

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cayston 75 mg pulver och vätska till lösning för nebulisator.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller aztreonamlysin motsvarande 75 mg aztreonam. Efter beredning innehåller lösningen för nebulisatorn 75 mg aztreonam.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till lösning för nebulisator.

Vitt till benvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cayston är avsett för suppressiv behandling av kroniska luftvägsinfektioner orsakade av *Pseudomonas aeruginosa* hos patienter från 6 års ålder med cystisk fibros (CF).

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibiotika.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Patienterna skall använda ett bronkdilaterande medel före varje dos av Cayston. Kortverkande bronkdilaterande medel kan tas mellan 15 minuter och 4 timmar och långverkande bronkdilaterande medel kan tas mellan 30 minuter och 12 timmar före varje dos av Cayston.

För patienter som tar flera inhalationsterapier är den rekommenderade ordningsföljden för administrering:

1. bronkdilaterande medel
2. slemlösande medel
3. och slutligen Cayston.

Vuxna och barn i åldern 6 år och äldre

Den rekommenderade dosen för vuxna är 75 mg tre gånger per dygn i 28 dagar.

Doserna skall tas med minst 4 timmars mellanrum.

Cayston kan tas i upprepade cykler bestående av 28 dagar med behandling följt av 28 dagar utan behandling med Cayston.

Dosen för barn i åldern 6 år och äldre är densamma som för vuxna.

Äldre

Kliniska studier med Cayston omfattade inte Cayston-behandlade patienter som var 65 år eller äldre för att avgöra om deras behandlingssvar skiljde sig från yngre patienters. Om Cayston ordineras till äldre patienter så är doseringen densamma som för vuxna.

Nedsatt njurfunktion

Aztreonam utsöndras via njurarna och Cayston skall därför administreras med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion (serumkreatinin > 2 gånger den övre normalgränsen). Dosen behöver inte justeras vid nedsatt njurfunktion, eftersom den systemiska koncentrationen av aztreonam efter inhalation av Cayston är mycket låg (ca 1 % av den koncentration som erhålls med en dos på 500 mg aztreonam för injektion).

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga data om användningen av Cayston hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (ALAT eller ASAT som överstiger 5 gånger den övre normalgränsen). Dosen behöver inte justeras vid nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Cayston för barn under 6 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan ges.

Administreringssätt

För användning för inhalation.

Cayston skall endast användas med Altera-nebulisatorn och Altera-aerosolgeneratoren ansluten till en eBase Controller eller en eFlow rapid-styrenhet. Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allergiska reaktioner

Om en allergisk reaktion mot aztreonam uppträder, skall administreringen av läkemedlet avbrytas och lämplig behandling sättas in. Förekomsten av hudutslag kan tyda på en allergisk reaktion mot aztreonam.

Korsreaktivitet kan förekomma hos patienter med anamnes på allergi mot betalaktamantibiotika, som penicilliner, cefalosporiner och/eller karbapenemer. Data från djur och människa visar liten risk för korsreaktivitet mellan aztreonam och betalaktamantibiotika. Aztreonam, en monobaktam, är endast svagt immunogent. Försiktighet rekommenderas vid administrering av Cayston till patienter som har betalaktamallergi i anamnesen.

Följande sällsynta och svåra biverkningar har rapporterats efter parenteral användning av andra aztreonaminnehållande produkter: toxisk epidermal nekrolys, anafylaxi, purpura, erytema multiforme, exfoliativ dermatit, urticaria, petekier, pruritus, diafores.

Bronkospasm

Bronkospasm (en akut sänkning av FEV₁ med ≥ 15 %) är en komplikation associerad med nebuliserade läkemedel. Bronkospasm har rapporterats efter administrering av Cayston (se avsnitt 4.8). Patienter bör använda ett bronkdilaterande medel före varje dos av Cayston. Om bronkospasm misstänks vara en del av en allergisk reaktion skall lämpliga åtgärder vidtas (se ”Allergiska reaktioner” i ovanstående stycke).

Hemoptys

Inhalation av nebuliserade lösningar kan framkalla en hostreflex. Användning av Cayston till pediatrika CF-patienter har varit associerad med hemoptys under behandlingscykler och kan ha förvärrat underliggande tillstånd. Cayston skall administreras till CF-patienter med aktiv hemoptys endast om fördelen med behandlingen anses väga tyngre än riskerna för att framkalla ytterligare blödning.

Övrig försiktighet

Effekten har inte fastställts hos patienter med förväntad FEV₁ > 75 %. Patienter med *Burkholderia cepacia* isolerade i sputum inom de senaste 2 åren uteslöts från de kliniska studierna.

Aztreonam för injektion får inte användas i Altera eller andra nebulisatorer. Aztreonam för injektion har inte formulerats för inhalation och innehåller arginin, ett ämne känt för att orsaka lunginflammation.

Resistens mot aztreonam, andra antibiotika och behandlingsuppkomna mikroorganismer

Utvecklingen av antibiotikaresistent *P. aeruginosa* och superinfektion med andra patogener utgör potentiella risker associerade med antibiotikabehandling. Utveckling av resistens under inhaled aztreonambehandling kan begränsa behandlingsalternativen under akuta exacerbationer. En minskning av känsligheten hos *P. aeruginosa* för aztreonam och andra betalaktamantibiotika observerades i kliniska studier av Cayston. I en 24-veckors, aktiv kontrollerad klinisk studie av behandling med Cayston observerades öknings av MIC₉₀ för alla isolat av *P. aeruginosa* liksom av procentandelen patienter med *P. aeruginosa* som var resistent (MIC över den parenterala brytpunkten) mot aztreonam, mot minst 1 betalaktamantibiotika och mot alla 6 betalaktamantibiotika som testades (se avsnitt 5.1). Minskad känslighet för *P. aeruginosa* var emellertid inte prediktiv för Cayston-behandlingens kliniska effekt under studien. Förbättringar i de respiratoriska symtomen och av lungfunktionen observerades hos patienter med multiresistent *P. aeruginosa* efter behandling med Cayston. Utvecklingen av parenteral *P. aeruginosa*-resistens mot aztreonam eller andra betalaktamantibiotika kan ha konsekvenser för behandlingen av akuta pulmonella exacerbationer med systemiska antibiotika.

En ökad prevalens av meticillinresistent *Staphylococcus aureus* (MRSA), meticillinkänslig *S. aureus* (MSSA), *Aspergillus*- och *Candida*-arter observerades med tiden hos patienter som behandlats med flera Cayston-kurer. Ett samband mellan persisterande isolering av MRSA och sämre kliniskt resultat har rapporterats i litteraturen. Under kliniska studier av Cayston ledde isolering av MRSA inte till försämrad lungfunktion.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Emellertid identifierades inga tecken på läkemedelsinteraktioner med aztreonam i kliniska studier där Cayston gavs samtidigt med bronkdilaterande medel, dornase alfa, pankreasenzymer, azitromycin, tobramycin, orala steroider (mindre än 10 mg dagligen/20 mg varannan dag) och inhaled steroider.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användning av aztreonam hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Efter inhalation av Cayston är den systemiska koncentrationen av aztreonam låg jämfört med en standarddos av aztreonam för injektion (ca 1 % av den koncentration som erhålls med en dos på 500 mg aztreonam för injektion).

Cayston skall användas under graviditet endast då tillståndet innebär att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med aztreonam.

