

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Cayston 75 mg pulver og væske til inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder aztreonamlysin tilsvarende 75 mg aztreonam. Etter rekonstituering vil inhalasjonsvæsken til nebulisator inneholde 75 mg aztreonam.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning.

Hvitt til offwhite pulver.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Cayston er indisert til suppressiv behandling av kroniske lungeinfeksjoner forårsaket av *Pseudomonas aeruginosa* hos pasienter i alderen 6 år og oppover med cystisk fibrose (CF).

Det bør tas hensyn til offisiell veiledning om korrekt bruk av antibakterielle midler.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Pasienter bør bruke en bronkodilator før hver dose med Cayston. Korttidsvirkende bronkodilatorer kan tas 15 minutter - 4 timer før og langtidsvirkende bronkodilatorer kan tas 30 minutter - 12 timer før hver dose med Cayton.

For pasienter som bruker flere inhalasjonsbehandlinger er den anbefalte administrasjonsrekkefølgen slik:

1. bronkodilator
2. mukolytika
3. og til sist Cayston

*Voksne og barn i alderen 6 år og oppover*

Anbefalt dose for voksne er 75 mg tre ganger per 24 timer i 28 dager.

Dosene bør tas med minst 4 timers mellomrom.

Cayston kan tas i gjentatte sykluser på 28 dager med behandling etterfulgt av 28 dager uten Caystonbehandling.

Doseringen til barn i alderen 6 år og oppover er den samme som for voksne.

## *Eldre*

Kliniske studier av Cayston inkluderte ikke pasienter på 65 år eller eldre behandlet med Cayston, for å konstatere om disse reagerer annerledes enn yngre pasienter. Dersom Cayston skal foreskrives til eldre er doseringen den samme som hos voksne.

## *Nedsatt nyrefunksjon*

Det er kjent at aztreonam skiller ut renalt og derfor skal administrasjon av Cayston til pasienter med nedsatt nyrefunksjon (serumkreatinin > 2 ganger øvre grense for normalverdier) utføres med forsiktighet. Ingen dosejustering er nødvendig i tilfeller av nedsatt nyrefunksjon ettersom den systemiske konsentrasjonen av aztreonam etter inhalasjon av Cayston er svært lav (omtrent 1 % av konsentrasjonen etter en 500 mg dose med aztreonam til injeksjon).

## *Nedsatt leverfunksjon*

Det finnes ingen data om bruken av Cayston hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (ALAT eller ASAT høyere enn 5 ganger øvre grense for normalverdier). Ingen dosejustering er nødvendig i tilfeller av nedsatt leverfunksjon.

## *Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av Cayston hos barn under 6 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1, men det kan ikke gis noen doseringsanbefalinger.

## Administrasjonsmåte

For bruk til inhalasjon.

Cayston skal kun brukes med Altera forstøvermunnstykket og Altera aerosolgenereringsdel koblet til en eBase Controller eller en eFlow rapid kontrollenhet. For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Allergiske reaksjoner

Dersom en allergisk reaksjon overfor aztreonam inntreffer, avbryt administrasjonen av legemidlet og innled passende behandling. Utslett kan være en indikator på en allergisk reaksjon overfor aztreonam.

Kryssreaksjoner kan forekomme hos pasienter med en sykehistorie som innbefatter allergi mot betalaktamantibiotika, som f.eks. penicilliner, cefalosporiner og/eller karbapenemer. Dyre- og humandata påviser en lav risiko for kryssreaksjoner mellom aztreonam og betalaktamantibiotika. Aztreonam, et monobaktam, er kun svakt immunogent. Det anbefales at forsiktighet utvises ved administrasjon av Cayston til pasienter som har en sykehistorie med betalaktamallergi.

Følgende sjeldne og alvorlige bivirkninger er rapportert etter parenteral bruk av andre produkter som inneholder aztreonam: toksisk epidermal nekrolyse, anafylaksi, purpura, erythema multiforme, eksfoliativ dermatitt, urtikaria, petekkier, pruritus, diaforese.

## Bronkospasmer

Bronkospasmer (en akutt reduksjon på  $\geq 15\%$  i FEV<sub>1</sub>) er en komplikasjon assosiert med forstøverbehandling. Bronkospasmer er rapportert etter administrering av Cayston (se pkt. 4.8). Pasienter skal bruke en bronkodilator før hver dose med Cayston. Dersom et tilfelle av bronkospasmer mistenkes å være en del av en allergisk reaksjon, bør passende tiltak utføres (se avsnittet om ”allergiske reaksjoner” ovenfor).

## Hemoptyse

Inhalasjon av forstøvede oppløsninger kan indusere en hosterefleks. Bruk av Cayston hos pediatriske CF-pasienter har vært forbundet med hemoptyse under behandlingssyklusene og kan ha forverret de underliggende forhold. Administrasjon av Cayston til CF-pasienter med aktiv hemoptyse bør bare foretas hvis nytten av behandlingen anses å oppveie risiko for å indusere ytterligere blødning.

## Andre forholdsregler

Effekt har ikke blitt fastslått for pasienter med antatt FEV<sub>1</sub> > 75 %. Pasienter med *Burkholderia cepacia* isolert fra spytt i løpet av de 2 seneste år ble ekskludert fra de kliniske studiene.

Aztreonam til injeksjon må ikke brukes i Altera eller andre forstøvere. Aztreonam til injeksjon er ikke utformet for inhalasjon og inneholder arginin, et stoff kjent for å forårsake lungebetennelse.

## Resistens overfor aztreonam, andre antibiotika og behandlingsrelaterte mikroorganismer

Utviklingen av antibiotikaresistent *P. aeruginosa* og superinfeksjon med andre patogener representerer en potensiell risiko assosiert med antibiotikabehandling. Utvikling av resistens under inhalasjonsbehandling med aztreonam kan begrense behandlingsoalternativene ved akutt forverring. En reduksjon i følsomhet hos *P. aeruginosa* overfor aztreonam og andre betalaktamantibiotika ble observert i kliniske studier av Cayston. I en 24-ukers aktivt kontrollert klinisk studie av Caystonbehandling, ble det observert økning i MIC<sub>90</sub> i alle kolonier av *P. aeruginosa* samt i prosenandelen av pasienter med *P. aeruginosa* resistent (MIC større enn parenteral grenseverdi) overfor aztreonam, overfor minst 1 betalaktamantibiotika og overfor alle 6 betalaktamantibiotika som ble testet (se pkt. 5.1). Likevel var redusert følsomhet hos *P. aeruginosa* ikke en prediktor på klinisk effekt av Cayston i studien. Blant pasienter med multiresistent *P. aeruginosa*, ble det sett forbedringer i respiratoriske symptomer og lungefunksjon etter behandling med Cayston. Fremkomsten av parenteral *P. aeruginosa*-resistens overfor aztreonam eller andre betalaktamantibiotika kan ha potensielle konsekvenser for behandling av akutte lungeforverringer med systemiske antibiotika.

En økt forekomst av meticillinresistent *Staphylococcus aureus* (MRSA), meticillinfølsom *S. aureus* (MSSA), *Aspergillus*- og *Candida*-arter ble observert over tid hos pasienter behandlet med flere Cayston-behandlingskurer. En forbindelse mellom vedvarende MRSA-kolonisering og et forverret klinisk utfall har vært rapportert i litteraturen. I kliniske studier av Cayston førte ikke MRSA-kolonisering til forverring av lungefunksjonen.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført. Det ble imidlertid ikke funnet holdepunkter for legemiddelinteraksjoner med aztreonam i kliniske studier hvor Cayston ble tatt samtidig med bronkodilatorer, dornase alfa, pankreasenzymmer, azitromycin, tobramycin, orale steroider (mindre enn 10 mg daglig/20 mg annenhver dag) og inhalasjonssteroider.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

Det er ingen data på bruk av aztreonam hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Systemisk konsentrasjon av aztreonam etter inhalasjon av Cayston er lav sammenlignet med konsentrasjonen etter en standard dose av aztreonam til injeksjon (omtrent 1 % av konsentrasjonen etter en dose på 500 mg aztreonam til injeksjon).

