

ASPECTOS IMPORTANTES DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos importantes no incluyen toda la información necesaria para utilizar CAYSTON de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de CAYSTON.

CAYSTON® (aztreonam para solución inhalatoria)
Aprobación inicial en EE. UU.: 1986

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a los fármacos y mantener la eficacia de CAYSTON y de otros fármacos antibacterianos, CAYSTON debe usarse solo para tratar pacientes con fibrosis quística (FQ), que se sabe que tienen *Pseudomonas aeruginosa* en los pulmones.

-----INDICACIONES Y USO-----

CAYSTON es un antibacteriano monobactámico indicado para mejorar los síntomas respiratorios en pacientes con fibrosis quística (FQ) y *Pseudomonas aeruginosa*. Se desconoce si CAYSTON es seguro y eficaz en pacientes pediátricos menores de 7 años, en pacientes con VEF₁ <25% o >75% de lo previsto, o pacientes infectados con *Burkholderia cepacia*. (1)

-----POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN-----

- Administre una dosis (un vial de dosis única y una ampolla de diluyente) 3 veces por día, durante 28 días. (2.1)
- Use la dosis inmediatamente después de su preparación. (2.2)
- Administre la dosis únicamente con el Sistema Nebulizador Altera®. No la administre con ningún otro tipo de nebulizador. (2.3)

--FORMAS DE POSOLOGÍA Y CONCENTRACIONES--

- Aztreonam liofilizado (75 mg/vial) (3)

- Diluyente (cloruro de sodio al 0.17%): 1 mL/ampolla (3)

-----CONTRAINDICACIONES-----

- No administre en pacientes con alergia conocida al aztreonam. (4)

-----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----

- Se observaron reacciones alérgicas a CAYSTON en los ensayos clínicos. Suspense el tratamiento si se produce una reacción alérgica. Tenga precaución cuando se administre CAYSTON a pacientes con una reacción alérgica conocida a los betalactámicos. (5.1)
- Se han informado casos de broncoespasmo con el uso de CAYSTON. Suspense el tratamiento si comienza a sentir opresión en el pecho mientras usa el nebulizador. (5.2)

-----REACCIONES ADVERSAS-----

- Las reacciones adversas comunes (más del 5%) que se producen con más frecuencia en pacientes que usan CAYSTON son tos, congestión nasal, sibilancias, dolor faringolaríngeo, pirexia, molestias en el pecho, dolor abdominal y vómitos. (6.1)

Para informar POSIBLES REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Gilead Sciences, Inc. al 1-800-GILEAD5, opción 3, o con la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

En el apartado 17, podrá ver las RECOMENDACIONES PARA EL PACIENTE y la Información para el paciente aprobada por la FDA.

Revisado: 05/2014

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDOS*

1. INDICACIONES Y USO
2. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN
 - 2.1. Información sobre administración de las dosis
 - 2.2. Instrucciones para preparar CAYSTON
 - 2.3. Instrucciones para administrar CAYSTON
3. FORMAS DE POSOLOGÍA Y CONCENTRACIONES
4. CONTRAINDICACIONES
5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
 - 5.1. Reacciones alérgicas
 - 5.2. Broncoespasmo
 - 5.3. Disminuciones del VEF₁ al cabo del ciclo de tratamiento de 28 días
 - 5.4. Desarrollo de bacterias resistentes al fármaco
6. REACCIONES ADVERSAS
 - 6.1. Experiencia de ensayos clínicos
 - 6.2. Experiencia luego de la comercialización
7. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
8. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
 - 8.1. Embarazo
 - 8.3. Madres lactantes
 - 8.4. Uso pediátrico
 - 8.5. Uso geriátrico
 - 8.6. Uso en pacientes con insuficiencia renal
10. SOBREDOSIS
11. DESCRIPCIÓN
12. FARMACOLOGÍA CLÍNICA
 - 12.1. Mecanismo de acción
 - 12.3. Farmacocinética
 - 12.4. Microbiología
13. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
 - 13.1. Carcinogénesis, mutagénesis, problemas de fertilidad
14. ESTUDIOS CLÍNICOS
15. REFERENCIAS
16. PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN
17. RECOMENDACIONES PARA EL PACIENTE

* Las secciones o apartados omitidos en la información de prescripción completa no se incluyen en la lista.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA:

1. INDICACIONES Y USO

CAYSTON® está indicado para mejorar los síntomas respiratorios en pacientes con fibrosis quística (FQ) y *Pseudomonas aeruginosa*. Se desconoce si CAYSTON es seguro y eficaz en pacientes pediátricos menores de 7 años, en pacientes con VEF₁ <25% o >75% de lo previsto, o pacientes infectados con *Burkholderia cepacia* [ver Estudios clínicos (14)].

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes a los fármacos y mantener la eficacia de CAYSTON y de otros fármacos antibacterianos, CAYSTON debe usarse solo para tratar pacientes con FQ, que se sabe que tienen *Pseudomonas aeruginosa* en los pulmones.

2. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1. Información sobre administración de las dosis

La dosis recomendada de CAYSTON para pacientes adultos y pediátricos mayores de 7 años de edad es de un vial de dosis única (75 mg de aztreonam) preparado con 1 mL de diluyente estéril, que se administra 3 veces por día, durante un ciclo de 28 días (seguido de 28 días sin recibir tratamiento con CAYSTON). La dosificación no depende del peso ni se ajusta según la edad. Las dosis deben administrarse con un intervalo de al menos 4 horas.

CAYSTON se administra por inhalación utilizando un Sistema Nebulizador Altera®. Los pacientes deben utilizar un broncodilatador antes de la administración de CAYSTON.

2.2. Instrucciones para preparar CAYSTON

CAYSTON debe administrarse inmediatamente después de su preparación. No prepare CAYSTON hasta que esté listo para administrar una dosis.