Amning

Efter administrering av aztreonam för injektion utsöndras aztreonam i bröstmjolk i mycket låga koncentrationer. Efter inhalation av Cayston är den systemiska koncentrationen av aztreonam ca 1 % av den koncentration som erhålls med en standarddos av aztreonam för injektion. Därför, och på grund av den låga orala absorptionen, är ammade spädbarns exponering för aztreonam på grund av att modern får Cayston sannolikt mycket låg.

Cayston kan användas under amning.

Fertilitet

Icke-kliniska data om fertilitet för aztreonam för injektion tyder inte på några biverkningar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Cayston har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

Skattningen av biverkningar bygger på erfarenheter från fyra kliniska fas 3-studier på CF-patienter med kronisk infektion med *P. aeruginosa* och spontanrapportering efter godkännande för försäljning. I de två placebokontrollerade kliniska fas 3-studierna där patienter fick Cayston i 28 dagar, var de oftast förekommande biverkningarna av Cayston: hosta (58 %), nästäppa (18 %), väsande andning (15 %), faryngolaryngeal smärta (13,0 %), pyrexia (12 %) och dyspné (10 %).

En akut sänkning med ≥ 15 % av FEV₁ är en komplikation associerad med nebuliserade läkemedel, däribland Cayston (se avsnitt 4.4).

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningar som ansetts ha ett åtminstone möjligt samband med behandling i kliniska studier och erfarenhet efter godkännande för försäljning listas nedan efter organsystem och frekvens.

Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$).

<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</i>	
Mycket vanliga:	hosta, nästäppa, väsande andning, faryngolaryngeal smärta, dyspné
Vanliga:	bronkospasm ¹ , obehag i bröstet, rinorré, hemoptys ¹
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>	
Vanliga:	hudutslag ¹
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>	
Vanliga:	artralgi
Mindre vanliga:	ledsvullnad
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	
Mycket vanliga:	pyrexia
<i>Undersökningar:</i>	
Vanliga:	försämrat lungfunktionstest ¹

¹ Se avsnittet "Beskrivning av valda biverkningar".

Beskrivning av valda biverkningar

Bronkospasm

Nebuliserade läkemedel, däribland Cayston, kan vara associerade med bronkospasm (en akut sänkning med $\geq 15\%$ av FEV₁). Se avsnitt 4.4.

Hemoptys

Inhalation av nebuliserade lösningar kan framkalla en hostreflex som kan förvärra underliggande tillstånd (se avsnitt 4.4).

Allergiska reaktioner

Hudutslag har rapporterats vid användning av Cayston och kan tyda på en allergisk reaktion mot aztreonam (se avsnitt 4.4).

Försämrat lungfunktionstest

Försämrat lungfunktionstest har rapporterats vid användning av Cayston men har inte varit associerat med en varaktig sänkning av FEV₁ (se avsnitt 5.1).

Följande sällsynta och svåra biverkningar har rapporterats efter parenteral användning av andra aztreonaminnehållande produkter: toxisk epidermal nekrolys, anafylaxi, purpura, erytema multiforme, exfoliativ dermatit, urticaria, petekier, pruritus, diafores.

Pediatrisk population

Totalt 137 pediatrika patienter i åldern 6 till 17 år med kronisk infektion med *P. aeruginosa* och förväntad FEV₁ $\leq 75\%$ har fått Cayston i kliniska fas 2- och fas 3-studier (6-12 år, n=35; 13-17 år, n=102).

Pyrexia observerades med en högre incidens hos pediatrika patienter i åldern 6 till 17 år än hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Inga biverkningar som är specifikt associerade med överdosering av Cayston har identifierats. Eftersom plasmakoncentrationen av aztreonam efter administrering av Cayston (75 mg) är ca

0,6 µg/ml, jämfört med serumnivåer på 54 µg/ml efter administrering av aztreonam för injektion (500 mg), förutses inga säkerhetsproblem i samband med överdosering av aztreonam.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, övriga antibakteriella betalaktamer, ATC-kod: J01DF01

Verkningsmekanism

Aztreonam visar aktivitet *in vitro* mot gramnegativa, aeroba patogener, däribland *P. aeruginosa*. Aztreonam binder till penicillinbindande proteiner hos känsliga bakterier, vilket leder till hämning av bakteriernas cellväggsyntes, följt av filamentbildning och cellys.

Resistensmekanismer

Förlust av känslighet för aztreonam hos CF-patienter med *P. aeruginosa* sker antingen genom selektion av stammar med mutationer lokaliserade på kromosomen eller i sällsynta fall genom förvärv av plasmid-/integronmedierade gener.

Kända resistensmekanismer som medieras genom mutation av kromosomala gener omfattar: hyperexpression av klass C beta-laktamasen AmpC och uppreglering av effluxpumpen MexAB-OprM. Den kända mekanismen för resistens mot aztreonam medierad genom förvärv av gener omfattar förvärv av beta-laktamasenzymer med utvidgat spektrum (ESBL, *Extended Spectrum Beta-Lactam enzymes*), vilka hydrolyserar ringen innehållande fyra kväveatomer i aztreonam.

ESBL från klass A, B och D beta-laktamaser kan ha aktivitet mot aztreonam. De klass A beta-laktamaser som rapporteras hydrolysera aztreonam omfattar VEB-typ (främst Sydostasien), PER-typ (Turkiet) och GES- och IBC-typ (Frankrike, Grekland och Sydafrika). Det finns sällsynta rapporter på organismer med metallo-beta-laktamaser (MBL), klass B, vilka är resistenta mot aztreonam, VIM-5 (*K. pneumonia* och *P. aeruginosa* – Turkiet), VIM-6 (*P. putida* – Singapore) och VIM-7 (*P. aeruginosa* – USA), det är dock möjligt att dessa organismer uttryckte multipla resistensmekanismer och att en MBL därför inte var skyldig till den observerade resistensen mot aztreonam. Det finns sällsynta rapporter på klass D beta-laktamaser från kliniska isolat av *P. aeruginosa*, OXA-11 (Turkiet) och OXA-45 (USA), vilka hydrolyserar aztreonam.

Mikrobiologi

Ett enstaka sputumprov från en CF-patient kan innehålla flera isolat av *P. aeruginosa* och varje isolat kan ha olika nivåer av känslighet för aztreonam *in vitro*. De *in vitro*-testmetoder för antimikrobiell känslighet som används för parenteral aztreonambehandling kan användas för att kontrollera känsligheten hos *P. aeruginosa* som isolerats från CF-patienter.

I de placebokontrollerade fas 3-studierna av Cayston översteg lokala aztreonamkoncentrationer generellt aztreonams MIC-värden för *P. aeruginosa*, oavsett känslighetsnivån hos *P. aeruginosa*.