Cayston skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med aztreonam nødvendig.

### Amming

Etter administrasjon av aztreonam til injeksjon skilles aztreonam ut i morsmelk hos mennesker i svært lave konsentrasjoner. Systemisk konsentrasjon av aztreonam etter inhalasjon av Cayston er omtrent 1 % av konsentrasjonen etter en standard dose med aztreonam til injeksjon. Derfor, og på grunn av lav oral absorpsjon, vil eksponeringen for aztreonam hos barn som ammes grunnet morens bruk av Cayston sannsynligvis være svært lav.

Cayston kan benyttes ved amming.

### Fertilitet

Prekliniske data for aztreonam til injeksjon vedrørende fertilitet indikerer ingen bivirkninger.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Cayston har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Vurderingen av bivirkninger er basert på erfaring fra fire kliniske fase 3-studier med CF-pasienter med kronisk *P. aeruginosa*-infeksjon og spontanrapportering etter markedsføring. I de to placebokontrollerte kliniske fase 3-studiene hvor pasientene fikk Cayston i 28 dager, var de hyppigste bivirkningene overfor Cayston hoste (58 %), tett nese (18 %), hvesing (15 %), faryngolaryngeal smerte (13,0 %), feber (12 %) og dyspné (10 %).

En akutt reduksjon på  $\geq 15\%$  i FEV<sub>1</sub> er en komplikasjon assosiert med forstøverbehandling, inkludert Cayston (se pkt. 4.4).

### Tabulert oppsummering av bivirkninger

Bivirkninger hvor det ut fra den kliniske studien og erfaringene etter markedsføring kan antas i det minste en mulig sammenheng med behandlingen, er presentert etter organklassesystem og absolutt frekvens.

Frekvensene er definert som: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) og mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ).

<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:</i>	
Svært vanlige:	hoste, tett nese, hvesing, faryngolaryngeal smerte, dyspné
Vanlige:	bronkospasmer <sup>1</sup> , ubehag i brystet, rhinoré, hemoptyse <sup>1</sup>
<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>	
Vanlige:	utslett <sup>1</sup>
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>	
Vanlige:	artralgi
Mindre vanlige:	hovne ledd
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	
Svært vanlige:	feber
<i>Undersøkelser:</i>	
Vanlige:	redusert lungefunksjonstest <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Se avsnittet Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Bronkospasmer*

Forstøverbehandling, inkludert Cayston, kan være forbundet med bronkospasmer (en akutt reduksjon på  $\geq 15\%$  i FEV<sub>1</sub>). Se pkt. 4.4.

#### *Hemoptyse*

Inhalasjon av forstøvede oppløsninger kan indusere en hosterefleks som kan forverre de underliggende forhold (se pkt 4.4).

#### *Allergiske reaksjoner*

Utslett har vært rapportert ved bruk av Cayston og kan være en indikator på en allergisk reaksjon overfor aztreonam (se pkt. 4.4).

#### *Redusert lungefunksjonstest*

Redusert lungefunksjonstest har vært rapportert ved bruk av Cayston, men var ikke forbundet med en vedvarende reduksjon i FEV<sub>1</sub> (se pkt. 5.1).

Følgende sjeldne og alvorlige bivirkninger er rapportert etter parenteral bruk av andre produkter som inneholder aztreonam: toksisk epidermal nekrolyse, anafylaksi, purpura, erythema multiforme, eksfoliativ dermatitt, urtikaria, petekkier, pruritus, diaforese.

### Pediatrisk populasjon

Totalt 137 pediatriske pasienter i alderen 6 til 17 år med kronisk *P. aeruginosa*-infeksjon og antatt FEV<sub>1</sub>  $\leq 75\%$  har fått Cayston i kliniske fase 2- og fase 3-studier (6-12 år, n=35; 13-17 år, n=102).

Feber ble observert med høyere forekomst hos pediatriske pasienter i alderen 6 til 17 år sammenlignet med voksne.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## 4.9 Overdosering

Bivirkninger spesifikt assosiert med overdosering av Cayston har ikke blitt identifisert. Ettersom plasmakonsentrasjonen av aztreonam etter administrasjon av Cayston (75 mg) er omtrent 0,6 mikrog/ml sammenlignet med serumnivåer på 54 mikrog/ml etter administrasjon av aztreonam til injeksjon (500 mg), forventes det ingen sikkerhetsproblemer assosiert med overdosering av aztreonam.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, andre betalaktamantibakterielle midler, ATC-kode: J01DF01

#### Virkningsmekanisme

Aztreonam viser aktivitet *in vitro* overfor gramnegative aerobe patogener, inkludert *P. aeruginosa*. Aztreonam binder seg til penicillinbindende proteiner hos følsomme bakterier, noe som fører til hemming av bakteriell celleveggsyntese, etterfulgt av filamentering og celledøelse.

#### Resistensmekanisme

Tapt følsomhet overfor aztreonam hos CF-pasienter med *P. aeruginosa* oppstår enten gjennom seleksjon av stammer med mutasjoner plassert på kromosomet, eller i sjeldne tilfeller gjennom ervervelse av plasmid-/integronmedierte gener.

Kjente resistensmekanismer overfor aztreonam medierte av mutasjon av kromosomale gener inkluderer: overekspresjon av klasse C betalaktamase AmpC og oppregulering av utstrømningspumpen MexAB-OprM. Den kjente resistensmekanismen til aztreonam medierte av ervervelse av gener involverer ervervelse av ESBLer (betalaktamaseenzymer med utvidet spekter) som hydrolyserer den fire-elements nitrogenholdige aztreonamringen.

ESBLer fra klasse A, B og D betalaktamaser kan ha aktivitet mot aztreonam. Klasse A betalaktamaser er rapportert å hydrolysere aztreonam inkluderer VEB-typen (hovedsakelig sørøst-Asia), PER-typen (Tyrkia), og GES- og IBC-typene (Frankrike, Hellas og S. Afrika). Det er sjeldne rapporter om organismer med metallobetalaktamaser (MBLer), klasse B, som er resistente overfor aztreonam, VIM-5 (*K. pneumoniae* og *P. aeruginosa* - Tyrkia), VIM-6 (*P. putida* - Singapor) og VIM-7 (*P. aeruginosa* - USA), det er imidlertid mulig at disse organismene uttrykte flere resistensmekanismer og at det derfor ikke var en MBL som var ansvarlig for den observerte resistensen overfor aztreonam. Det er sjeldne rapporter om klasse D betalaktamaser fra kliniske kolonier av *P. aeruginosa*, OXA-11 (Tyrkia) og Oxa-45 (USA) som hydrolyserer aztreonam.

#### Mikrobiologi

En enkelt spyttprøve fra en CF-pasient kan inneholde flere kolonier av *P. aeruginosa*, og hver koloni kan ha ulikt nivå av *in vitro*-følsomhet overfor aztreonam. Testmetodene for *in vitro* antimikrobiell følsomhet som anvendes for parenteral aztreonambehandling kan brukes til å overvåke følsomheten av *P. aeruginosa* isolert fra CF-pasienter.

I de placebokontrollerte fase 3-studiene av Cayston overskred generelt sett lokale aztreonamkonsentrasjoner MIC-verdiene for *P. aeruginosa*, uansett følsomhetsnivået til *P. aeruginosa*.

