0,004$) do que os doentes tratados com a TNS. Os doentes tratados com aztreonam também demonstraram maiores melhorias médias das pontuações dos sintomas respiratórios do CFQ-R (*Cystic Fibrosis Questionnaire Revised* – Questionário revisto da fibrose quística) em comparação com os doentes tratados com TNS nos 3 períodos de tratamento (6,30 *versus* 2,17, $p=0,019$).

No subgrupo limitado de doentes que recebeu tobramicina inalada durante menos de 84 dias nos 12 meses anteriores (n=40), as melhorias da função respiratória ao dia 28 e nos três períodos de tratamento de 28 dias foram numericamente inferiores nos doentes tratados com aztreonam do que nos doentes tratados com TNS.

CP-AI-007

O estudo CP-AI-007 recrutou 164 doentes (predominantemente) adultos e pediátricos aleatorizados numa relação de 1:1 comparando aztreonam 75 mg inalado (80 doentes) ou placebo (84 doentes) administrado 3 vezes ao dia durante 28 dias (um período de tratamento). Foi exigido que os doentes tivessem estado sem tomarem antibióticos anti-pseudomonas durante, pelo menos, 28 dias antes do tratamento com o fármaco em estudo.

A função respiratória e os sintomas respiratórios melhoraram significativamente desde o início do estudo até ao dia 28 nos doentes tratados com um período de tratamento de Cayston.

CP-AI-005

O estudo CP-AI-005 recrutou 246 doentes (predominantemente) adultos e pediátricos. Todos os doentes foram tratados com solução para inalação por nebulização de tobramicina (TNS) 300 mg, 2 vezes ao dia nas quatro semanas imediatamente anteriores a receberem Cayston ou placebo 2 ou 3 vezes ao dia durante 28 dias. Os doentes continuaram com as suas terapêuticas de base, incluindo antibióticos macrólidos. Os doentes foram aleatorizados numa relação de 2:2:1:1 para serem tratados com aztreonam 75 mg 2 ou 3 vezes ao dia ou placebo em volume correspondente 2 ou 3 vezes ao dia durante 28 dias imediatamente a seguir ao período de introdução de 28 dias do estudo aberto com TNS.

A terapêutica com aztreonam resultou em melhorias significativas da função respiratória e dos sintomas respiratórios no dia 28 nos 66 doentes tratados com um período de Cayston 75 mg 3 vezes ao dia.

CP-AI-006

CP-AI-006 foi um estudo aberto de seguimento dos estudos CP-AI-005 e CP-AI-007 que avaliou a segurança da exposição repetida a aztreonam e o efeito sobre os critérios de avaliação relacionados com a doença ao longo de múltiplos períodos de tratamento de 28 dias. Os doentes receberam Cayston com a mesma frequência (2 ou 3 vezes ao dia) com que tomavam Cayston ou placebo nos estudos aleatorizados. Os doentes continuaram com as suas terapêuticas de base e, sempre que indicado, foram utilizados antibióticos adicionais para tratar exacerbações na maioria dos doentes. Cada período de tratamento de 28 dias com Cayston foi seguido por um período de 28 dias sem medicamento. Ao longo de nove períodos de tratamento de 28 dias, as medições da função respiratória (FEV₁), as pontuações dos sintomas respiratórios no CFQ-R e a densidade de *P. aeruginosa* na expetoração demonstraram uma tendência para a melhoria enquanto os doentes se encontravam em tratamento comparativamente a sem tratamento. No entanto, devido à natureza incontrollável do estudo e das terapêuticas concomitantes, não pode ser retirada qualquer conclusão sobre a sustentabilidade do benefício observado a curto prazo sobre períodos subsequentes de tratamento.

População pediátrica

Um total de 137 doentes pediátricos com 6 a 17 anos de idade com infeção crónica por *P. aeruginosa* e FEV₁ ≤ 75% do previsto recebeu Cayston em estudos clínicos de fase 2 e fase 3. Os doentes pediátricos apresentaram melhorias clínicas com aztreonam determinada por um aumento do FEV₁, pela melhoria das pontuações dos sintomas respiratórios no CFQ-R e diminuição da densidade de *P. aeruginosa* na expetoração. Cayston é indicado em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 6 anos com ciclos repetidos de 28 dias em terapêutica, seguidos de 28 dias sem terapêutica com Cayston com base na experiência clínica acima mencionada.