Behandling med upp till nio 28-dagarskurer med 75 mg Cayston 3 gånger dagligen resulterade i kliniskt betydelsefulla förbättringar i respiratoriska symtom, lungfunktion och tätheten av *P. aeruginosa* CFU i sputum: ingen ökning av MIC₅₀ för *P. aeruginosa* ($\pm$ 2 spädningssteg) observerades, medan MIC₉₀ ökade intermittent till 4 gånger den initiala MIC. I en 24-veckors, aktivt kontrollerad studie av Cayston-behandling observerades inga öknings av MIC₅₀ för *P. aeruginosa* ($\pm$ 2 spädningssteg), medan MIC₉₀ ökade till 4 gånger den initiala MIC. I slutet av studien hade procentandelen patienter med *P. aeruginosa* med MIC för aztreonam över den parenterala brytpunkten (>8 µg/ml) ökat från 34 % vid baslinjen till 49 %, procentandelen patienter med *P. aeruginosa*

resistent mot minst 1 betalaktamantibiotika hade ökat från 56 % vid baslinjen till 67 % och procentandelen patienter med *P. aeruginosa* resistent mot alla 6 betalaktamantibiotika som testades hade ökat från 13 % vid baslinjen till 18 %. Det finns en risk för att *P. aeruginosa*-isolat kan utveckla resistens mot aztreonam eller andra betalaktamantibiotika hos patienter som behandlats med Cayston. Utvecklingen av parenteral *P. aeruginosa*-resistens mot aztreonam och andra betalaktamantibiotika kan ha konsekvenser för behandlingen av akuta pulmonella exacerbationer med systemiska antibiotika. Emellertid sågs likartade förbättringar av lungfunktionen efter behandling med Cayston hos patienter med aztreonamkänsliga respektive aztreonamresistenta isolat av *P. aeruginosa*.

Ingen ökning av klinisk signifikans av behandlingsuppkommen isolering av andra gramnegativa bakteriella respiratoriska patogener (*Burkholderia* -arter, *Stenotrophomonas maltophilia* och *Alcaligenes*-arter) observerades i studier av upp till nio 28-dagarskur med Cayston. Under den 6-månaders randomiserade fasen av studie GS-US-205-0110 observerades behandlingsuppkommen isolering av MSSA och MRSA oftare hos patienter som behandlats med aztreonam än hos patienter som behandlats med Tobramycin nebulisatorlösning (TNS). De flesta av de behandlingsuppkomna isoleringarna var intermittenta. Persisterande behandlingsuppkommen isolering av MSSA (definierad som frånvarande vid screening/baslinjen och därefter närvarande vid 3 eller flera konsekutiva besök) förekom hos 6 % av de aztreonam-behandlade patienterna jämfört med hos 3 % av de TNS-behandlade patienterna. Behandlingsuppkommen intermittent isolering av MRSA förekom hos 7 % av de aztreonam-behandlade patienterna jämfört med 1 % hos de TNS-behandlade patienterna och persisterande behandlingsuppkommen isolering av MRSA förekom hos 3 % av de aztreonam-behandlade patienterna jämfört med hos ingen TNS-behandlad patient. Ett samband mellan persisterande isolering av MRSA och svårare sjukdom och ökad mortalitet har rapporterats i litteraturen. Under kliniska studier av Cayston ledde isolering av MRSA inte till försämrad lungfunktion.

Klinisk effekt och säkerhet

Cayston jämfördes med TNS över tre 28-dagars behandlingskur i en randomiserad, aktivt kontrollerad multicenterstudie (GS-US-205-0110). Patienter som deltog i denna studie i Europa och som slutförde minst 1 behandlingskur med Cayston eller TNS under den randomiserade fasen kunde sedan få upp till tre 28-dagarskur med Cayston i en öppen förlängningsfas. Inklusionskriterierna inkluderade CF, förväntad $FEV_1 \leq 75$ %, stabil lungsjukdom, en färsk positiv sputumodling för *P. aeruginosa* och tidigare behandling med antibiotika i aerosolform utan tecken på läkemedelsintolerans.

Cayston utvärderades under en 28-dagarsbehandling (en kur) i två randomiserade, dubbelblinda placebokontrollerade multicenterstudier (CP-AI-005 och CP-AI-007). Patienter som deltog i dessa studier kunde därefter få flera Caystonkur i en öppen efterföljande studie (CP-AI-006). Inklusionskriterier omfattade CF, förväntad baslinje- FEV_1 på mellan 25 % och 75 % samt kronisk lunginfektion med *P. aeruginosa*.

Totalt behandlades 539 patienter (78 % vuxna) i dessa studier. Studierna utfördes med användning av Altera nebulisatorsystem för att administrera Cayston.

GS-US-205-0110

I GS-US-205-0110 randomiserades 268 patienter med CF och kronisk lunginfektion med *P. aeruginosa* och fick Cayston (n=136) eller TNS (n=132). Femtio pediatriska patienter i åldern 6 till 17 år ingick i studien. Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 till att få antingen aztreonam (75 mg) administrerat via inhalation 3 gånger dagligen eller TNS (300 mg) administrerat 2 gånger dagligen. Behandlingarna administrerades i tre cykler bestående av 28 dagar med behandling följt av 28 dagar utan behandling. De ko-primära effektmåten var icke inferior för Cayston i förhållande till TNS vad avser relativ förändring från baslinjen till dag 28 av förväntad FEV_1 % och superior för Cayston i förhållande till TNS vad avser faktisk förändring från förväntad FEV_1 % vid baslinjen över tre behandlingskur (genomsnittet av den faktiska förändring av förväntad FEV_1 % som observerades i slutet av varje behandlingskur).

Den justerade genomsnittliga procentuella förändringen från baslinjen till dag 28 av förväntad FEV₁ % var 8,35 och 0,55 i Cayston- respektive TNS-gruppen (behandlingsskillnad: 7,80; p=0,0001; 95 % CI: 3,86; 11,73). Den justerade genomsnittliga faktiska förändringen från baslinjen av förväntad FEV₁ % över 3 behandlingskuror var 2,05 och -0,66 i Cayston- respektive TNS-gruppen (behandlingsskillnad: 2,70; p=0,0023; 95 % CI: 0,98; 4,43). Patienter som behandlades med aztreonam hade längre tid till behov av intravenösa antibiotika mot pseudomonas relaterat till respiratoriska händelser jämfört med TNS-behandlade patienter (p=0,0025). Kaplan-Meier-estimaterna för denna händelsefrekvens vecka 24 var 36 % hos aztreonam-behandlade patienter och 54 % hos TNS-behandlade patienter. Dessutom hade aztreonam-behandlade patienter färre sjukhusinläggningar på grund av respiratoriska händelser (40 mot 58, p=0,044) och färre respiratoriska händelser som krävde användning av intravenösa eller inhälerade antibiotika mot pseudomonas (84 mot 121, p=0,004) än vad TNS-behandlade patienter hade. Aztreonam-behandlade patienter uppvisade även större genomsnittliga förbättringar av CFQ-R *respiratory symptoms scores* jämfört med TNS-behandlade patienter över 3 behandlingskuror (6,30 mot 2,17, p=0,019).

I den begränsade subgrupp av patienter som hade fått inhälerat tobramycin under färre än 84 dagar under de föregående 12 månaderna (n=40), var förbättringarna av lungfunktionen dag 28 och över tre 28-dagars behandlingskuror numeriskt mindre hos aztreonam-behandlade patienter än hos TNS-behandlade patienter.

CP-AI-007

CP-AI-007 omfattade 164 vuxna (till övervägande del) och pediatrika patienter randomiserade i en 1:1-uppdelning för att jämföra Cayston 75 mg (80 patienter) med placebo (84 patienter), administrerad 3 gånger dagligen i 28 dagar (en kur). Patienterna var tvungna att ha varit utan antipseudomonasantibiotika i minst 28 dagar före behandlingen med studieläkemedlet.

Lungfunktionen och de respiratoriska symtomen förbättrades signifikant från baslinjen till dag 28 hos patienter behandlade med en kur Cayston.