Behandling med opptil ni 28-dagers kurer med 75 mg 3 ganger daglig Caystonbehandling resulterte i klinisk viktige forbedringer i respiratoriske symptomer, lungefunksjon og CFU (*Colony forming units*)-tetthet av *P. aeruginosa* i spytt. Ingen økning i *P. aeruginosa* MIC<sub>50</sub> ( $\pm 2$  fortynningsendringer)

ble observert, mens MIC<sub>90</sub> økte intermitterende til 4 ganger den initielle MIC. I en 24-ukers aktivt kontrollert studie av Caystonbehandling ble det ikke funnet økning i *P. aeruginosa* MIC<sub>50</sub> ( $\pm 2$  fortynningsendringer), mens MIC<sub>90</sub> økte til 4 ganger den initielle MIC. Ved slutten av studien økte prosentandelen av pasienter med aztreonam MIC for *P. aeruginosa* over parenteral grenseverdi (> 8 mikrog/ml) fra 34 % ved baseline til 49 %, prosentandelen av pasienter med *P. aeruginosa* resistent overfor minst 1 betalaktamantibiotika økte fra 56 % ved baseline til 67 %, og prosentandelen med *P. aeruginosa* resistent overfor alle 6 betalaktamantibiotika som ble testet økte fra 13 % ved baseline til 18 %. Det er en risiko for at *P. aeruginosa*-kolonier kan utvikle resistens overfor aztreonam eller andre betalaktamantibiotika hos pasienter som behandles med Cayston. Fremkomsten av parenteral *P. aeruginosa*-resistens overfor aztreonam og andre betalaktamantibiotika kan ha potensielle konsekvenser for behandling av akutt lungeforverring med systemiske antibiotika. Lignende forbedring i lungefunksjon er imidlertid sett etter behandling med Cayston blant pasienter med aztreonamfølsomme eller -resistente *P. aeruginosa*-kolonier.

I studier av opp til ni 28-dagers kurer med Caystonbehandling ble ingen økning av klinisk betydning observert i behandlingsrelatert kolonisering med andre gramnegative bakterielle respiratoriske patogener (*Burkholderia*-arter, *Stenotrophomonas maltophilia* samt *Alcaligene*-arter). I løpet av den seks måneder lange randomiserte fasen av studien GS-US-205-0110 ble behandlingsrelatert MSSA- og MRSA-kolonisering oftere observert hos aztreonam-behandlede pasienter enn hos pasienter behandlet med tobramycin som inhalasjonsvæske for forstøver (*Tobramycin Nebuliser Solution - TNS*). Flertallet av de behandlingsrelaterte koloniseringene var intermitterende. Behandlingsrelatert vedvarende MSSA-kolonisering (definert som fraværende ved screening/baseline og deretter til stede ved 3 eller flere påfølgende besøk) forekom hos 6 % av de aztreonam-behandlede pasientene sammenlignet med 3 % av de TNS-behandlede pasientene. Behandlingsrelatert, intermitterende MRSA-kolonisering forekom hos 7 % av de aztreonam-behandlede pasientene sammenlignet med 1 % av de TNS-behandlede pasientene og behandlingsrelatert, vedvarende MRSA-kolonisering forekom hos 3 % av aztreonam-behandlede pasienter sammenlignet med ingen av de TNS-behandlede pasientene. En forbindelse mellom vedvarende MRSA-kolonisering og mer alvorlig sykdom og økt mortalitet har vært rapportert i litteraturen. I kliniske studier med Cayston førte ikke MRSA-kolonisering til forverret lungefunksjon.

### Klinisk effekt og sikkerhet

Cayston ble sammenlignet med TNS over tre 28-dagers kurer med behandling i en randomisert, aktivt kontrollert multisenterstudie (GS-US-205-0110). Pasienter som deltok i denne studien i Europa og fullførte minst 1 kur med Cayston eller TNS i løpet av den randomiserte fasen kunne deretter få opp til tre 28-dagers kurer med Cayston i en åpen forlengelsesfase. Inklusjonskriteriene omfattet CF, antatt FEV<sub>1</sub>  $\leq 75$  %, stabil lungesykdom, nylig positiv spyttkultur for *P. aeruginosa* og tidligere behandling med aerosolantibiotika uten påvist legemiddelintoleranse.

Cayston ble evaluert over en 28-dagers behandling (én behandlingskur) i to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte, multisenterstudier (CP-AI-005 og CP-AI-007). Pasienter som deltok i disse studiene kunne deretter få flere behandlingskurer med Cayston i en åpen oppfølgingsstudie (CP-AI-006). Kriterier for å bli inkludert omfattet CF-baseline med antatt FEV<sub>1</sub> mellom 25 % og 75 % og kronisk *P. aeruginosa* lungeinfeksjon.

Tilsammen 539 pasienter (78 % voksne) ble behandlet i disse studiene. Studiene ble utført med Altera forstøversystem til administrasjon av Cayston.

### GS-US-205-0110

I GS-US-205-0110 ble 268 pasienter med CF og kronisk *P. aeruginosa* lungeinfeksjon randomisert og fikk Cayston (n=136) eller TNS (n=132). Femtini pediatriske pasienter i alderen 6 til 17 år ble inkludert i studien. Pasientene ble randomisert i et 1:1 forhold til enten aztreonam (75 mg) administrert ved inhalasjon 3 ganger daglig eller TNS (300 mg) administrert 2 ganger daglig. Behandlingene ble gitt i tre sykluser på 28 dager med behandling etterfulgt av 28 dager uten behandling. De sammensatte primære endepunktene var ingen underlegenhet for Cayston i forhold til TNS for relativ endring fra



baseline til dag 28 i antatt FEV<sub>1</sub> % og overlegenhet for Cayston i forhold til TNS for faktisk endring fra baseline i antatt FEV<sub>1</sub> % over 3 behandlingskurer (gjennomsnittet av faktisk endring i antatt FEV<sub>1</sub> % observert ved avslutningen av hver behandlingskur).

Justert gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline til dag 28 i antatt FEV<sub>1</sub> % var på henholdsvis 8,35 og 0,55 i Cayston- og TNS-gruppene (behandlingsforskjell: 7,80, p=0,0001, 95 % KI: 3,86, 11,73). Justert gjennomsnittlig faktisk endring fra baseline i antatt FEV<sub>1</sub> % over 3 behandlingskurer var på henholdsvis 2,05 og -0,66 i Cayston- og TNS-gruppen (behandlingsforskjell: 2,70, p=0,0023, 95 % KI: 0,98, 4,43). Pasienter som var behandlet med aztreonam kunne vente i lenger tid før de måtte ha i.v. antipseudomonale antibiotika mot respirasjonsrelaterte hendelser sammenlignet med TNS-behandlede pasienter (p=0,0025). Kaplan-Meyer-estimer for denne hendelsesforekomsten i uke 24 var 36 % for aztreonambehandlede pasienter og 54 % for TNS-behandlede pasienter. I tillegg hadde aztreonambehandlede pasienter færre sykehusinnleggelses på grunn av respirasjonsrelaterte hendelser (40 *versus* 58, p=0,044) og færre respirasjonsrelaterte hendelser med behov for i.v. eller inhalasjons antipseudomonale antibiotika (84 *versus* 121, p=0,004) enn TNS-behandlede pasienter. Aztreonambehandlede pasienter viste også større gjennomsnittlig forbedring av score for CFQ-R respiratoriske symptomer sammenlignet med TNS-pasienter over 3 behandlingskurer (6,30 *versus* 2,17, p=0,019).