Tome un vial de vidrio ámbar que contenga CAYSTON y una ampolla de diluyente del envase. Para abrir el vial de vidrio, retire con cuidado el anillo de metal tirando de la lengüeta y retire el tapón gris de goma. Abra la ampolla de diluyente retorciendo la punta hasta extraerla y vacíe el líquido en el vial de vidrio. Vuelva a colocar el tapón de goma y agite suavemente el vial hasta que el contenido se haya disuelto por completo.

El vial vacío, el tapón y la ampolla de diluyente deben desecharse de manera apropiada luego de la administración de la dosis.

2.3. Instrucciones para administrar CAYSTON

CAYSTON se administra por inhalación utilizando el Sistema Nebulizador Altera. CAYSTON no debe administrarse con ningún otro nebulizador. CAYSTON no debe mezclarse con ningún otro fármaco en el Nebulizador Manual Altera.

CAYSTON no está indicado para administración intravenosa ni intramuscular.

Los pacientes deben utilizar un broncodilatador antes de la administración de CAYSTON. Se pueden usar broncodilatadores de acción rápida entre 15 minutos y 4 horas antes de cada dosis de CAYSTON. De manera alternativa, se pueden utilizar broncodilatadores de acción prolongada entre 30 minutos y 12 horas antes de administrar CAYSTON. Para los pacientes que reciben varios tratamientos por inhalación, el orden recomendado de administración es el siguiente: broncodilatador, mucolíticos y, por último, CAYSTON.

Para administrar CAYSTON, vierta la solución preparada en el nebulizador manual. Encienda la unidad. Colóquese la boquilla del nebulizador manual en la boca y respire normalmente solo por la boca. La administración por lo general demora entre 2 y 3 minutos. Podrá encontrar instrucciones adicionales para el paciente sobre cómo administrar CAYSTON en la Información para el paciente aprobada por la FDA. Las instrucciones sobre cómo probar la funcionalidad del nebulizador y cómo limpiar el nebulizador manual se encuentran en las Instrucciones de uso incluidas con el sistema nebulizador.

3. FORMAS DE POSOLOGÍA Y CONCENTRACIONES

Una dosis de CAYSTON consiste en un vial de dosis única de aztreonam (75 mg) liofilizado y estéril, preparado con una ampolla de 1 mL de diluyente estéril (cloruro de sodio al 0,17%). La preparación de CAYSTON se administra por inhalación.

4. CONTRAINDICACIONES

No administrar CAYSTON en pacientes con alergia conocida al aztreonam.

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1. Reacciones alérgicas

Se han informado reacciones alérgicas graves luego de la administración de aztreonam inyectable en pacientes sin antecedentes conocidos de exposición al aztreonam. Además, se informó sobre una reacción alérgica con sarpullido e inflamación facial y opresión en la garganta luego de utilizar CAYSTON en ensayos clínicos. Si se produce una reacción alérgica a CAYSTON, suspenda la administración e inicie el tratamiento correspondiente.

Se recomienda tener precaución al administrar CAYSTON a pacientes que tengan antecedentes de alergias a los betalactámicos, aunque pacientes con alergia conocida a los betalactámicos han recibido CAYSTON en ensayos clínicos y no se informaron reacciones alérgicas graves. Los antecedentes de alergias a antibióticos betalactámicos, como penicilinas, cefalosporinas o carbapenémicos, pueden ser un factor de riesgo, ya que puede producirse reactividad cruzada.

5.2. Broncoespasmo

El broncoespasmo es una complicación asociada a los tratamientos con nebulizaciones, incluido CAYSTON. Se observó una reducción del 15% o más del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF₁) inmediatamente después de la administración del medicamento del estudio, luego de haber recibido tratamiento previo con un broncodilatador, en el 3% de los pacientes tratados con CAYSTON.

5.3. Disminuciones del VEF₁ al cabo del ciclo de tratamiento de 28 días

En los ensayos clínicos, los pacientes con aumento del VEF₁ durante un ciclo de 28 días de CAYSTON a veces fueron tratados por exacerbaciones pulmonares cuando el VEF₁ disminuía después del período de tratamiento. Los proveedores de atención médica deben considerar el VEF₁ basal del paciente, medido antes del tratamiento con CAYSTON, y la presencia de otros síntomas al evaluar si los cambios del VEF₁ posteriores al tratamiento se deben a una exacerbación pulmonar.

5.4. Desarrollo de bacterias resistentes al fármaco

La prescripción de CAYSTON en los casos en que no existe una infección conocida por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con FQ probablemente no sea beneficiosa y aumente el riesgo de desarrollar bacterias resistentes al fármaco.

6. REACCIONES ADVERSAS

6.1. Experiencia de ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones sumamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas obtenidas en los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Se evaluó la seguridad de CAYSTON en 344 pacientes inscritos en dos ensayos clínicos controlados con placebo y en un ensayo abierto de continuación. En ensayos controlados, 146 pacientes con FQ recibieron 75 mg de CAYSTON 3 veces por día, durante 28 días.

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas informadas en más del 5% de los pacientes tratados con CAYSTON 3 veces por día en estudios controlados con placebo. Las reacciones adversas enumeradas se presentaron con más frecuencia en pacientes tratados con CAYSTON que en pacientes tratados con placebo.

Tabla 1 Reacciones adversas informadas en más del 5% de los pacientes tratados con CAYSTON en ensayos controlados con placebo

Episodio (término preferido)	Placebo (N = 160) n (%)	CAYSTON 75 mg, 3 veces por día (N = 146) n (%)
Tos	82 (51%)	79 (54%)
Congestión nasal	19 (12%)	23 (16%)
Sibilancia	16 (10%)	23 (16%)
Dolor faringolaríngeo	17 (11%)	18 (12%)
Pirexia	9 (6%)	19 (13%)
Molestia en el pecho	10 (6%)	11 (8%)
Dolor abdominal	8 (5%)	10 (7%)
Vómitos	7 (4%)	9 (6%)

Las reacciones adversas que se presentaron en menos del 5% de los pacientes tratados con CAYSTON fueron broncoespasmos (3%) [ver Advertencias y precauciones (5.2)] y sarpullidos (2%).