CP-AI-005

CP-AI-005 omfattade 246 vuxna (till övervägande del) och pediatrika patienter. Alla patienter behandlades med Tobramycin nebulisatorlösning (TNS) 300 mg, 2 gånger dagligen under fyra veckor omedelbart före behandling med Cayston eller placebo antingen 2 eller 3 gånger dagligen i 28 dagar. Patienterna fortsatte sin baslinjemedicinering, inklusive makrolidantibiotika. Patienterna randomiserades i en 2:2:1-uppdelning för att behandlas med aztreonam 75 mg 2 eller 3 gånger dagligen eller med volymmatchad placebo 2 eller 3 gånger dagligen i 28 dagar, omedelbart efter den inledande kuren i den öppna TNS-delen.

Aztreonambehandlingen resulterade i signifikanta förbättringar av lungfunktion och respiratoriska symtom dag 28 hos de 66 patienter som behandlades med en kur Cayston 75 mg 3 gånger dagligen.

CP-AI-006

CP-AI-006 var en öppen efterföljande studie till CP-AI-005 och CP-AI-007 som utvärderade säkerheten för upprepad exponering för aztreonam och effekten på sjukdomsrelaterade effektmått över flera 28-dagarskuror. Patienterna fick Cayston med samma frekvens (2 eller 3 gånger per dag) som de fått Cayston eller placebo med i de randomiserade studierna. Patienterna fortsatte med sin baslinjemedicinering och till flertalet patienter gavs när så var indikerat ytterligare antibiotika för att behandla exacerbationer. Varje 28-dagarskur med Cayston följdes av en 28-dagarsperiod utan läkemedel. Under nio 28-dagars behandlingskuror visade mätningar av lungfunktion (FEV₁), CFQ-R *respiratory symptoms scores* och täthet av *P. aeruginosa* i sputum en trend mot förbättring medan patienterna stod under behandling, jämfört med när de var utan behandling. På grund av studiens okontrollerade natur och förekommande samtidig medicinering kan dock inga slutsatser dras med avseende på bibehållandet av de observerade kortsiktiga fördelarna vid efterföljande behandlingskuror.

Pediatriisk population

Totalt 137 pediatriiska patienter i åldern 6 till 17 år med kronisk infektion med *P. aeruginosa* och förväntad $FEV_1 \leq 75\%$ har fått Cayston i kliniska fas 2- och fas 3-studier. Pediatriiska patienter upplevde kliniska förbättringar med aztreonam i form av ökad FEV_1 , förbättrad CFQ-R *respiratory symptoms scores* och minskad täthet av *P. aeruginosa* i sputum. Cayston är indicerat för användning för pediatriiska patienter i åldern 6 år och äldre med upprepade cykler bestående av 28 dagar med behandling följt av 28 dagar utan behandling med Cayston baserat på ovanstående kliniska erfarenhet.

Utöver de 137 pediatriiska patienterna med kronisk infektion med *P. aeruginosa* har Cayston studerats i två kliniska studier på pediatriiska patienter med nydebuterad infektion/kolonisering med *P. aeruginosa*.

GS-US-205-0162

I en öppen fas 2-studie (GS-US-205-0162) fick 105 pediatriiska patienter i åldern 3 månader till < 18 år (24 patienter i ålder 3 månader till < 2 år, 25 patienter i åldern 2 till 6 år, 56 patienter i åldern 6 till < 18 år) med CF och dokumenterad initial/nydebuterad infektion/kolonisering med *P. aeruginosa* Cayston 3 gånger dagligen under en enstaka 28-dagars kur.

Av de 101 patienter, samtliga med odlingar positiva för *P. aeruginosa* inom 30 dagar från rekrytering till studien varav 56 (55,4 %) var fria från *P. aeruginosa* vid baslinjen, som slutförde en 28-dagars behandlingskur var 89,1 % (n=90) fria från *P. aeruginosa* vid behandlingens slut (dag 28) och 75,2 % (n=76) var fria från *P. aeruginosa* 1 månad efter behandlingens slut (dag 56). Totalt 79 patienter som slutförde en 28-dagars behandlingskur och som inte fick någon ytterligare antipseudomonasantibiotika under behandlingsperioden var utvärderingsbara 6 månader efter behandlingens slut; av dessa förblev 58,2 % (n=46) fria från *P. aeruginosa* under hela denna tidsperiod.

GS-US-205-1850

I en fas 3b-studie (GS-US-205-1850) fick 149 pediatriiska patienter i åldern 3 månader till < 18 år (30 patienter i åldern 3 månader till < 2 år, 42 patienter i åldern 2 till < 6 år, 77 patienter i åldern 6 till < 18 år) med CF och nydebuterad infektion/kolonisering med *P. Aeruginosa*, Cayston 3 gånger dagligen och randomiserades till behandling under 14 dagar (74 patienter) respektive 28 dagar (75 patienter) i förhållandet 1:1.

Behandlingen med 14-dagarskuren visade sig inte vara lika effektiv som behandlingen med 28-dagarskuren. Därför är 28-dagarskuren fortfarande rekommenderad behandling.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Sputumkoncentrationer

Enskilda patienters aztreonamkoncentrationer i sputum uppvisade betydande variabilitet. För de kombinerade placebokontrollerade fas 3-studierna var de genomsnittliga sputumkoncentrationerna, tio minuter efter en engångsdos om 75 mg inhalerat aztreonam dag 0, 14 och 28, hos 195 CF-patienter 726 µg/g, 711 µg/g respektive 715 µg/g, vilket visar att aztreonam inte ackumuleras efter upprepad dosering.

Plasmakoncentrationer

Enskilda patienters aztreonamkoncentrationer i plasma uppvisar betydande variabilitet.

En timme efter en engångsdos om 75 mg inhalerat aztreonam (vid ungefärlig maxkoncentration i plasma) var den genomsnittliga plasmanivån hos CF-patienter 0,59 µg/ml. Genomsnittliga maximala plasmanivåer dag 0, 14 och 28 i en kur med 75 mg inhalerat aztreonam 3 gånger dagligen var 0,55 µg/ml, 0,67 µg/ml respektive 0,65 µg/ml, vilket visar att aztreonam inte ackumuleras systemiskt efter dosering 3 gånger dagligen. Däremot är serumkoncentrationen av aztreonam efter administrering av aztreonam för injektion (500 mg) ca 54 µg/ml.

Aztreonamkoncentrationer i plasma hos pediatrika patienter i åldern 3 månader till < 6 år är jämförbara med dem som observeras hos barn > 6 år, ungdomar och vuxna.

Distribution

Proteinbindningen av aztreonam i plasma är cirka 77 % vid kliniskt relevanta plasmakoncentrationer.

Metabolism

Aztreonam metaboliseras inte i någon högre grad. Huvudmetaboliten (SQ26,992) är inaktiv och bildas genom att betalaktamringen öppnas på grund av hydrolys. Data från återvinning visar att cirka 10 % av dosen utsöndras som denna metabolit.

Eliminering

Inhalerat aztreonam har en eliminationshalveringstid i serum på ca 2,1 timmar, vilket motsvarar den som rapporterats för aztreonam för injektion. Cirka 10 % av den totala inhalerade aztreonam-dosen utsöndras i urinen som oförändrat läkemedel, jämfört med 60-65 % efter intravenös administrering av aztreonam för injektion. Systemiskt absorberat aztreonam elimineras ungefär likvärdigt genom aktiv tubulär sekretion och glomerulusfiltration.