I den begrensede undergruppen med pasienter som fikk inhalert tobramycin i mindre enn 84 dager i de foregående 12 månedene (n=40), var bedring i lungefunksjon ved dag 28 og over tre 28-dagers behandlingskurer numerisk lavere blant aztreonambehandlede pasienter enn TNS-behandlede pasienter.

#### CP-AI-007

CP-AI-007 inkluderte 164 voksne (i hovedsak) og pediatrike pasienter som ble randomisert i et 1:1 forhold med en sammenligning av Cayston 75 mg (80 pasienter) og placebo (84 pasienter) som ble administrert 3 ganger daglig i 28 dager (én behandlingskur). Pasientene må ikke ha brukt antipseudomonale antibiotika i minst 28 dager før behandlingen med Cayston.

Lungefunksjonen og respiratoriske symptomer bedret seg signifikant fra baseline til dag 28 hos pasienter som ble behandlet med én behandlingskur med Cayston.

#### CP-AI-005

CP-AI-005 inkluderte 246 voksne (i hovedsak) og pediatrike pasienter. Alle pasientene ble behandlet med tobramycin som inhalasjonsvæske for forstøver (*Tobramycin Nebuliser Solution - TNS*) 300 mg, 2 ganger daglig i fire uker umiddelbart før de fikk Cayston eller placebo enten 2 eller 3 ganger daglig i 28 dager. Pasientene fortsatte å få sine baseline legemidler, herunder makrolidantibiotika. Pasientene ble randomisert i et 2:2:1:1 forhold for å bli behandlet med aztreonam 75 mg 2 eller 3 ganger daglig, eller med volumtilpasset placebo 2 eller 3 ganger daglig i 28 dager, umiddelbart etter den innledende åpen 28-dagers behandlingskuren med TNS.

Behandlingen med aztreonam ga signifikante forbedringer av lungefunksjonen og respiratoriske symptomer ved dag 28 hos de 66 pasientene som ble behandlet med Cayston 75 mg 3 ganger daglig i én behandlingskur.

#### CP-AI-006

CP-AI-006 var en åpen oppfølgingsstudie til CP-AI-005 og CP-AI-007 som evaluerte sikkerheten ved gjentatt eksponering overfor aztreonam og effekten ved sykdomsrelaterte endepunkter over flere 28-dagers behandlingskurer. Pasientene fikk Cayston med samme frekvens (2 eller 3 ganger daglig) som da de tok Cayston eller placebo i de randomiserte studiene. Pasientene fortsatte med sin baseline medisiner, og hos flertallet av pasientene det ble brukt antibiotika i tillegg når dette var indisert for å behandle forverring. Hver 28-dagers behandlingskur med Cayston ble etterfulgt av en 28-dagers periode uten legemiddel. Over ni 28-dagers behandlingskurer viste målinger av lungefunksjonen (FEV<sub>1</sub>), verdiene for CFQ-R respiratoriske symptomer og *P. aeruginosa* sputtetthet en trend mot

forbedring mens pasientene fikk behandling, sammenlignet med periodene da de ikke fikk behandling. Men på grunn av studiens ukontrollerte karakter og samtidig bruk av andre legemidler, kan det ikke trekkes konklusjoner når det gjelder om nytten som observeres ved én 28-dagers behandlingskur, opprettholdes ved gjentatte behandlingskurer.

### Pediatrik populasjon

Totalt 137 pediatriske pasienter i alderen 6 til 17 år med kronisk *P. aeruginosa*-infeksjon og antatt  $FEV_1 \leq 75\%$  har fått Cayston i kliniske fase 2- og fase 3-studier. Pediatriske pasienter viste klinisk bedring med aztreonam fastslått ved en økning i  $FEV_1$ , bedring i score for CFQ-R respiratoriske symptomer og reduksjon i *P. aeruginosa* spyttetthet. Cayston er indisert til bruk hos pediatriske pasienter i alderen 6 år og eldre med gjentatte sykluser på 28 dager med behandling etterfulgt av 28 dager uten Caystonbehandling ut fra denne kliniske erfaringen.

I en åpen fase 2-studie (GS-US-205-0162), mottok 105 pediatriske pasienter i alderen 3 måneder til < 18 år (24 pasienter i alderen 3 måneder til < 2 år; 25 pasienter i alderen 2 til < 6 år; 56 pasienter i alderen 6 til < 18 år) med CF og dokumentert forekomst /ny forekomst av *P. aeruginosa*-infeksjon/kolonisering, Cayston 3 ganger daglig i en enkeltkur på 28 dager.

Av de 101 pasientene, alle med positive kulturer for *P. aeruginosa* siste 30 dager før inklusjon i studien, og hvor 56 (55,4%) var uten *P. aeruginosa* ved baseline, som fullførte en 28-dagers behandlingskur var 89,1 % (n=90) uten *P. aeruginosa* ved behandlingsslutt (dag 28) og 75,2 % (n=76) var uten *P. aeruginosa* 1 måned etter behandlingsslutt (dag 56). Totalt 79 pasienter som fullførte en 28-dagers behandlingskur, som ikke fikk et ytterligere antipseudomonalt antibiotikum i løpet av behandlingsperioden, var evaluerbare 6 måneder etter behandlingsslutt; av disse forble 58,2 % (n=46) uten *P. aeruginosa* gjennom hele denne perioden.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Cayston i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen hos cystisk fibrose-pasienter med *Pseudomonas aeruginosa* lungeinfeksjon/kolonisering (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

#### *Spyttkonsentrasjoner*

Aztreonamkonsentrasjoner i individuelle pasienters spytt viste stor variasjon. De gjennomsnittlige spyttkonsentrasjonene hos 195 pasienter med CF var henholdsvis 726 mikrog/g, 711 mikrog/g, og 715 mikrog/g, i de kombinerte fase 3 placebokontrollerte studiene ti minutter etter en enkelt dose med 75 mg inhalert aztreonam på dag 0, 14 og 28, noe som indikerte at det ikke var en økning i akkumulasjon av aztreonam etter gjentatte doser.

#### *Plasmakonsentrasjoner*

Aztreonamkonsentrasjoner i individuelle pasienters plasma viste stor variasjon.

Gjennomsnittlige plasmanivåer hos pasienter med CF var 0,59 mikrog/ml én time etter en enkelt dose på 75 mg inhalert aztreonam (ved omtrentlig maksimal plasmakonsentrasjon). Gjennomsnittlige maksimale plasmanivåer ved dag 0, 14 og 28 i en kur med 75 mg inhalert aztreonam 3 ganger daglig var henholdsvis 0,55 mikrog/ml, 0,67 mikrog/ml, og 0,65 mikrog/ml, noe som indikerte at det ikke fantes en systemisk akkumulering av aztreonam etter en dosering på 3 ganger daglig. I motsetning til dette er serumkonsentrasjonen av aztreonam etter administrasjon av aztreonam til injeksjon (500 mg) omtrent 54 mikrog/ml.

Aztreonamkonsentrasjoner i plasma hos pediatriske pasienter i alderen 3 måneder til < 6 år kan sammenlignes med de som er sett hos barn > 6 år, ungdom og voksne.

### Distribusjon

Aztreonams proteinbinding i plasma er ca. 77 % ved klinisk relevante plasmakonsentrasjoner.

### Metabolisme

Aztreonam metaboliseres ikke i større grad. Hovedmetabolitten (SQ26,992) er inaktiv og dannes ved åpning av betalaktamringen som et resultat av hydrolyse. Gjenvinningsdata antyder at ca. 10 % av dosen blir skilt ut som denne metabolitten.