6.2. Experiencia luego de la comercialización

Además de las reacciones adversas informadas en los ensayos clínicos, se han identificado las siguientes reacciones adversas posibles durante el uso de CAYSTON posterior a la aprobación. Dado que estos efectos se han informado de forma voluntaria en una población de tamaño desconocido, no se puede calcular la frecuencia.

TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO

Artralgia e inflamación de las articulaciones

7. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No se han realizado estudios clínicos formales de interacciones farmacológicas con CAYSTON.

8. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8-1. Embarazo

Embarazo categoría B

No se han realizado estudios de toxicología reproductiva con CAYSTON. Sin embargo, se realizaron estudios con aztreonam inyectable. Se ha demostrado que aztreonam atraviesa la placenta e ingresa a la circulación fetal. No se ha encontrado evidencia de toxicidad embrionaria o fetal ni de teratogenicidad en estudios con ratas y conejas preñadas. No se observaron cambios inducidos por el fármaco en los parámetros maternos, fetales ni neonatales, en ratas que recibieron aztreonam inyectable durante la última etapa de gestación y la lactancia. En estos estudios de toxicidad sobre el desarrollo y reproducción animal se utilizaron vías parenterales de administración que proporcionarían exposiciones sistémicas muy superiores a los niveles plasmáticos máximos promedio medidos en seres humanos después del tratamiento con CAYSTON.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados de aztreonam inyectable ni de CAYSTON en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en seres humanos, solo se debe administrar CAYSTON durante el embarazo si es estrictamente necesario.

8-3. Madres lactantes

Después de la administración de aztreonam inyectable, aztreonam se excreta en la leche humana en concentraciones inferiores al uno por ciento de aquellas determinadas en suero materno obtenido simultáneamente. Las concentraciones plasmáticas máximas de aztreonam después de la administración de CAYSTON (75 mg) son aproximadamente del 1% de las concentraciones máximas observadas después de la administración de aztreonam IV (500 mg). Por lo tanto, el uso de CAYSTON durante la lactancia probablemente no represente un riesgo para los bebés.

8-4. Uso pediátrico

Se incluyeron pacientes de 7 años o más en los ensayos clínicos con CAYSTON. Cincuenta y cinco pacientes menores de 18 años recibieron CAYSTON en ensayos controlados con placebo.

No se hicieron ajustes de dosis para pacientes pediátricos. Se informó sobre casos de pirexia con más frecuencia en pacientes pediátricos que en pacientes adultos. Se desconoce si CAYSTON es seguro y eficaz en niños menores de 7 años.

8-5. Uso geriátrico

Los ensayos clínicos de CAYSTON no incluyeron pacientes mayores de 65 años tratados con CAYSTON para determinar si responden de forma diferente a los pacientes más jóvenes.

8-6. Uso en pacientes con insuficiencia renal

El aztreonam se excreta por los riñones. En los ensayos clínicos controlados con placebo de CAYSTON no se incluyeron pacientes con función renal basal anormal (definida como una creatinina sérica de más del doble del límite superior del intervalo normal). Dada la exposición sistémica baja del aztreonam después de la administración de CAYSTON, probablemente no se registre una acumulación clínicamente relevante del aztreonam en pacientes con insuficiencia renal. Por lo tanto, CAYSTON podría administrarse a pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave sin ajustar la dosis.

10. SOBREDOSIS

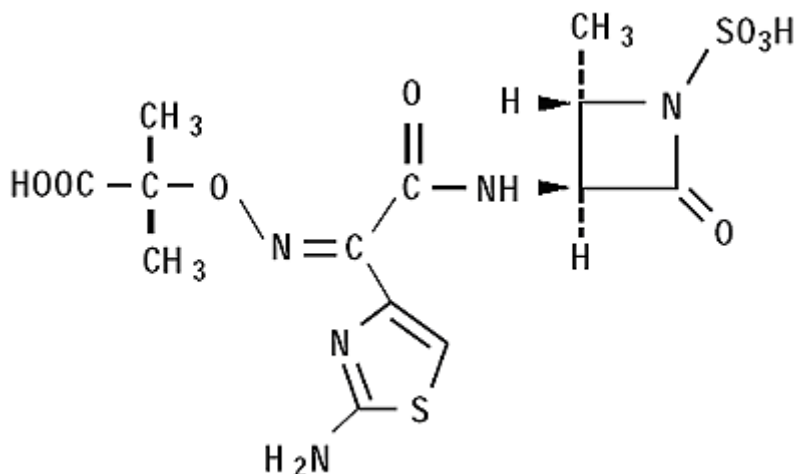
En los ensayos clínicos realizados hasta la fecha, no se han informado casos de sobredosis con CAYSTON. En los ensayos clínicos, las dosis de 225 mg de CAYSTON por inhalación se asociaron con mayores tasas de reacciones adversas respiratorias relacionadas con el fármaco, especialmente tos. Debido a que la concentración plasmática máxima de aztreonam después de la administración de CAYSTON (75 mg) es de aproximadamente 0.6 mcg/mL, comparada con una concentración sérica de 54 mcg/mL después de la administración de aztreonam inyectable (500 mg), no se anticipan problemas de seguridad sistémica relacionados con una sobredosis de CAYSTON.

11. DESCRIPCIÓN

Una dosis de CAYSTON consiste en un vial de vidrio ámbar de 2 mL que contiene aztreonam liofilizado (75 mg) y lisina (46,7 mg), y una ampolla de polietileno de baja densidad que contiene 1 mL de diluyente estéril (cloruro de sodio al 0,17%). La solución preparada debe administrarse por inhalación. La formulación no contiene conservantes ni arginina.

El principio activo de CAYSTON es aztreonam, un antibiótico monobactámico. Los monobactámicos son estructuralmente diferentes de los antibióticos betalactámicos (ej. penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos) debido a que tienen un núcleo monocíclico. Este núcleo contiene varias cadenas laterales; el ácido sulfónico en la posición 1 activa el núcleo, una cadena lateral de aminotiazolil oxima en la posición 3 confiere especificidad para bacterias aeróbicas Gram negativas, incluidas las *Pseudomonas spp.*, y un grupo metilo en la posición 4 mejora la estabilidad de las betalactamasas.