Num estudo aberto de fase 2 (GS-US-205-0162), 105 doentes pediátricos com 3 meses a < 18 anos de idade (24 doentes com 3 meses a < 2 anos; 25 doentes com 2 a < 6 anos; 56 doentes com 6 a < 18 anos) com FQ e início/reinício de infeção/colonização por *P. aeruginosa* documentada receberam Cayston 3 vezes por dia num período único de 28 dias.

Dos 101 doentes que completaram o período de tratamento de 28 dias, todos com culturas positivas para *P. aeruginosa* no período de 30 dias antes da inclusão no estudo, e dos quais 56 (55,4%) não tinham *P. Aeruginosa* no início, 89,1% (n=90) não tinham *P. aeruginosa* no fim do tratamento (Dia 28) e 75,2% (n=76) não tinham *P. aeruginosa* um mês após o fim do tratamento (Dia 56). Um total de 79 doentes que completaram o período de tratamento de 28 dias e que não receberam um antibiótico anti-pseudomonas adicional durante o período de tratamento, eram avaliáveis 6 meses após o fim do tratamento; destes, 58,2% (n=46) permaneceram sem *P. aeruginosa* durante todo este período de tempo.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Cayston em um ou mais subgrupos da população pediátrica em doentes com fibrose quística com infecção pulmonar/colonização por *Pseudomonas aeruginosa* (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Concentrações na expetoração

As concentrações de aztreonam na expetoração de doentes individuais apresentavam uma variabilidade considerável. Nos estudos de fase 3 controlados com placebo combinados, dez minutos após uma dose única de 75 mg de aztreonam inalado nos dias 0, 14 e 28, as concentrações médias na expetoração em 195 doentes com FQ grave foram de 726 µg/g, 711 µg/g e 715 µg/g, respetivamente, não indicando o aumento da acumulação de aztreonam a seguir à toma repetida.

Concentrações plasmáticas

As concentrações plasmáticas de aztreonam de doentes individuais apresentavam uma variabilidade considerável.

Uma hora após uma dose única de 75 mg de aztreonam inalado (com aproximadamente a concentração plasmática máxima), o nível plasmático médio em doentes com FQ foi de 0,59 µg/ml. Os níveis plasmáticos máximos médios nos dias 0, 14 e 28 de um período com 75 mg de aztreonam inalado 3 vezes ao dia foram de 0,55 µg/ml, 0,67 µg/ml e 0,65 µg/ml, respetivamente, não indicando uma acumulação sistémica de aztreonam após as 3 tomas diárias. Em contraste, a concentração sérica de aztreonam após a administração de aztreonam injetável (500 mg) é de aproximadamente 54 µg/ml.

As concentrações plasmáticas de aztreonam em doentes pediátricos com 3 meses a < 6 anos de idade foram comparáveis às observadas em crianças com > 6 anos, adolescentes e adultos.

Distribuição

A ligação às proteínas do aztreonam no plasma é de aproximadamente 77% em concentrações plasmáticas clinicamente relevantes.

Metabolismo

O aztreonam não é extensivamente metabolizado. O metabolito principal (SQ26,992) é inativo e é formado pela abertura do anel beta-lactâmico devido a hidrólise. Os dados relativos à recuperação indicam que cerca de 10% da dose é excretada na forma deste metabolito.

Eliminação

A semi-vida de eliminação do aztreonam do soro é de, aproximadamente, 2,1 horas para a administração por inalação, similar ao que foi notificado para o aztreonam injetável. Aproximadamente 10% da dose total de aztreonam inalado é excretada na urina na forma de fármaco

inalterado, comparativamente com 60-65% a seguir à administração intravenosa de aztreonam injetável. O aztreonam absorvido por via sistémica é eliminado quase igualmente por secreção tubular ativa e por filtração glomerular.

Farmacocinética em populações especiais

Idade e sexo

Não houve qualquer efeito clinicamente relevante da idade ou do sexo na farmacocinética de aztreonam inalado.

Compromisso renal e hepático

Não foram realizados estudos de farmacocinética em doentes com compromisso renal ou hepático.

Propriedades farmacocinéticas de aztreonam injetável

Os níveis máximos de aztreonam são alcançados cerca de uma hora após a administração intramuscular. Após doses únicas idênticas intramusculares ou intravenosas, as concentrações séricas são comparáveis ao fim de 1 hora (1,5 horas desde o início da perfusão intravenosa), com declives similares das concentrações séricas daí para a frente. A semi-vida sérica de aztreonam fez uma média de 1,7 horas em indivíduos com função renal normal, independentemente da dose e da via de administração. Em indivíduos saudáveis, 60-70% de uma dose única intramuscular ou intravenosa foi recuperada na urina ao fim de 8 horas, e a excreção urinária estava essencialmente completa ao fim de 12 horas.