### Eliminasjon

Halveringstiden for aztreonam fra serum er omtrent 2,1 timer for inhalasjon, nesten det samme som har blitt rapportert for aztreonam til injeksjon. Ca. 10 % av den totale inhalerte aztreonam dosen skilles ut i urinen som uendret legemiddel, sammenlignet med 60-65 % etter intravenøs administrering av aztreonam til injeksjon. Systemisk absorbert aztreonam utskilles i omtrent like stor grad via aktiv tubulær sekresjon og glomerulær filtrasjon.

### Farmokinetikk i spesielle populasjoner

#### *Alder og kjønn*

Det var ingen klinisk relevant effekt av alder eller kjønn på farmakokinetikken til aztreonam.

#### *Nedsatt nyre- og leverfunksjon*

Farmakokinetiske studier har ikke blitt utført på pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

#### *Farmakokinetiske egenskaper for aztreonam til injeksjon*

Maksimalt nivåer av aztreonam oppnås omtrent én time etter i.m. administrasjon. Etter identiske i.m. eller i.v. enkeltdoser er serumkonsentrasjonene sammenlignbare ved 1 time (1,5 timer etter påbegynt i.v. infusjon), med påfølgende lignende fall i serumkonsentrasjoner. Halveringstiden til aztreonam i serum var gjennomsnittlig 1,7 timer hos pasienter med normal nyrefunksjon, uavhengig av dose og administrasjonsvei. Hos friske pasienter ble 60-70 % av én enkelt i.m. eller i.v. dose gjenfunnet i urinen etter 8 timer, og urinutskillelsen var stort sett komplett etter 12 timer.

#### *Pediatrisk populasjon*

Placebokontrollerte registreringsstudier i fase 2 og fase 3 muliggjorde en sammenligning av plasmakonsentrasjoner 1 time etter dosering av Cayston etter alder (6 til 12 år, 13 til 17 år og  $\geq 18$  år). Data fra disse studiene avslørte minimale forskjeller i gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner av aztreonam mellom aldersgruppene hos pasienter som fikk Cayston 3 ganger daglig.

Samlede data for spyttkonsentrasjoner fra registreringsstudiene i fase 2 og fase 3 ga et visst belegg for lavere gjennomsnittlig spyttkonsentrasjon hos pasienter i alderen 13 til 17 år etter en dose med Cayston 3 ganger daglig. Likevel var alle verdiene for gjennomsnittlig spyttkonsentrasjon forbundet med relativt store standardavvik.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

En 104-ukers inhalasjonstoksikologistudie på rotter for å evaluere det karsinogene potensialet av aztreonam i økende doser viste ingen legemiddelrelatert økning i maligne svulster.

Gentoksisitetsstudier (kromosomavvik og analyse av lymfommutasjon hos mus) med aztreonam var negative.

Fertilitet, teratologi, perinatale og postnatale studier ble utført med aztreonam til i.v. injeksjon på rotter ved daglige doser opp til 750 mg/kg uten bivirkninger. Overlevelsesgraden i ammeperioden var svakt redusert hos avkom av rotter som mottok den høyeste dosen.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Pulver

L-lysin

#### Oppløsningsvæske

Natriumklorid

Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

### **6.3 Holdbarhet**

Pulver, hetteglass: 4 år.

Oppløsningsvæske: 3 år.

Etter rekonstituering anbefales det at Cayston brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart må den rekonstituerte oppløsningen oppbevares ved 2 °C - 8 °C og brukes innen 8 timer. Oppbevaringstid og -betingelser før bruk er brukerens ansvar.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Hetteglass med pulver og ampulle med oppløsningsvæske: Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Kan oppbevares utenfor kjøleskap, men ved høyst 25 °C i opp til 28 dager.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Pulver, hetteglass: Type I ravfarget hetteglass med silikonert grå gummipropp, og avrivbart aluminiumsdeksel med blått lokk.

Oppløsningsvæske: 1 ml lavtetthets polyetylenampulle.

Hver 28-dagers pakning med Cayston inneholder 84 hetteglass med frysetørret aztreonam og 88 ampuller med oppløsningsvæske. De fire ekstra ampullene med oppløsningsvæske medfølger i tilfelle søl.

Følgende pakningsstørrelser finnes:

- 28-dagers pakning med Cayston
- Pakken inneholder en 28-dagers pakning med Cayston pluss en Altera forstøvermunnstykke

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

### Rekonstituering

Cayston skal kun rekonstitueres med medfølgende oppløsningsvæske. Etter rekonstitueringen er Cayston en klar, fargeløs til lett farget oppløsning.

Det anbefales at Cayston administreres umiddelbart etter rekonstituering med oppløsningsvæske. Cayston skal ikke rekonstitueres før en dose er klar til å administreres. Et hetteglass inneholdene Cayston åpnes ved forsiktig å fjerne det blå lokket og metallringen og deretter den grå gummiproppen. Væsken klemmes ut av en ampulle med oppløsningsvæske og has i hetteglasset. Hetteglasset virvles så forsiktig til innholdet er fullstendig oppløst. Den rekonstituerte Cayton helles deretter over i Altera forstøvermunnstykket, og dosen administreres.

Cayston administreres ved inhalasjon over en periode på 2 til 3 minutter ved bruk av et Cayston-spesifikt Altera forstøvermunnstykke og Altera aerosolgenereringsdel koblet til en eBase Controller eller en eFlow rapid kontrollenhet. Cayston skal ikke brukes med noen annen type munnstykke eller aerosolgenereringsdel. Cayston skal ikke blandes med andre legemidler i Altera forstøvermunnstykket. Bruk ikke andre legemidler i Altera forstøvermunnstykket.

Cayston må ikke rekonstitueres med en annen oppløsningsvæske eller et annet legemiddel. Ikke rekonstituer mer enn én dose av gangen. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 21 september 2009  
Dato for siste fornyelse: 26 mai 2016

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irland

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**



## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**CAYSTON YTTEREMBALLASJE**

**(med en Blue Box - ikke for fellespakningen med Altera forstøvermunnstykke)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Cayston 75 mg pulver og væske til inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning  
aztreonam

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass med pulver inneholder 75 mg aztreonam.  
Etter rekonstituering vil hver ml av inhalasjonsvæsken til nebulisator, oppløsning inneholde 75 mg  
aztreonam (som lysin).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hetteglass med pulver inneholder også L-lysin

Ampullen med oppløsningsvæske inneholder natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og væske til inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning

84 engangshetteglass

88 1 ml engangsampuller med oppløsningsvæske

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Skal kun brukes til inhalasjon. Rekonstitueres før bruk.

Pulveret skal kun blandes med medfølgende oppløsningsvæske.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap. Kan oppbevares utenfor kjøleskap, men ved høyst 25 °C i opp til 28 dager.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/543/001; 28-dagers pakning med Cayston

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Cayston 75 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC: {nummer}  
SN: {nummer}  
NN: {nummer}

## **OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

### **YTTEREMBALLASJE**

**(Ytre emballasje inneholder en 28-dagers pakning med Cayston og et Altera forstøvermunnstykke med en Blue Box)**

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Cayston 75 mg pulver og væske til inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning  
aztreonam

## **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass med pulver inneholder 75 mg aztreonam.  
Etter rekonstituering vil hver ml av inhalasjonsvæsken til nebulisator, oppløsning inneholde 75 mg aztreonam (som lysin).

## **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hetteglass med pulver inneholder også L-lysin

Ampullen med oppløsningsvæske inneholder natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker.

## **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og væske til inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning

84 engangshetteglass

88 1 ml engangsampuller med oppløsningsvæske

Denne pakken inneholder et Altera forstøvermunnstykke.