El aztreonam se designa químicamente como ácido (Z)-2-[[[(2-amino-4-tiazolil)[[(2S,3S)-2-metil-4-oxo-1-sulfo-3-azetidil]carbamoil]metileno]amino]oxi]-2-metilpropiónico. A continuación, se muestra la fórmula estructural:



CAYSTON es un polvo de color blanco a blancuzco. Es estéril, higroscópico y sensible a la luz. Una vez preparado con el diluyente provisto, el espectro de pH es de 4,5 a 6,0.

12. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1. Mecanismo de acción

El aztreonam es un fármaco antibacteriano [ver *Farmacología clínica* (12.4)].

12.3. Farmacocinética

Concentraciones en esputo

Las concentraciones de aztreonam en esputo mostraron una variabilidad considerable entre los pacientes que recibieron CAYSTON (75 mg) en ensayos clínicos. La mediana de concentración en esputo 10 minutos después de la primera dosis de CAYSTON (n = 195 pacientes con FQ) fue de 726 mcg/g. Las medianas de concentración en esputo de aztreonam en pacientes que recibieron CAYSTON 3 veces por día durante 28 días fueron de 984 mcg/g, 793 mcg/g y 715 mcg/g 10 minutos después de la administración de la dosis en los días 0, 14 y 28, respectivamente, lo que indica que no hay acumulación de aztreonam en el esputo.

Concentraciones plasmáticas

Las concentraciones plasmáticas de aztreonam mostraron una variabilidad considerable entre los pacientes que recibieron CAYSTON (75 mg) en los ensayos clínicos. La mediana de concentración plasmática una hora después de la primera dosis de CAYSTON (aproximadamente en la concentración plasmática máxima) fue de 0.59 mcg/mL. La mediana de concentraciones plasmáticas máximas, en pacientes que recibieron CAYSTON 3 veces por día durante 28 días fueron de 0,55 mcg/mL, 0,67 mcg/mL y 0,65 mcg/mL en los días 0, 14 y 28, respectivamente, lo que indica que no hubo acumulación sistémica de aztreonam. En cambio, la concentración sérica de aztreonam después de la administración de aztreonam inyectable (500 mg) es de aproximadamente 54 mcg/mL.

Absorción

La evaluación de las concentraciones de aztreonam en plasma y orina después de la administración de CAYSTON indica una absorción sistémica baja de aztreonam. Aproximadamente el 10% de la dosis total de CAYSTON se elimina en la orina como fármaco inalterado,

comparado con el 60% al 65% después de la administración intravenosa de aztreonam inyectable.

Distribución

La unión a proteínas de aztreonam en suero es aproximadamente del 56% y es independiente de la dosis.

Metabolismo

Después de la administración intramuscular de aztreonam inyectable 500 mg cada 8 horas durante 7 días, aproximadamente el 6% de la dosis se excretó como un producto de la hidrólisis del anillo betalactámico abierto, microbiológicamente inactivo, en una recolección de orina a las 8 horas el último día de la dosificación múltiple.

Excreción

La vida media de eliminación de aztreonam del plasma es de aproximadamente 2.1 horas después de la administración de CAYSTON a pacientes adultos con FQ, similar a lo que se informó para aztreonam inyectable. Aproximadamente el 10% de la dosis total de CAYSTON se excreta en la orina como fármaco inalterado. El aztreonam absorbido sistémicamente se elimina casi de la misma forma mediante secreción tubular activa y filtración glomerular. Después de la administración de una dosis intravenosa única de aztreonam inyectable radioetiquetado, aproximadamente el 12% de la dosis se recuperó en las heces.

12.4. Microbiología

Mecanismo de acción

El aztreonam exhibe actividad *in vitro* contra los patógenos aerobios Gram negativos, entre los que se incluye el *P. aeruginosa*. El aztreonam se une a las proteínas fijadoras de penicilina de las bacterias susceptibles, lo que produce la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana y la muerte de la célula. La actividad del aztreonam no disminuye en presencia de las secreciones pulmonares de la FQ.

Prueba de susceptibilidad

Una muestra de esputo única de un paciente con FQ puede contener numerosos morfotipos de *P. aeruginosa* y cada uno puede tener un nivel distinto de susceptibilidad *in vitro* al aztreonam. No existen criterios de interpretación para la prueba de susceptibilidad *in vitro* para las cepas aisladas de *P. aeruginosa* obtenidas del esputo de pacientes con FQ.¹

Desarrollo de resistencia

No se observaron cambios en la susceptibilidad de *P. aeruginosa* al aztreonam al cabo de un ciclo de 28 días de CAYSTON en ensayos controlados con placebo.

Resistencia cruzada

No se observó resistencia cruzada a otras clases de antibióticos, incluidos aminoglucósidos, quinolonas y betalactámicos, después de un ciclo de 28 días de CAYSTON en los ensayos de fase 3 controlados con placebo ni en un estudio abierto de continuación de hasta nueve ciclos de 28 días de CAYSTON 75 mg, 3 veces por día.

Otro

No se observaron tendencias en el aislamiento emergente del tratamiento de otros patógenos

respiratorios bacterianos (*Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* y *Staphylococcus aureus*) en los ensayos clínicos. Hubo un ligero aumento en el aislamiento de *Candida spp.* después de hasta nueve ciclos de 28 días de tratamiento con CAYSTON.

13. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1. Carcinogénesis, mutagénesis, problemas de fertilidad

En un estudio toxicológico de inhalación en ratas para evaluar el potencial carcinógeno del aztreonam, que duró 104 semanas, no se demostró un aumento relacionado con el fármaco en la incidencia de tumores. Las ratas estuvieron expuestas al aztreonam hasta 4 horas por día. Se midieron los niveles plasmáticos máximos de aztreonam, que promediaron aproximadamente 6.8 mcg/mL, en ratas en el nivel de dosis más alto. Esto es aproximadamente 12 veces superior al nivel plasmático máximo promedio medido en seres humanos después del tratamiento con CAYSTON.