Farmakokinetik hos särskilda grupper

Ålder och kön

Varken ålder eller kön hade några kliniskt relevanta effekter på farmakokinetiken hos aztreonam.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Farmakokinetiska studier har inte utförts på patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Farmakokinetiska egenskaper hos aztreonam för injektion

Maximala nivåer av aztreonam uppnås ungefär en timme efter i.m. administrering. Efter identiska i.m. eller i.v. engångsdoser är serumkoncentrationerna jämförbara efter 1 timme (1,5 timme efter start av i.v. infusion) med likartade kurvor för serumkoncentrationen därefter. Aztreonams genomsnittliga halveringstid i serum var 1,7 timmar hos försökspersoner med normal njurfunktion, oberoende av dos och administreringssätt. Hos friska försökspersoner hade 60–70 % av en i.m. eller i.v. engångsdos återvunnits i urinen efter 8 timmar och utsöndringen via urinen var i princip fullständig efter 12 timmar.

Pediatrik population

De placebokontrollerade registreringsstudierna i fas 2 och fas 3 medgav jämförelse av plasmakoncentrationen 1 timme efter dosering av Cayston efter ålder (6 till 12 år, 13 till 17 år och ≥ 18 år). Data från dessa studier visade minimala skillnader i genomsnittlig aztreonamkoncentration i plasma mellan åldersgrupperna med patienter som fick Cayston 3 gånger dagligen.

Poolade plasmakoncentrationsdata från registreringsstudierna i fas 2 och fas 3 gav vissa belägg för lägre genomsnittliga sputumkoncentrationer hos patienter i åldern 13 till 17 år efter en dos av Cayston

3 gånger dagligen. Emellertid var alla genomsnittliga sputumkoncentrationer förenade med relativt stora standardavvikelser.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

En toxikologisk 104-veckors studie på råtta i syfte att utvärdera karcinogeniciteten av stigande doser av inhalerat aztreonam visade ingen läkemedelsrelaterad ökning av maligna tumörer.

Gentoxicitetsstudier (analys av kromosomavvikelse och mutation i muslymfom) med aztreonam var negativa.

Fertilitets-, teratologi-, perinatal- och postnatalstudier utfördes med aztreonam för intravenös injektion på råtta vid dagliga doser om upp till 750 mg/kg utan några biverkningar. Överlevnadsfrekvensen under diperioden var något lägre hos avkomman till råttor som fick den högsta dosen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

L-lysin

Vätska

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Injektionsflaska med pulver: 4 år.

Vätska: 3 år.

Cayston bör användas omedelbart efter beredning. Om den färdigberedda lösningen inte används omedelbart, måste den förvaras vid 2°C-8°C och användas inom 8 timmar. Förvaringstid under användning och förvaringsförhållanden före användning är användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Injektionsflaska med pulver och ampull med vätska: Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Kan förvaras utanför kylskåp men under 25°C i upp till 28 dagar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska med pulver: Injektionsflaska av gulbrunt typ 1-glas med silikoniserad, grå gummipropp och avdragbar aluminiumkapsyl med ett blått lock.

Vätska: 1 ml ampull av lågdensitetspolyeten.

Varje 28-dagarsförpackning med Cayston innehåller 84 injektionsflaskor med frystorkat aztreonam och 88 ampuller med vätska. De fyra extra ampullerna med vätska medföljer med tanke på eventuellt spill.

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga:

- 28-dagarsförpackning med Cayston
- Förpackning innehållande en 28-dagarsförpackning med Cayston plus en Altera-nebulisator

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning

Cayston skall endast beredas med medföljande vätska. Efter beredning är Cayston en klar, färglös till svagt färgad lösning.

Cayston bör administreras omedelbart efter beredning med vätska. Cayston bör inte beredas förrän det är dags att administrera en dos. En injektionsflaska av glas med Cayston öppnas genom att försiktigt avlägsna det blå locket och metallringen och sedan den grå gummiproppen. Vätskan pressas ut ur en ampull med vätska till injektionsflaskan av glas. Injektionsflaskan roteras sedan varsamt tills innehållet är helt upplöst. Den beredda Caystonlösningen hålls sedan i Altera-nebulisatorn och dosen administreras.

Cayston administreras via inhalation under 2-3 minuter med en Caystonspecifik Altera-nebulisator och Altera-aerosolgenerator ansluten till en eBase Controller eller en eFlow rapid-styrenhet. Cayston skall inte användas med någon annan typ av nebulisator eller aerosolgenerator. Cayston skall inte blandas med något annat läkemedel i Altera-nebulisatorn. Inga andra läkemedel får läggas i Altera-nebulisatorn.

Bered eller blanda inte Cayston med annan vätska eller annat läkemedel. Bered inte fler än en dos åt gången. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21 september 2009
Datum för den senaste förnyelsen: 26 maj 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

CAYSTON YTTERKARTONG

(Med en Blue box – inte för förpackning tillsammans med Altera-nebulisator)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Cayston 75 mg pulver och vätska till lösning för nebulisator
aztreonam

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska med pulver innehåller 75 mg aztreonam.
Efter beredning innehåller varje ml av lösningen för nebulisator 75 mg aztreonam (som lysin).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Injektionsflaskan med pulver innehåller även L-lysin

Ampullen med vätska innehåller natriumklorid, vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till lösning för nebulisator

84 engångsinjektionsflaskor

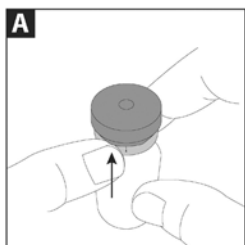
88 engångsampuller med 1 ml vätska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

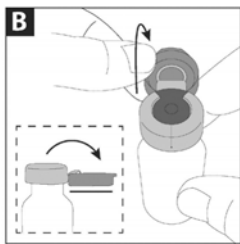
Läs bipacksedeln före användning.

Endast för användning för inhalation. Ska beredas före användning.

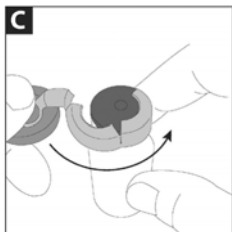
Pulvret ska endast beredas med medföljande vätska.



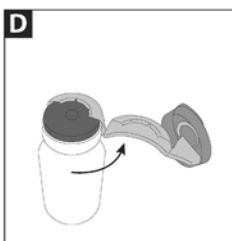
Steg A: Placera injektionsflaskan på en plan yta med det blå locket pekande mot dig. Håll i injektionsflaskan stadigt med ena handen och vik långsamt upp det blå locket med andra handen.



Steg B: Drag det blå locket ned i en jämn (vågrät) ställning (där de blå lockets botten är uppåt) för att förbereda avlägsnandet av metallfliken. Riv inte bort metallfliken helt och hållet.



Steg C: Håll fortsättningsvis stadigt i injektionsflaskan och dra långsamt med andra handen det blå locket moturs. Vrid inte det blå locket.



Steg D: Fortsätt att långsamt dra i det blå locket moturs när metallfliken öppnas tills metallfliken är helt och hållet avlägsnad.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Kan förvaras utanför kylskåp men under 25°C i upp till 28 dagar.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/543/001; 28-dagarsförpackning med Cayston

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Cayston 75 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

(Ytterkartong innehållande en 28-dagars förpackning med Cayston och en Altera-nebulisator med en Blue box)

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Cayston 75 mg pulver och vätska till lösning för nebulisator
aztreonam

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska med pulver innehåller 75 mg aztreonam.
Efter beredning innehåller varje ml av lösningen för nebulisator 75 mg aztreonam (som lysin).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Injektionsflaskan med pulver innehåller även L-lysin

Ampullen med vätska innehåller natriumklorid, vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till lösning för nebulisator

84 engångsinjektionsflaskor

88 engångsampuller med 1 ml vätska

Denna förpackning innehåller en Altera-nebulisator.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för användning för inhalation. Ska beredas före användning.