## **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Skal kun brukes til inhalasjon. Rekonstitueres før bruk.

Pulveret skal kun blandes med medfølgende oppløsningsvæske.

## **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

## **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap. Kan oppbevares utenfor kjøleskap, men ved høyst 25 °C i opp til 28 dager.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/543/002; 28-dagers pakning med Cayston pluss et Altera forstøvermunnstykke

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Cayston 75 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC: {nummer}  
SN: {nummer}  
NN: {nummer}

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**CAYSTON YTTEREMBALLASJE**

**(Ingen Blue Box - brukes kun for fellespakning med Altera forstøvermunnstykke)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Cayston 75 mg pulver og væske til inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning  
aztreonam

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass med pulver inneholder 75 mg aztreonam.  
Etter rekonstituering vil hver ml av inhalasjonsvæsken til nebulisator, oppløsning inneholde 75 mg aztreonam (som lysin).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hetteglass med pulver inneholder også L-lysin

Ampullen med oppløsningsvæske inneholder natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og væske til inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning

84 engangshetteglass

88 1 ml engangsampuller med oppløsningsvæske

Denne pakken skal ikke selges separat.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Skal kun brukes til inhalasjon. Rekonstitueres før bruk.

Pulveret skal kun blandes med medfølgende oppløsningsvæske.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap. Kan oppbevares utenfor kjøleskap, men ved høyst 25 °C i opp til 28 dager.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/543/002; 28-dagers pakning med Cayston pluss et Altera forstøvermunnstykke

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Cayston 75 mg

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****YTTEREMBALLASJE  
CAYSTON INDRE EMBALLASJE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Cayston 75 mg pulver og væske til inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning  
aztreonam

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass med pulver inneholder 75 mg aztreonam.  
Etter rekonstituering vil hver ml av inhalasjonsvæsken til nebulisator, oppløsning inneholde 75 mg  
aztreonam (som lysin).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hetteglass med pulver inneholder også L-lysin

Ampullen med oppløsningsvæske inneholder natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og væske til inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning

42 engangshetteglass

44 1 ml engangsampuller med oppløsningsvæske

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Skal kun brukes til inhalasjon. Rekonstitueres før bruk.

Pulveret skal kun blandes med medfølgende oppløsningsvæske.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**



**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap. Kan oppbevares utenfor kjøleskap, men ved høyst 25 °C i opp til 28 dager.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/09/543/001: 28-dagers pakning med Cayston  
EU/1/09/543/002: 28-dagers pakning med Cayston pluss et Altera forstøvermunnstykke

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Cayston 75 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**Cayston HETTEGLASSETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Cayston 75 mg pulver til inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning  
aztreonam

Skal kun brukes til inhalasjon.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

75 mg

**6. ANNET**

GILEAD

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**AMPULLEETIKETT, OPPLØSNINGSVÆSKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Solvent for Cayston  
Sodium Chloride 0.17%

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Inhalation use only

**3. UTLØPSDATO**

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1 ml

**6. ANNET**

GILEAD SCIENCES

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Cayston 75 mg pulver og væske til inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning aztreonam

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Cayston er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Cayston
3. Hvordan du bruker Cayston
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Cayston
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### 1. Hva Cayston er og hva det brukes mot

Cayston inneholder virkestoffet aztreonam. Cayston er et antibiotikum som brukes til undertrykking av kronisk lungeinfeksjon forårsaket av bakterien *Pseudomonas aeruginosa* hos pasienter i alderen 6 år og oppover med cystisk fibrose. Cystisk fibrose, også kalt mucoviscidose, er en livstruende, arvelig sykdom som påvirker slimkjertlene i indre organer, spesielt lungene, men også i leveren, bukspyttkjertelen og fordøyelsessystemet. Cystisk fibrose i lungene fører til at de tilstoppes med tykt og seigt slim. Dette gjør det vanskelig å puste.

#### 2. Hva du må vite før du bruker Cayston

##### Bruk ikke Cayston

- **dersom du er allergisk** overfor aztreonam eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

##### Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Cayston:

- dersom du er **allergisk overfor andre antibiotika** (som f.eks. pencilliner, cefalosporiner og/eller karbapenemer)
- dersom du ikke tåler, eller blir trang i brystet av å ta andre legemidler til inhalasjon
- dersom du har **nyreproblemer**
- dersom du noen gang har **hostet opp blod**
- dersom du noen gang har hatt **lave lungefunksjonstester**.

Hvis noe av dette gjelder deg **må du informere legen din** før du bruker Cayston.

Som et inhalert legemiddel kan Cayston forårsake at du hoster og dette kan føre til at du hoster opp blod. Hvis du noen gang har hostet opp blod skal du kun bruke Cayston hvis legen mener at fordelene ved å bruke dette legemidlet oppveier for risikoen for å hoste opp blod.

Det kan hende du får en midlertidig nedgang i resultater fra lungefunksjonstester ved behandling med Cayston, men dette er vanligvis ikke en varig virkning.

## Barn

Cayston er ikke ment for bruk til barn under 6 år.

## Andre legemidler og Cayston

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

## Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ingen data på bruk av Cayston hos gravide kvinner, og du bør derfor ikke bruke Cayston under graviditet med mindre du spesifikt har diskutert dette med legen din.

Dersom du planlegger å amme, rådfør deg med legen din før du tar Cayston. Du kan amme under behandling med Cayston fordi mengden av Cayston som kan overføres til barnet ditt under ammingen vil være ekstremt liten.

## Kjøring og bruk av maskiner

Det forventes ikke at Cayston vil påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

## 3. Hvordan du bruker Cayston

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er:

- **Bruk Cayston 3 ganger daglig i gjentatte sykluser på 28 dager med behandling etterfulgt av 28 dager uten behandling med Cayston.** Hver av de tre dosene skal tas ved inhalasjon med minst fire timers mellomrom, ved bruk av et Altera forstøvermunnstykke. Du kan bruke enten en eBase Controller eller en eFlow rapid kontrollenhet med Altera munnstykket.
- Hver dose består av ett hetteglass med Cayston blandet med én ampulle med oppløsningsvæske. Cayston må blandes med en oppløsningsvæske før det inhaleres gjennom Altera forstøveren.

Ha den klargjorte oppløsningen med Cayston i Altera forstøvermunnstykket (se nedenfor). Hver behandling tar omtrent 2 til 3 minutter å inhalere.

Bruk en bronkodilator før hver dose med Cayston. Korttidsvirkende bronkodilatorer kan tas 15 minutter til 4 timer før og langtidsvirkende bronkodilatorer kan tas 30 minutter til 12 timer før hver dose med Cayton.

Dersom du bruker andre inhalasjonsbehandlinger til å behandle cystisk fibrose er den anbefalte rekkefølgen for bruk:

1. bronkodilator
  2. mukolytika (et legemiddel som hjelper til med å løse opp det tykke slimet som produseres i lungene)
- og til slutt:
3. Cayston

**Cayston må ikke blandes med andre legemidler** i Altera forstøvermunnstykket.

- Du må ikke bruke andre legemidler i Altera forstøvermunnstykket
- Du må ikke bruke den intravenøse (til injeksjon) formen av aztreonam i Altera forstøvermunnstykket. Intravenøs aztreonam egner seg ikke for inhalasjon

### Hvordan du bruker Cayston ved hjelp av Altera forstøvermunnstykke

Du vil trenge følgende:

- Ett ravfarget hetteglass med Cayston med blått lokk
- En plastampulle med oppløsningsvæske (0,17 % vekt/volum natriumklorid). Informasjonen på ampullen med oppløsningsvæske er kun på engelsk (se avsnitt 6)
- Ett Altera forstøvermunnstykke inneholdende en Altera aerosolgenereringsdel koblet til en eFlow kontrollenhet av type 178 (eFlow rapid) eller type 678 (eBase Controller)

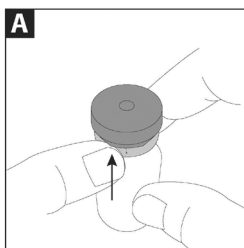
**Du må bruke det Cayston-spesifikke Altera forstøvermunnstykket inneholdende en Altera aerosolgenereringsdel.** Du må ikke forsøke å bruke Cayston ved hjelp av et annet slags forstøvermunnstykke (inkludert eFlow rapid munnstykket).