Los estudios de toxicología genética realizados *in vitro* demostraron que el aztreonam no indujo aberraciones cromosómicas estructurales en células de ovario de hámster chino (CHO) ni indujo mutaciones en el locus TK en las células L5178Y TK+/- de linfoma en ratones. Del mismo modo, los estudios de toxicología genética realizados *in vivo* no revelaron evidencia de potencial mutagénico.

El aztreonam no afectó la fertilidad de ratas cuando recibieron dosis que implicarían exposiciones sistémicas muy superiores a los niveles plasmáticos máximos medidos en seres humanos después del tratamiento con CAYSTON.

14. ESTUDIOS CLÍNICOS

Se evaluó CAYSTON durante un período de 28 días de tratamiento en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el que se inscribieron pacientes con FQ y *P. aeruginosa*. Este ensayo se diseñó para evaluar la mejora en los síntomas respiratorios. Se inscribieron pacientes de 7 años o mayores con VEF₁ de 25% a 75%. Todos los pacientes recibieron CAYSTON o placebo en forma ambulatoria, administrado con el Sistema Nebulizador Altera. Se exigió que todos los pacientes recibieran una dosis del broncodilatador inhalado (beta-agonista) antes de recibir una dosis de CAYSTON o de placebo. Los pacientes recibieron atención convencional para la FQ, incluidos los fármacos contra las enfermedades obstructivas de las vías aéreas.

En el ensayo se inscribieron 164 pacientes con FQ y *P. aeruginosa*. La mediana de edad fue de 30 años y la mediana basal del porcentaje de VEF₁ previsto fue de 55%; 43% eran mujeres y 96% eran caucásicos. Se asignó aleatoriamente a estos pacientes en una proporción de 1:1 para recibir CAYSTON (75 mg) o placebo igualado en volumen, administrados por inhalación 3 veces por día durante 28 días. Los pacientes debían haber estado por lo menos 28 días sin tomar antibióticos antes del tratamiento con el fármaco del estudio. El criterio de valoración principal de la eficacia fue la mejora en los síntomas respiratorios en el último día de tratamiento con CAYSTON o con placebo. También se evaluaron los síntomas respiratorios dos semanas después de terminar el tratamiento con CAYSTON o con placebo. Los cambios en los síntomas respiratorios se evaluaron usando un cuestionario en el que los pacientes debían informar los síntomas, como tos, sibilancias y producción de esputo.

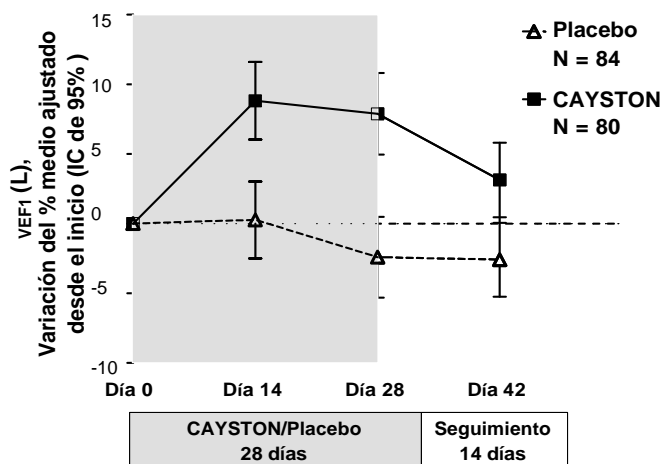
Se observó una mejora en los síntomas respiratorios en pacientes tratados con CAYSTON, en relación con los pacientes tratados con placebo, en el último día de tratamiento con el fármaco. Se observaron mejoras estadísticamente significativas en pacientes adultos y pediátricos, pero fueron sustancialmente menores en pacientes adultos.

Dos semanas después de completar el tratamiento, todavía había una diferencia en los síntomas respiratorios entre los grupos de tratamiento, aunque la diferencia fue menor.

La función pulmonar, medida por el VEF₁ (L), aumentó respecto de los valores iniciales en pacientes tratados con CAYSTON (ver Figura 1). La diferencia del tratamiento en el día 28 entre los pacientes tratados con CAYSTON y los pacientes tratados con placebo para el cambio porcentual del VEF₁ (L) fue estadísticamente significativa en el 10% (IC 95%: 6%, 14%). Las mejoras en el VEF₁ fueron comparables entre pacientes adultos y pediátricos.

Dos semanas después de terminado el tratamiento, la diferencia en el VEF₁ entre los grupos de CAYSTON y de placebo había disminuido al 6% (IC 95%: 2%, 9%).

Figura 1 Variación del porcentaje medio ajustado en VEF₁ desde el inicio hasta la finalización del estudio (días 0 a 42).



15. REFERENCIAS

1. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically—Eighth Edition; Approved Standard. CLSI Document M7-A8. CLSI, Wayne, PA 19087. Enero de 2009.

16. PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

Cada kit para un ciclo de 28 días de CAYSTON contiene 84 viales estériles de CAYSTON y 88 ampollas de diluyente estéril envasados en 2 cajas, cada una de las cuales contiene un suministro para 14 días. Las cuatro ampollas de diluyente adicionales se suministran en caso de derrame.

Configuración del envase	Concentración de la dosis	NDC
Kit para 28 días	75 mg	61958-0901-1

Los viales de CAYSTON y las ampollas de diluyente deben conservarse en el refrigerador a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F) hasta que se utilicen. Cuando retire CAYSTON y el diluyente del refrigerador, podrá conservarlos a temperatura ambiente (hasta 25 °C / 77 °F) durante 28 días. No separe los viales de CAYSTON de las ampollas de diluyente. Debe protegerlo de la luz.