Pulvret ska endast beredas med medföljande vätska.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Kan förvaras utanför kylskåp men under 25°C i upp till 28 dagar.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/543/002; 28-dagarsförpackning med Cayston plus en Altera-nebulisator

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Cayston 75 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

CAYSTON YTTERKARTONG

(Ingen Blue box – användning endast för förpackning tillsammans med Altera-nebulisator)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Cayston 75 mg pulver och vätska till lösning för nebulisator
aztreonam

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska med pulver innehåller 75 mg aztreonam.
Efter beredning innehåller varje ml av lösningen för nebulisator 75 mg aztreonam (som lysin).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Injektionsflaskan med pulver innehåller även L-lysin

Ampullen med vätska innehåller natriumklorid, vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till lösning för nebulisator

84 engångsinjektionsflaskor

88 engångsampuller med 1 ml vätska

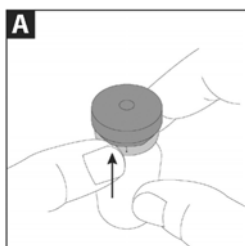
Denna förpackning ska inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

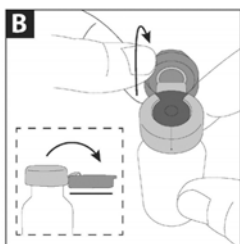
Läs bipacksedeln före användning.

Endast för användning för inhalation. Ska beredas före användning.

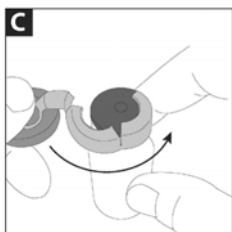
Pulvret ska endast beredas med medföljande vätska.



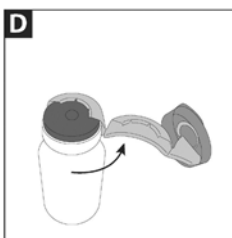
Steg A: Placera injektionsflaskan på en plan yta med det blå locket pekande mot dig. Håll i injektionsflaskan stadigt med ena handen och vik långsamt upp det blå locket med andra handen.



Steg B: Drag det blå locket ned i en jämn (vågrät) ställning (där de blå lockets botten är uppåt) för att förbereda avlägsnandet av metallfliken. Riv inte bort metallfliken helt och hållet.



Steg C: Håll fortsättningsvis stadigt i injektionsflaskan och dra långsamt med andra handen det blå locket moturs. Vrid inte det blå locket.



Steg D: Fortsätt att långsamt dra i det blå locket moturs när metallfliken öppnas tills metallfliken är helt och hållet avlägsnad.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Kan förvaras utanför kylskåp men under 25°C i upp till 28 dagar.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/543/002; 28-dagarsförpackning med Cayston plus en Altera-nebulisator

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Cayston 75 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**CAYSTON INNERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Cayston 75 mg pulver och vätska till lösning för nebulisator
aztreonam

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska med pulver innehåller 75 mg aztreonam.
Efter beredning innehåller varje ml av lösningen för nebulisator 75 mg aztreonam (som lysin).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Injektionsflaskan med pulver innehåller även L-lysin

Ampullen med vätska innehåller natriumklorid, vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till lösning för nebulisator

42 engångsinjektionsflaskor

44 engångsampuller med 1 ml vätska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Endast för användning för inhalation. Ska beredas före användning.

Pulvret ska endast beredas med medföljande vätska.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Kan förvaras utanför kylskåp men under 25°C i upp till 28 dagar.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/543/001: 28-dagarsförpackning med Cayston
EU/1/09/543/002: 28-dagarsförpackning med Cayston plus en Altera-nebulisator

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Cayston 75 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKAN MED CAYSTON

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Cayston 75 mg pulver till lösning för nebulisator
aztreonam

Endast för användning för inhalation.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

75 mg

6. ÖVRIGT

GILEAD

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ AMPULLEN MED VÄTSKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Solvent for Cayston
Sodium Chloride 0.17 %

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Inhalation use only

3. UTGÅNGSDATUM

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml

6. ÖVRIGT

GILEAD SCIENCES

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Cayston 75 mg pulver och vätska till lösning för nebulisator aztreonam

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Cayston är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Cayston
3. Hur du använder Cayston
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Cayston ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Cayston är och vad det används för

Cayston innehåller den aktiva substansen aztreonam. Cayston är ett antibiotikum som används för att hämma kronisk lunginfektion orsakad av bakterien *Pseudomonas aeruginosa* vid cystisk fibros hos patienter från 6 års ålder. Cystisk fibros, även kallad mukoviskidos, är en livshotande, ärftlig sjukdom som påverkar slemkörtlarna i invärtes organ, särskilt lungorna, men även levern, bukspottkörteln och mag- och tarmkanalen. Cystisk fibros i lungorna leder till att lungorna täpps igen med tjockt, klabbigt slem. Detta gör det svårt att andas.

2. Vad du behöver veta innan du använder Cayston

Använd inte Cayston

- **om du är allergisk** mot aztreonam eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Cayston:

- om du är **allergisk mot något annat antibiotikum** (som penicilliner, cefalosporiner och/eller karbapenemer)
- om du inte tål eller upplever trångghetskänsla i bröstet när du tar andra inhalede läkemedel
- om du har **njurproblem**
- om du någon gång har **hostat upp blod**
- om du någon gång har haft **låga värden vid lungfunktionstester**.

Om något av detta gäller dig, ska du **tala om det för din läkare** innan du använder Cayston.

Eftersom Cayston är ett läkemedel för inhalation kan Cayston orsaka hosta och detta kan leda till blodiga upphostningar. Om du någon gång har hostat upp blod, ska du endast använda Cayston om din läkare anser att fördelen med att ta det här läkemedlet är större än risken för blodiga upphostningar.

Under behandling med Cayston kan resultaten av lungfunktionstester tillfälligt försämrats men effekten är vanligen inte långvarig.

Barn

Cayston ska inte användas till barn under 6 år.

Andra läkemedel och Cayston

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Det finns inga kliniska data om användningen av Cayston hos gravida kvinnor, och därför bör du inte använda Cayston under graviditet om du inte uttryckligen har diskuterat detta med din läkare.

Om du planerar att amma, be din läkare om råd innan du tar Cayston. Du kan amma under behandling med Cayston eftersom den mängd Cayston som troligen går över till ditt barn vid amning är extremt liten.

Körförmåga och användning av maskiner

Cayston förväntas inte påverka din förmåga att köra eller använda maskiner.

3. Hur du använder Cayston

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är:

- **Använd Cayston 3 gånger dagligen i upprepade cykler bestående av 28 dagar med behandling följt av 28 dagar utan behandling.** Var och en av de tre doserna ska tas med minst 4 timmars mellanrum genom inhalation med användning av en Altera-nebulisator. Du kan använda antingen en eBase Controller eller en eFlow rapid-styrenhet tillsammans med Altera-nebulisatorn.
- Varje dos består av en injektionsflaska med Cayston blandad med en ampull med vätska. Cayston måste blandas med vätska innan den inhaleras genom Altera-nebulisatorn.

Håll den beredda Cayston-lösningen i Altera-nebulisatorn (se nedan). Varje behandling tar ca 2-3 minuter att inhalera.