**Kontroller at forstøveren din fungerer ordentlig** før du begynner behandlingen din med Cayston. Les grundig tilvirkerens bruksanvisning som fulgte med ditt Altera forstøversystem.

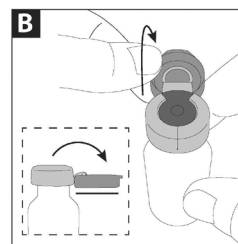
### Forberedning av Cayston til inhalasjon

- Du må ikke forberede Cayston før du er klar til å administrere en dose
- Bruk ikke Cayston hvis du oppdager at pakningen har vært manipulert
- Bruk ikke Cayston hvis det har vært oppbevart utenfor kjøleskap i mer enn 28 dager
- Bruk ikke oppløsningsvæsken eller tilberedt Cayston hvis det er grumsete eller hvis det er partikler i oppløsningen

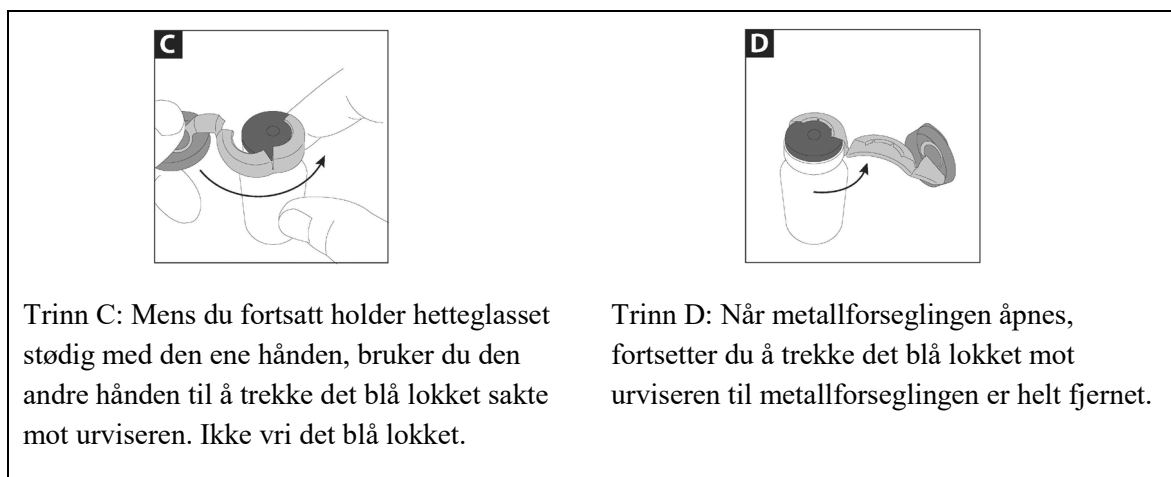
1. **Ta ett ravfarget hetteglass med Cayston og én ampulle med oppløsningsvæske** ut av boksen. Ampullene med oppløsningsvæske må separeres ved å forsiktig trekke dem fra hverandre.
2. **Bank forsiktig på det ravfargede hetteglasset** som inneholder Cayston slik at pulveret legger seg i bunnen. Dette hjelper til med å sikre at du får passende dose legemiddel.
3. **Følg trinn A til D i figur 1 nedenfor for å åpne det ravfargede hetteglasset:**



Trinn A: Med det blå lokket vendt mot deg plasserer du hetteglasset på et flatt underlag. Hold hetteglasset stødig med den ene hånden, og vipp det blå lokket sakte opp med den andre hånden.



Trinn B: Trekk det blå lokket ned til liggende (horisontal) posisjon (slik at bunnen i det blå lokket vender opp) for å klargjøre metallforseglingen for fjerning. Ikke riv helt gjennom metallforseglingen.



Figur 1

4. Kast metallforseglingen på en sikker måte. Fjern gummiproppen forsiktig (men ikke kast den ennå).
5. **Åpne ampullen med oppløsningsvæske** ved å vri av tuppen. Klem hele innholdet over i hetteglasset (figur 2). Deretter virvler du hetteglasset varsomt helt til pulveret er fullstendig oppløst og væsken er klar.

**Det er best å bruke Cayston umiddelbart etter at du har forberedt oppløsningen.** Hvis du ikke kan bruke den tilberedte dosen med en gang, sett på plass proppen i hetteglasset og oppbevar det i et kjøleskap. Bruk den tilberedte oppløsningen innen 8 timer.

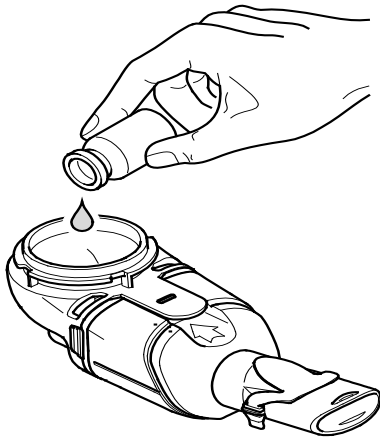


Figur 2

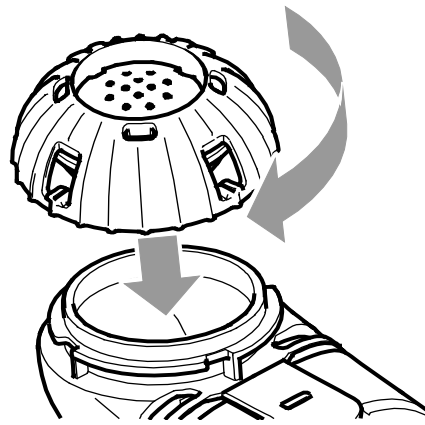
### Klargjøring av Altera forstøveren til bruk av Cayston

1. **Se til at Altera** forstøvermunnstykket er plassert på en flat, stabil overflate.
2. **Fjern legemiddeldekselet** ved å vri mot urviseren.
3. **Hell all den tilberedte Cayston fra hetteglasset** over i Altera forstøvermunnstykkets legemiddelbeholder (figur 3a). Sørg for å fullstendig tømme hetteglasset. Bank forsiktig hetteglasset mot siden av legemiddelbeholderen om nødvendig.
4. **Lukk legemiddelbeholderen** ved å stille inn styreknastene på legemiddeldekselet med sporene på beholderen. Drei dekslet med ett lett trykk nedover i retning med urviseren helt til det stopper (figur 3b).





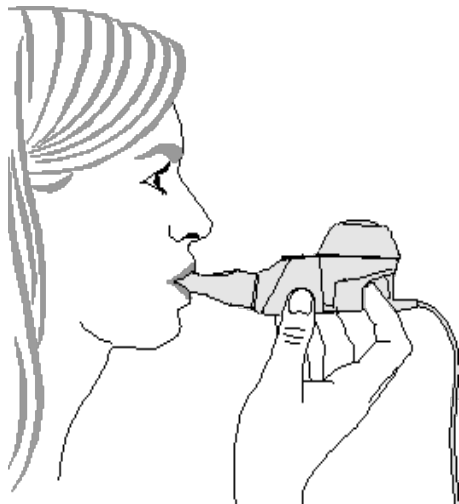
Figur 3a



Figur 3b

### Bruk av Altera forstøveren ved bruk av Cayston

1. **Begynn behandlingen din.** Sitt i en avslappet, oppreist stilling. Hold munnstykket plant, plasser munnstykket i munnen og lukk leppene rundt det (figur 4).