No use CAYSTON si ha estado guardado a temperatura ambiente durante más de 28 días. No use CAYSTON después de la fecha de vencimiento impresa en el vial. No use el diluyente después de la fecha de vencimiento grabada en la ampolla.

CAYSTON debe utilizarse inmediatamente después de su preparación. No prepare más de una dosis por vez.

No use el diluyente ni la preparación de CAYSTON si están turbios o si hay partículas en la solución.

17. RECOMENDACIONES PARA EL PACIENTE

Consulte la Información para el paciente aprobada por la FDA.

Se debe advertir a los pacientes que CAYSTON solo debe usarse para inhalación y que solo debe administrarse con el Sistema Nebulizador Altera. Se debe indicar a los pacientes que solo preparen CAYSTON con el diluyente provisto y que no mezclen otros fármacos con CAYSTON en el Sistema Nebulizador Altera.

Se debe advertir a los pacientes que completen el ciclo total de 28 días de CAYSTON aunque se sientan mejor. Informe al paciente que si se saltea una dosis, debe recibir las 3 dosis diarias, siempre que las dosis se administren con un intervalo de al menos 4 horas.

Se debe indicar a los pacientes que usen un broncodilatador antes de la administración de CAYSTON. Se debe informar a los pacientes que reciben varios medicamentos inhalados que los medicamentos se usan en el siguiente orden de administración: broncodilatador, mucolíticos y, por último, CAYSTON.

Se debe indicar a los pacientes que informen al médico si tienen síntomas nuevos o agravamiento de los existentes. Se debe indicar a los pacientes que, si creen tener una reacción alérgica a CAYSTON, se comuniquen con el médico de inmediato.

Se debe aconsejar a los pacientes que empleen los fármacos antibacterianos, incluido CAYSTON, solo para tratar infecciones bacterianas. Estos fármacos no se usan para tratar infecciones virales (ej. el resfrío común). Cuando se indica CAYSTON para tratar una infección bacteriana, se debe informar a los pacientes que, si bien es común sentirse mejor al inicio del tratamiento, se debe usar el medicamento según las indicaciones. Si se saltan dosis o si no se completa el ciclo total de tratamiento, podría (1) disminuir la eficacia del tratamiento inmediato y (2) aumentar la posibilidad de que las bacterias desarrollen resistencia y que no sean tratables con CAYSTON o con otros antibacterianos en el futuro.

Fabricado por: Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA 94404

CAYSTON es una marca comercial de Gilead Sciences, Inc. Todas las demás marcas comerciales mencionadas en este documento pertenecen a sus respectivos propietarios.

© 2014 Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados.

50-814-GS-002

INFORMACIÓN PARA PACIENTES

CAYSTON® (kay-stun) (aztreonam para solución inhalatoria)

Lea esta Información para el paciente antes de comenzar a usar CAYSTON y cada vez que se repita la receta. Esta información no reemplaza la consulta con el médico respecto de su estado de salud o su tratamiento.

¿Qué es CAYSTON?

CAYSTON es un antibiótico recetado para inhalación. CAYSTON se utiliza para mejorar los síntomas respiratorios en personas con fibrosis quística (FQ) que tienen una infección bacteriana por *Pseudomonas aeruginosa* (P. aeruginosa) en los pulmones.

CAYSTON solo se utiliza para infecciones causadas por bacterias. No está indicado para infecciones virales, por ejemplo el resfrío común.

CAYSTON solo puede usarse con el Sistema Nebulizador Altera®.

Se desconoce si CAYSTON es seguro y eficaz en niños menores de 7 años.

¿Quiénes no deben usar CAYSTON?

No use CAYSTON si es alérgico al aztreonam (AZACTAM®).

¿Qué debo informar a mi médico antes de usar CAYSTON?

Antes de usar CAYSTON, infórmele a su médico lo siguiente:

- Si es alérgico a algún antibiótico.
- Si está embarazada o planifica quedar embarazada.
- Si está amamantando o planifica amamantar. Hable con su médico sobre cuál es la mejor forma de amamantar si usa CAYSTON.

•

Infórmele a su médico sobre todos los medicamentos que toma, lo que incluye medicamentos recetados y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

Conozca los medicamentos que toma. Haga una lista de los medicamentos para mostrársela a su médico y a su farmacéutico cuando se le recete un medicamento nuevo.

¿Cómo debo usar CAYSTON?

- Use CAYSTON exactamente como se lo indicó su médico.
- La dosis de CAYSTON para adultos y niños mayores de 7 años es un vial de CAYSTON, mezclado con una ampolla de solución salina (diluyente) 3 veces al día
- Se deben usar las dosis de CAYSTON con un intervalo entre dosis de al menos 4 horas (por ejemplo: a la mañana, después de la escuela y antes de acostarse).
- Se debe usar CAYSTON durante 28 días.

- CAYSTON se usa como tratamiento respiratorio (inhalación) con el Sistema Nebulizador Altera. No use ningún otro nebulizador para su tratamiento con CAYSTON.
- Debe usar un broncodilatador inhalado (un tipo de medicamento que se usa para relajar y abrir las vías aéreas) antes de recibir la dosis de CAYSTON. Si no tiene un broncodilatador inhalado, pídale a su médico que le recete uno.
- Si usa varios medicamentos o realiza varios tratamientos para la fibrosis quística, debe usar sus medicamentos o realizar los demás tratamientos en este orden:
 - 1) broncodilatador
 - 2) mucolíticos (medicamentos para ayudar a eliminar el moco de los pulmones)
 - 3) CAYSTON
- Debe usar CAYSTON como se lo indicaron, en ciclos de 28 días de tratamiento con CAYSTON, seguidos de por lo menos 28 días sin usar CAYSTON, según las indicaciones de su médico.
- No mezcle CAYSTON con ningún otro medicamento en su Sistema Nebulizador Altera.
- No mezcle CAYSTON con la solución salina hasta el momento justo en que esté listo para usarlo. No mezcle más de una dosis de CAYSTON por vez.
- Cada dosis demora aproximadamente entre 2 y 3 minutos
- Si se saltea una dosis de CAYSTON, todavía puede recibir las 3 dosis diarias siempre que las reciba con un intervalo de al menos 4 horas.
- Es importante que termine de recibir el ciclo completo de 28 días de CAYSTON aunque se sienta mejor. Si se saltea una dosis o no termina el ciclo completo de 28 días de CAYSTON, es posible que no se trate por completo la infección y que CAYSTON no actúe como tratamiento para infecciones en el futuro.
- Consulte las Instrucciones de uso para el paciente, que están al final de este folleto de Información para el paciente, para saber cómo usar CAYSTON correctamente.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de CAYSTON?