Använd ett bronkvidgande medel före varje dos av Cayston. Kortverkande bronkvidgande medel kan tas mellan 15 minuter och 4 timmar före varje dos av Cayston och långverkande bronkvidgande medel kan tas mellan 30 minuter och 12 timmar före varje dos av Cayston.

Om du använder andra inhalationsterapier mot cystisk fibros, är den rekommenderade ordningsföljden för användning:

1. bronkvidgande medel
2. slemlösande medel (ett läkemedel som bidrar till att lösa upp det tjocka slemmet som produceras i lungorna)
och slutligen:
3. Cayston.

Blanda inte Cayston med några andra läkemedel i Altera-nebulisatorn.

- Lägg inte andra läkemedel i Altera-nebulisatorn.
- Lägg inte intravenöst (injicerbart) aztreonam i Altera-nebulisatorn. Intravenöst aztreonam är inte lämpligt för inhalation.

Hur du använder Cayston med Altera-nebulisatorn

Du behöver följande:

- En gulbrun injektionsflaska med Cayston med ett blått lock.
- En plastampull med vätska (0,17 % v/v natriumklorid). Informationen på ampullerna med vätska anges endast på engelska (se avsnitt 6).
- En Altera-nebulisator med en Altera-aerosolgenerator ansluten till en eFlow styrenhet typ 178 (eFlow rapid) eller typ 678 (eBase Controller).

Du måste använda den Cayston-specifika Altera-nebulisatorn med Altera-aerosolgenerator.

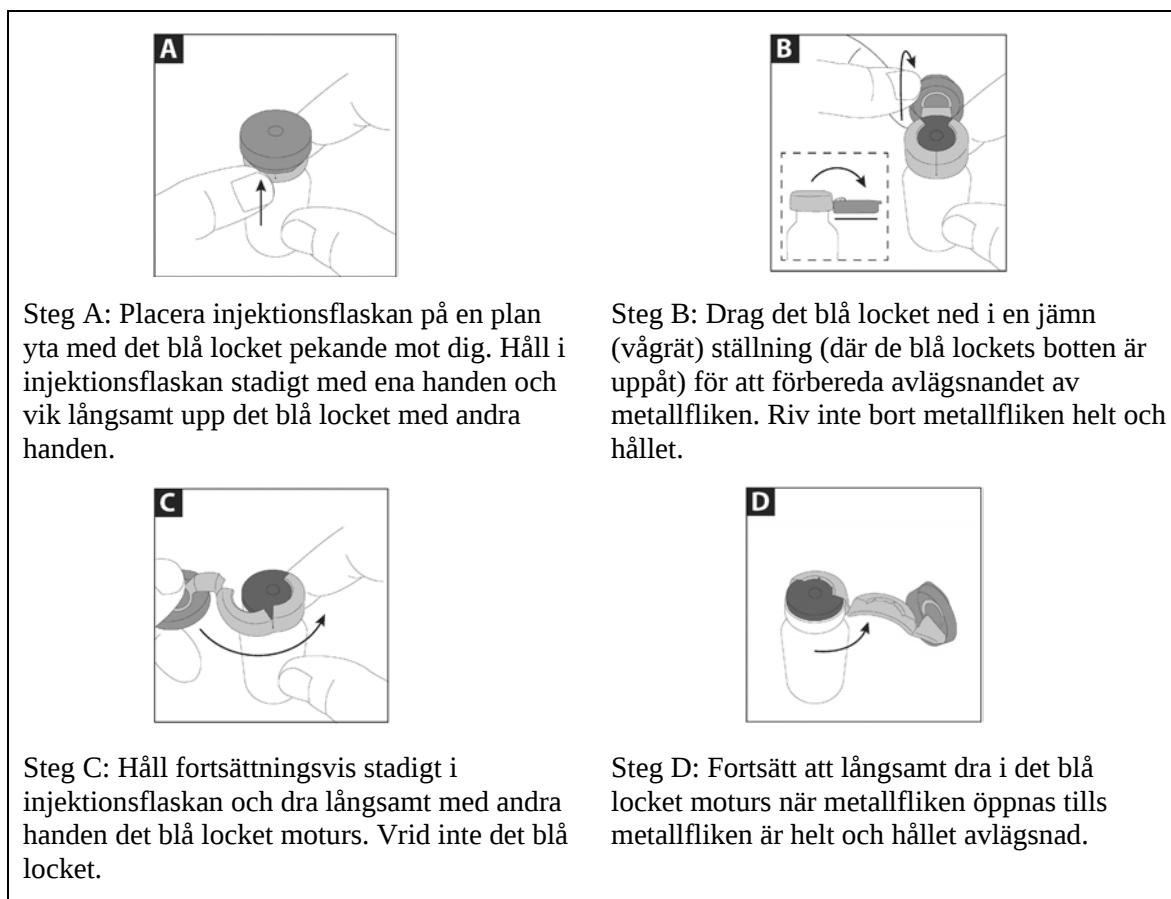
Försök inte att använda Cayston med någon annan typ av nebulisator (inklusive eFlow rapid-nebulisatorn).

Kontrollera att nebulisatorn fungerar som den ska innan du börjar behandlingen med Cayston. Läs noga tillverkarens bruksanvisning som medföljer ditt Altera-nebulisatorsystem.

Bered Cayston för inhalation

- Bered inte Cayston förrän du är klar att administrera en dos.
 - Använd inte Cayston om du märker att förpackningen inte är intakt.
 - Använd inte Cayston om det har förvarats utanför kylskåp i över 28 dagar.
 - Använd inte vätskan eller beredd Cayston-lösning om den är grumlig eller om det finns partiklar i lösningen.
1. **Ta en gulbrun injektionsflaska med Cayston och en ampull med vätska** från kartongen. Du måste sära ampullerna med vätska genom att varsamt dra isär dem.
 2. **Knacka försiktigt på den gulbruna injektionsflaskan** som innehåller Cayston så att pulvret faller till botten. Detta bidrar till att säkerställa att du får rätt dos läkemedel.

3. Följ steg A till D i figur 1 nedan för att öppna den gulbruna injektionsflaskan:



Figur 1

4. Kasta metallfliken på ett säkert sätt. Ta försiktigt bort (men kassera inte ännu) gummiproppen.
5. **Öppna ampullen med vätska** genom att vrida av spetsen. Pressa ut allt innehåll in i injektionsflaskan (figur 2). Roter sedan injektionsflaskan varsamt tills pulvret har lösts upp helt och vätskan är klar.

Det är bäst att använda Cayston omedelbart efter det att du har berett lösningen. Om du emellertid inte kan använda den beredda dosen omedelbart, ska du sätta tillbaka proppen i injektionsflaskan och förvara den i kylskåp. Använd den färdigberedda lösningen inom 8 timmar.

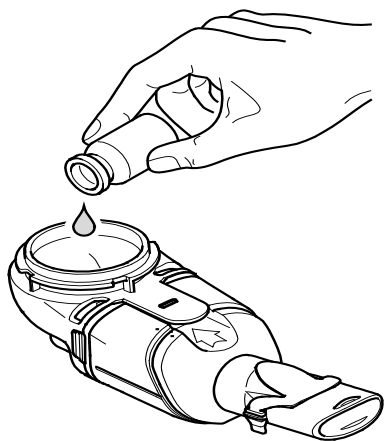


Figur 2

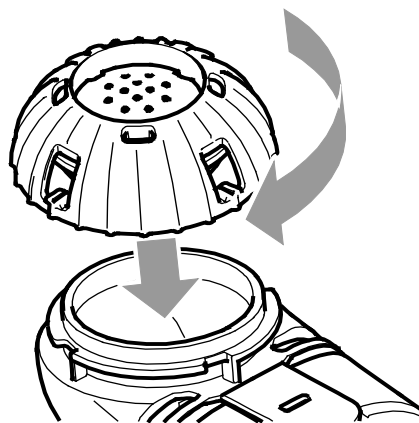
Förbered Altera-nebulisatorn för att använda Cayston

1. **Se till att Altera-nebulisatorn** står på en plan, stabil yta.