Figur 4

#### Hold munnstykket plant.

2. **Trykk og hold på knappen On/Off** på kontrollenheten i noen få sekunder. Du vil høre et akustisk signal (et pip) og lysdioden ved siden av knappen vil lyse grønt.
3. **Etter noen få sekunder** vil en aerosoldamp begynne å strømme inn i forstøverkammeret på Altera forstøvermunnstykket. Hvis aerosoldamp ikke begynner å strømme inn, vennligst se i bruksanvisningen for Altera for informasjon.
4. **Pust normalt** (pust inn og ut) gjennom munnstykket. Unngå å puste gjennom nesen. Fortsett med å komfortabelt puste inn og ut til behandlingen er fullført.
5. **Når alt legemidlet har blitt levert** vil du høre et akustisk signal som betyr ”fullført behandling” (2 pip).
6. **Når behandlingen er fullført**, åpne legemiddeldekselet for å sikre at alt legemidlet har blitt brukt. Noen få dråper med legemiddel vil muligens kunne være igjen i beholderen etter behandlingen.

Hvis det er mer enn noen få dråper væske igjen, sett på plass legemiddeldekselet og gjenoppta behandlingen.

7. **Når behandlingen er fullført**, koble fra kontrollenheten og demonter Altera forstøvermunnstykket for rengjøring og desinfisering. For komplette detaljer om rengjøring og desinfisering, se tilvirkerens bruksanvisning som fulgte med ditt Altera forstøvermunnstykke.

#### **Hva hvis jeg må avbryte behandlingen før jeg er ferdig?**

8. Hvis du av en eller annen grunn må avbryte behandlingen før du er ferdig, trykk og hold på knappen On/Off i ett helt sekund. For å gjenoppta behandlingen, trykk og hold på knappen On/Off i ett helt sekund, og begynn behandlingen på nytt.

### **Utbytting av Altera forstøvermunnstykke**

Altera forstøvermunnstykke er utformet til å vare i tre 28-dagers kurer med Cayston når det brukes som anvist. Etter dette må du bytte ut ditt Altera forstøvermunnstykke, inkludert aerosolgenereringsdelen. Dersom du merker at ytelsen har endret seg tidligere enn dette (f.eks. hvis det tar lengre tid å produsere damp, mer enn 5 minutter), vennligst se Altera forstøverens bruksanvisning.

### **Dersom du tar for mye av Cayston**

Hvis du har tatt for mye Cayston, snakk med lege eller apotek umiddelbart.

### **Dersom du har glemt å ta Cayston**

Hvis du går glipp av en dose kan du fortsatt ta alle de 3 daglige dosene så lenge det går minst 4 timer i mellom. Hvis du ikke kan oppnå et mellomrom på 4 timer kan du bare hoppe over den glemte dosen.

### **Dersom du avbryter behandling med Cayston**

Du må ikke avbryte behandling med Cayston uten å først snakke med legen din.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Hvis du får utslett må du umiddelbart fortelle det til legen din** fordi dette kan bety at du har en allergisk reaksjon overfor Cayston.

Svært vanlige bivirkninger (påvirker mer enn 1 av 10 brukere)

- Hoste
- Tett nese
- Hvesing
- Sår hals
- Kortpustethet
- Feber. Dette kan være vanligere hos barn enn hos voksne

Vanlige bivirkninger (påvirker 1 til 10 av 100 brukere)

- Pustevansker
- Ubehag i brystet
- Rennende nese
- Hoste opp blod
- Utslett

- Leddsmerter
- Lavere resultater fra lungefunksjonstester

Mindre vanlige bivirkninger (påvirker 1 til 10 av 1000 brukere)

- Hovne ledd

Følgende bivirkninger er observert etter bruk av aztreonam til injeksjon, men ikke etter bruk av Cayston: hevelser i ansikt, lepper, tunge og/eller hals med svelge- eller pustevansker, svette, hudirritasjon og -avflassing, kløende utslett, rødming, små røde flekker og svært sjeldent, blemmer på huden. Alle disse bivirkningene kan være tegn på allergisk reaksjon.

Snakk med legen din dersom du merker noen av disse bivirkningene.

### Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Cayston

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglassets etikett, oppløsningsvæskeampullen og esken. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Hetteglass med pulver og ampulle med oppløsningsvæske:

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Det uåpnede hetteglasset kan også oppbevares utenfor kjøleskap, men ved høyst 25 °C i opp til 28 dager.

Etter tilberedning skal dette legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart må den tilberedte oppløsningen oppbevares ved 2 °C - 8 °C og brukes innen 8 timer. Ikke tilbered mer enn én dose av gangen.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at pakningen har vært manipulert.

Bruk ikke dette legemidlet hvis det har vært oppbevart utenfor kjøleskap i mer enn 28 dager.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Cayston og oppløsningsvæsken

- Hetteglasset med pulver inneholder 75 mg aztreonam (som lysin).
- Ampullen med oppløsningsvæske inneholder vann til injeksjonsvæsker og natriumklorid. Ampullen er kun merket på engelsk. Informasjonen på ampullen vises nedenfor:

Oppløsningsvæske for Cayston
Natriumklorid 0,17 %
Skal kun brukes til inhalasjon
1 ml
GILEAD SCIENCES

## Hvordan Cayston ser ut og innholdet i pakningen

Cayston er et hvitt til offwhite pulver og væske til inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning.

Cayston oppbevares i et 2 ml ravfarget hetteglass med en grå gummipropp og en avrivbar aluminiumsforsegling med blått lokk.

Oppløsningsvæsken på 1 ml oppbevares i en plastampulle.

Hver 28-dagers pakning med Cayston inneholder 84 hetteglass med frysetørret Cayston og 88 ampuller med oppløsningsvæske. De fire ekstra ampullene med oppløsningsvæske medfølger i tilfelle søl.

Følgende pakningsstørrelser finnes:

- 28-dagers pakning med Cayston
- Pakning inneholdende en 28-dagers pakning med Cayston pluss et Altera forstøvermunnstykke

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

### Tilvirker:

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

### **België/Belgique/Belgien**

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA  
Tél/Tel: + 32 (0) 2 401 35 50

### **Lietuva**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 262 8702

### **България**

Gilead Sciences Ireland UC  
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

### **Luxembourg/Luxemburg**

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA  
Tél/Tel: + 32 (0) 2 401 35 79

### **Česká republika**

Gilead Sciences s.r.o.  
Tel: + 420 910 871 986

### **Magyarország**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

### **Danmark**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

### **Malta**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Deutschland**

Gilead Sciences GmbH  
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

**Eesti**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 262 8702

**Ελλάδα**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: +30 210 8930 100

**España**

Gilead Sciences, S.L.  
Tel: + 34 91 378 98 30

**France**

Gilead Sciences  
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

**Hrvatska**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ireland**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 214 825 999

**Ísland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

**Italia**

Gilead Sciences S.r.l.  
Tel: + 39 02 439201

**Κύπρος**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**Latvija**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 262 8702

**Nederland**

Gilead Sciences Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

**Norge**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 262 8702

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Slovenija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Slovenská republika**

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 232 121 210

**Suomi/Finland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Sverige**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**United Kingdom**

Gilead Sciences Ltd  
Tel: + 44 (0) 8000 113700

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.