CAYSTON puede provocar efectos secundarios graves, entre ellos:

- **Reacciones alérgicas graves. Suspnda su tratamiento con CAYSTON y llame a su médico de inmediato si tiene algún síntoma de reacción alérgica, incluidos:**
 - Sarpullido o inflamación del rostro
 - Opresión en la garganta
- **Problemas para respirar inmediatamente después del tratamiento con CAYSTON (broncoespasmo).** Para reducir las probabilidades de que esto suceda, asegúrese de usar su medicamento broncodilatador inhalado antes de cada tratamiento con CAYSTON. Consulte la sección “¿Cómo debo usar CAYSTON?”.

Los efectos secundarios comunes de CAYSTON incluyen:

- Tos
- Congestión nasal
- Sibilancia
- Dolor de garganta
- Fiebre. La fiebre puede ser más frecuente en niños que en adultos.
- Molestia en el pecho
- Dolor en la zona del estómago (abdominal)
- Vómitos

Otros posibles efectos secundarios de CAYSTON son:

- Inflamación o dolor articular

Infórmele a su médico sobre la aparición de nuevos síntomas o el agravamiento de los existentes mientras usa CAYSTON. Infórmele a su médico sobre cualquier efecto secundario que le moleste o que no desaparezca.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de CAYSTON. Si desea obtener más información, consulte a su médico o farmacéutico.

Comuníquese con su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puede informar telefónicamente los efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo almacenar CAYSTON?

- Cada kit de CAYSTON contiene suficientes viales de CAYSTON y ampollas de solución salina para el tratamiento de 28 días. Hay 4 ampollas de solución salina extra en caso de que se derrame un poco de solución salina.
- Siempre mantenga su CAYSTON y solución salina juntos.
- Conserve CAYSTON y la solución salina en el refrigerador a una temperatura de entre 36 °F y 46 °F (entre 2 °C y 8 °C) hasta que los necesite.
- Cuando retire CAYSTON y la solución salina del refrigerador, podrá conservarlos a temperatura ambiente (menos de 77 °F) durante 28 días. No use CAYSTON si ha estado guardado a temperatura ambiente durante más de 28 días.
- Mantenga CAYSTON alejado de la luz.
- No use CAYSTON después de la fecha de vencimiento que figura en el vial. No use la solución salina después de la fecha de vencimiento que figura en la ampolla.

Mantenga CAYSTON y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre CAYSTON

Los medicamentos a veces se recetan para otros fines además de los que se mencionan en el folleto de Información para el paciente. No utilice CAYSTON para una enfermedad para la cual no fue recetado. No administre CAYSTON a otras personas, aun cuando tengan los mismos síntomas que usted. Podría causarles daño.

Este folleto de Información para el paciente resume la información más importante sobre CAYSTON. Para más información, consulte a su médico. Su médico o farmacéutico podrá proporcionarle información sobre CAYSTON escrita para los profesionales de la salud

Si desea obtener más información, llame al 1-877-7CAYSTON (1-877-722-9786).

¿Cuáles son los componentes de CAYSTON?

Principio activo: aztreonam

Excipiente: lisina, cloruro de sodio (diluyente)

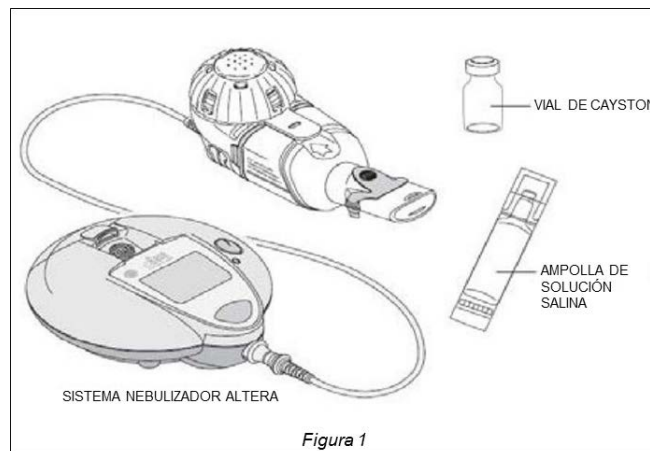
INSTRUCCIONES DE USO PARA EL PACIENTE

CAYSTON® (aztreonam para solución inhalatoria)

Asegúrese de leer, comprender y seguir las Instrucciones de uso para el paciente que se indican a continuación, en las cuales se explica la forma correcta de usar CAYSTON. Si tiene preguntas, consulte a su médico o farmacéutico.