2. **Ta av läkemedelslocket** genom att vrida det moturs.
3. **Häll all beredd Cayston från injektionsflaskan** in i Altera-nebulisatorns läkemedelsbehållare (figur 3a). Var noga med att tömma injektionsflaskan helt. Knacka försiktigt injektionsflaskan mot sidan av läkemedelsbehållaren om så behövs.
4. **Stäng läkemedelsbehållaren** genom att passa in läkemedelslockets kilar i kilspåren på behållaren. Tryck ned och vrid locket medurs tills det tar stopp (figur 3b).



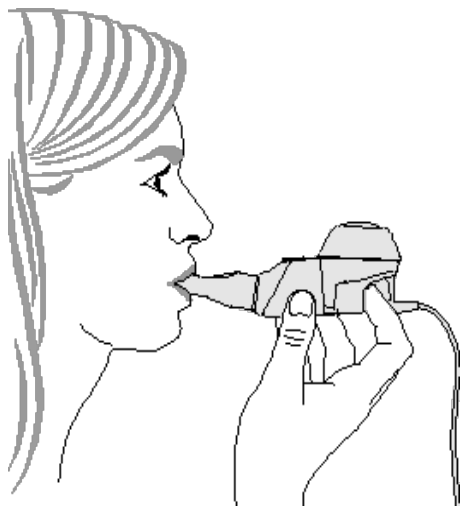
Figur 3a



Figur 3b

Hur du använder Altera-nebulisatorn för att använda Cayston

1. **Börja behandlingen.** Sätt dig avspänt med upprätt rygg. Håll nebulisatorn vågrätt och sätt in munstycket i munnen och slut läpparna om det (figur 4).



Figur 4

Håll nebulisatorn vågrätt.

2. **Tryck på knappen On/Off** på styrenheten. Du hör en ton.
3. **Efter några sekunder** börjar aerosoldimma att flöda in i Altera-nebulisatorns nebuliseringskammare. Om aerosoldimma inte börjar flöda, se bruksanvisningen till Altera för information.

4. **Andas som vanligt** (andas in och andas ut) genom munstycket. Undvik att andas genom näsan. Fortsätt att lugnt andas in och ut till dess att behandlingen är slutförd.
 5. **När läkemedlet är slut**, hör du en ljudsignal som innebär ”behandlingen slutförd” (2 toner).
 6. **Öppna läkemedelslocket** när behandlingen är slutförd för att kontrollera att allt läkemedel har använts. Några få droppar läkemedel kan finnas kvar i behållaren efter behandlingens slut. Om det finns mer än några få droppar vätska kvar, sätter du tillbaka läkemedelslocket och startar om behandlingen.
 7. **När behandlingen är slutförd**, kopplar du loss styrenheten och tar isär Altera-nebulisatorn för rengöring och desinfektering. För fullständig information om rengöring och desinfektering, se tillverkarens bruksanvisning som medföljer Altera-nebulisatorn.
- Vad händer om du behöver avbryta behandlingen innan den är slutförd?**
8. Om du av något skäl måste avbryta behandlingen innan den är slutförd, trycker du ned knappen On/Off i en hel sekund. Starta om behandlingen genom att trycka ned knappen On/Off i en hel sekund och starta sedan om behandlingen.

Utbyte av Altera-nebulisatorn

Se bruksanvisningen till Altera-nebulisatorn för vägledning när du ska byta ut nebulisatorn. Om du märker att prestandan har förändrats innan denna tid har gått (t.ex. om det tar längre tid att producera dimma, mer än 5 minuter), se bruksanvisningen till Altera-nebulisatorn.

Om du använt för stor mängd av Cayston

Om du har tagit för stor mängd av Cayston ska du genast prata med läkare eller apotekspersonal.

Om du har glömt att använda Cayston

Om du glömmer en dos kan du fortfarande ta alla 3 dagliga doser så länge som det går 4 timmar mellan varje dos. Om det inte går att ta 3 doser med 4 timmars mellanrum, får du hoppa över den glömda dosen.

Om du slutar att använda Cayston

Sluta inte att använda Cayston utan att först prata med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om du får hudutslag, ska du omedelbart tala om det för din läkare, eftersom detta kan innebära att du har en allergisk reaktion mot Cayston.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Hosta
- Nästäppa
- Väsande andning
- Halsont
- Andnöd
- Feber. Detta kan vara vanligare hos barn än hos vuxna.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Andningssvårigheter
- Obehag i bröstet
- Rinnande näsa
- Blodiga upphostningar
- Hudutslag
- Ledvärk
- Låga värden vid lungfunktionstester

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Ledsvullnad

Följande biverkningar har observerats efter användning av aztreonam för injektion, men inte efter användning av Cayston: svullnad i ansiktet, läpparna, tungan och/eller halsen med sväljnings- eller andningssvårigheter, svettning, hudirritation och flagning av huden, kliande hudutslag, hudrodnad, små röda prickar och, i mycket sällsynta fall, blåsor i huden. Allt detta kan vara tecken på en allergisk reaktion.

Tala om för din läkare om du upplever några av dessa biverkningar.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Cayston ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskans etikett, ampullen med vätska och kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Injektionsflaska med pulver och ampull med vätska:

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). De öppnade injektionsflaskorna kan också förvaras utanför kylskåp men under 25°C i upp till 28 dagar.

Använd detta läkemedel omedelbart efter beredning. Om den färdigberedda lösningen inte används omedelbart, måste den förvaras vid 2°C-8°C och användas inom 8 timmar. Bered inte fler än en dos åt gången.

Använd inte detta läkemedel om du märker att förpackningen inte är intakt.

Använd inte detta läkemedel om det har förvarats utanför kylskåp i över 28 dagar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Injektionsflaskan med pulver innehåller 75 mg aztreonam (som lysin).

- Ampullen med vätska innehåller vatten för injektionsvätskor och natriumklorid. Texten på ampullerna står endast på engelska. Informationen som står på ampullerna visas nedan:

Vätska till lösning till Cayston
Natriumklorid 0,17 %
Endast för användning för inhalation
1 ml
GILEAD SCIENCES

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Cayston är ett vitt till benvitt pulver och vätska till lösning för nebulisator.

Cayston levereras i 2 ml injektionsflaskor av gulbrunt glas med grå gummipropp och avdragbar aluminiumkapsyl med ett blått lock.

1 ml vätska levereras i plastampuller.

Varje 28-dagarsförpackning med Cayston innehåller 84 injektionsflaskor med frystorkat Cayston och 88 ampuller med vätska. De fyra extra ampullerna med vätska medföljer med tanke på eventuellt spill.

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga:

- 28-dagarsförpackning med Cayston
- Förpackning innehållande en 28-dagarsförpackning med Cayston plus en Altera-nebulisator

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

Tillverkare:

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
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

Deutschland

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

Eesti

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

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

Malta

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

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 (GSR) S.R.L.
Tel: +40 31 631 18 00

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
Tfn: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113700

Denna bipacksedel ändrades senast .

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.