População pediátrica

Os estudos de registo de fase 2 e 3, controlados com placebo, permitiram a comparação das concentrações plasmáticas 1 hora pós-dose de Cayston em função da idade (6 a 12 anos, 13 a 17 anos e ≥ 18 anos). Os dados destes estudos revelaram diferenças mínimas nas concentrações plasmáticas médias de aztreonam entre os grupos etários em doentes a receberem Cayston 3 vezes ao dia.

Os dados agrupados das concentrações na expetoração provenientes dos estudos de registo de fase 2 e 3 revelaram alguma evidência de concentrações médias mais baixas na expetoração em doentes com 13 a 17 anos após uma dose de Cayston 3 vezes ao dia. Contudo, os valores médios das concentrações na expetoração foram associados a desvios padrão relativamente grandes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Um estudo toxicológico de inalação no rato com a duração de 104 semanas para avaliar o potencial carcinogénico de doses ascendentes de aztreonam não demonstrou um aumento de tumores malignos relacionado com o fármaco.

Os estudos de genotoxicidade (aberração cromossómica e mutação no ensaio do linfoma no ratinho) com aztreonam foram negativos.

Foram realizados estudos de fertilidade, teratologia, toxicidade perinatal e pós-natal com aztreonam por injeção intravenosa em ratos com doses diárias até 750 mg/kg/dia sem efeitos adversos. A taxa de sobrevivência durante o período de aleitamento foi ligeiramente reduzida na descendência de ratos que receberam a dose mais elevada.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó

L-lisina

Solvente

Cloreto de sódio

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis com pó: 4 anos.

Solvente: 3 anos.

Após a reconstituição, recomenda-se que Cayston seja utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, a solução reconstituída deve ser conservada a 2°C - 8°C e utilizada num prazo de 8 horas. Os tempos de conservação durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Frasco para injetáveis com pó e ampola de solvente: conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Pode ser conservado fora do frigorífico mas a uma temperatura inferior a 25°C até 28 dias.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis com pó: frasco para injetáveis de vidro âmbar do tipo I com rolha de borracha siliconada cinzenta e cápsula de alumínio destacável com uma cápsula de fecho azul.

Solvente: ampola de 1 ml em polietileno de baixa densidade.

Cada embalagem para 28 dias de Cayston contém 84 frascos para injetáveis de **aztreonamliofilizado** e 88 ampolas de solvente. As quatro ampolas de solvente adicionais são fornecidas para o caso de derrame.

Estão disponíveis as seguintes apresentações:

- Embalagem para 28 dias de Cayston
- Embalagem contendo uma embalagem para 28 dias de Cayston e um dispositivo nebulizador Altera

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Reconstituição

Cayston só deve ser reconstituído com o solvente fornecido. Após a reconstituição, Cayston é uma solução límpida, incolor a ligeiramente corada.

Recomenda-se que Cayston seja administrado imediatamente após a reconstituição com o solvente. Cayston não deve ser reconstituído até a dose estar pronta a ser administrada. O frasco para injetáveis em vidro de Cayston é aberto removendo cuidadosamente a cápsula de fecho azul e o anel de metal e, em seguida, a rolha de borracha cinzenta. O líquido é espremido de uma ampola de solvente para dentro do frasco para injetáveis em vidro. O frasco para injetáveis é, então, agitado suavemente até que o conteúdo se tenha dissolvido por completo. O Cayston reconstituído é, então, vertido no dispositivo nebulizador Altera e a dose administrada.

Cayston é administrado por inalação ao longo de um período de 2 a 3 minutos, utilizando um dispositivo nebulizador Altera específico para Cayston e o gerador de aerossol Altera ligados a um eBase Controller ou uma unidade de comando eFlow rapid. Cayston não deve ser utilizado com qualquer outro tipo de dispositivo ou gerador de aerossol. Cayston não deve ser misturado com qualquer outro medicamento no dispositivo nebulizador Altera. Não coloque outros medicamentos no dispositivo nebulizador Altera.

Não reconstitua nem misture Cayston com outro solvente ou medicamento. Não reconstitua mais de uma dose de cada vez. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de setembro de 2009
Data da última renovação: 26 de maio de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

04/2019

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.