Necesitará los siguientes suministros (Figura 1):

- 1 vial de CAYSTON de color ámbar cubierto por un sello metálico con una tapa azul o solo un sello metálico
- 1 ampolla de solución salina (diluyente)
- Sistema Nebulizador Altera

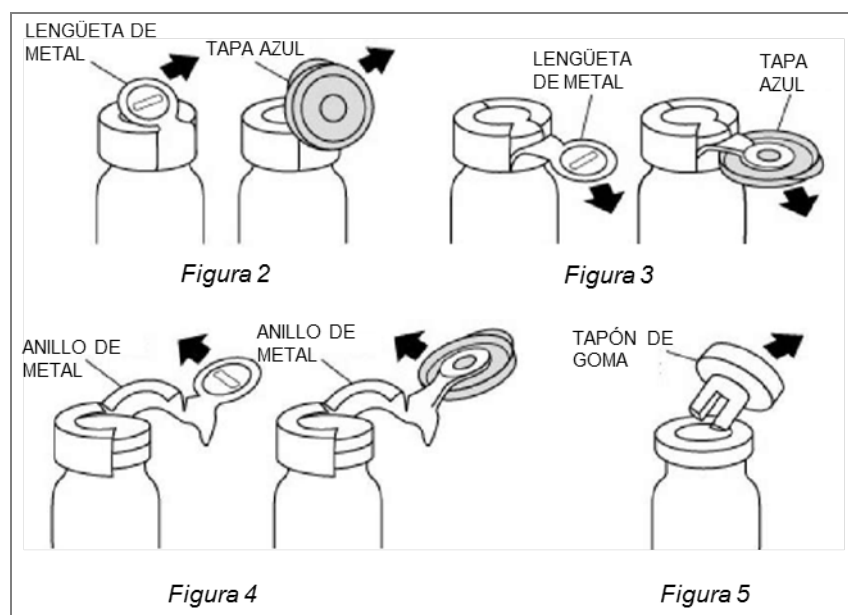


Verifique que su Sistema Nebulizador Altera funcione correctamente antes de comenzar su tratamiento con CAYSTON. Consulte las instrucciones de uso del fabricante que vienen con su Sistema Nebulizador Altera. Estas instrucciones incluirán información completa sobre cómo armar (ensamblar), preparar, usar y cuidar su Sistema Nebulizador Altera.

Paso 1 Cómo preparar CAYSTON para la inhalación

1. Mezcle (reconstituya) CAYSTON con la solución salina solo cuando esté listo para usar una dosis. Tome un vial ámbar de CAYSTON y una ampolla de solución salina del envase. Separe las ampollas de solución salina tirando suavemente de ellas.
2. Observe la ampolla de solución salina. No la use si tiene un aspecto turbio. Deseche esta ampolla y busque otra ampolla de solución salina.
3. Golpee suavemente el vial para que el polvo se asiente en el fondo del vial. Esto ayuda a preparar la dosis apropiada de medicamento. Abra el vial ámbar con el fármaco levantando la lengüeta de metal o la tapa azul en la parte superior (Figura 2) y tirándola hacia abajo (Figura 3) para retirar cuidadosamente todo el anillo de metal del vial (Figura 4). Deseche el anillo en

forma segura en la basura doméstica. Retire cuidadosamente el tapón de goma (Figura 5).



4. Abra la ampolla de solución salina retorciendo la punta hasta extraerla. Vacíe completamente el contenido en el vial (Figura 6). Luego, cierre el vial con el tapón de goma y agite suavemente el vial hasta que el polvo se haya disuelto por completo y el líquido esté transparente.

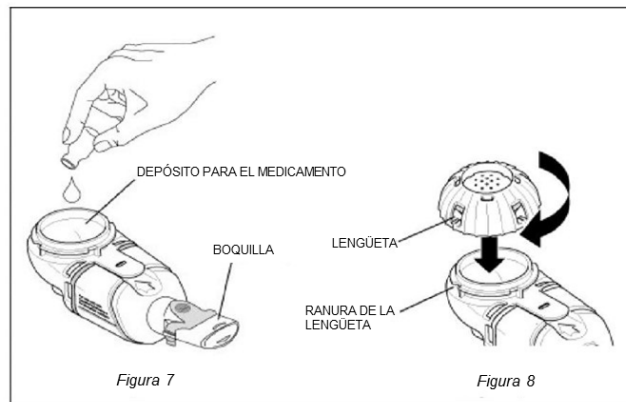


5. Después de mezclar CAYSTON con la solución salina, verifique que el medicamento diluido sea transparente. No use el medicamento si está turbio o si contiene partículas. Deseche esta dosis de medicamento y comience nuevamente con un vial nuevo de CAYSTON y una ampolla nueva de solución salina.
6. Use CAYSTON de inmediato después de mezclarlo con la solución salina.

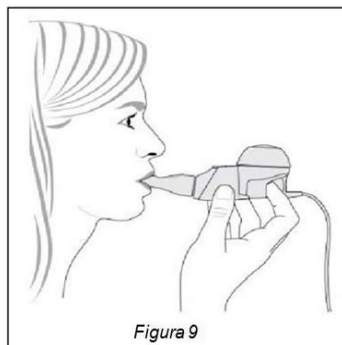
Paso 2 Cómo usar CAYSTON para su tratamiento

Consulte las Instrucciones de uso del fabricante que vienen con el Sistema Nebulizador Altera para conocer las instrucciones completas sobre cómo administrar un tratamiento y cómo limpiar y desinfectar el Nebulizador Manual Altera.

7. Asegúrese de que el nebulizador manual esté sobre una superficie plana y estable.
8. Retire el tapón de goma del vial y luego vierta toda la mezcla de CAYSTON y de solución salina en el Depósito para el medicamento que se encuentra en el nebulizador manual (Figura 7). Asegúrese de vaciar completamente el vial, golpee suavemente el vial contra el lado del Depósito para el medicamento si es necesario. Cierre el Depósito para el medicamento (Figura 8).



9. Inicie su tratamiento sentado en una posición relajada con la espalda erguida. Sostenga el nebulizador manual en posición horizontal y colóquese la Boquilla en la boca. Cierre los labios alrededor de la Boquilla (Figura 9).



10. Inspire y espire normalmente (inhale y exhale) a través de la Boquilla. **Evite respirar por la nariz.** Continúe inhalando y exhalando cómodamente hasta terminar el tratamiento.
11. El vial vacío, el tapón y la ampolla de solución salina deben desecharse en la basura doméstica después de terminar la administración de la dosis.

Fabricado por: Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA 94404

CAYSTON es una marca comercial de Gilead Sciences, Inc. Todas las demás marcas comerciales mencionadas en este documento pertenecen a sus respectivos propietarios.

© 2014 Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados.

50-814-GS-002