

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cayston 75 mg pulver og solvens til opløsning til nebulisator.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder aztreonamlysin svarende til 75 mg aztreonam. Efter rekonstituering indeholder opløsningen til nebulisator 75 mg aztreonam.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver og solvens til opløsning til nebulisator.

Hvidt til offwhite pulver.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Cayston er indiceret til suppresserende behandling af kroniske lungeinfektioner forårsaget af *Pseudomonas aeruginosa* hos patienter med cystisk fibrose (CF) i alderen 6 år og derover.

Officielle retningslinjer om korrekt brug af antibakterielle stoffer skal tages i betragtning.

### **4.2 Dosering og administration**

#### Dosering

Patienten skal anvende en bronkodilatator før hver dosis Cayston. Korttidsvirkende bronkodilatatorer kan tages mellem 15 minutter og 4 timer før, og langtidsvirkende bronkodilatatorer kan tages mellem 30 minutter og 12 timer før hver dosis Cayston.

For patienter, som tager flere inhalationsbehandlinger, er den anbefalede rækkefølge for administration følgende:

1. bronkodilatator
2. mukolytika
3. og til sidst Cayston.

*Voksne og børn i alderen 6 år og derover*

Den anbefalede dosis for voksne er 75 mg tre gange i døgnet i 28 dage.

Dosis bør tages med mindst 4 timers mellemrum.

Cayston kan tages i gentagne serier med 28 dages behandling efterfulgt af 28 dage uden behandling med Cayston.

Doseringen for børn i alderen 6 år og derover er den samme som for voksne.

## *Ældre*

De kliniske studier med Cayston omfattede ikke Cayston-behandlede patienter i alderen 65 år og ældre for at fastlægge, om de responderer anderledes på behandlingen end yngre patienter. Hvis Cayston skal ordineres til ældre, er dosis den samme som til andre voksne.

## *Nedsat nyrefunktion*

Det vides, at aztreonam udskilles via nyrerne. Derfor bør Cayston administreres med forsigtighed til patienter med nedsat nyrefunktion (serumkreatinin > 2 gange det øvre normalområde). Dosisjustering er ikke nødvendig ved nedsat nyrefunktion, da den systemiske koncentration af aztreonam efter inhalation af Cayston er meget lav (cirka 1% af den koncentration, som en dosis aztreonam til injektion på 500 mg resulterer i).

## *Nedsat leverfunktion*

Der foreligger ingen data om brugen af Cayston hos patienter med svært nedsat leverfunktion (ALAT eller ASAT større end 5 gange den øvre grænse for normalområdet). Dosisjustering er ikke nødvendig ved nedsat leverfunktion.

## *Pædiatrisk population*

Caystons sikkerhed og virkning hos børn yngre end 6 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

## Administration

Til inhalation.

Cayston må kun anvendes med en Altera-nebulisator og et Altera-aerosolapparat forbundet med en eBase Controller eller en eFlow rapid-styreenhed. For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Allergiske reaktioner

Hvis der opstår en allergisk reaktion over for aztreonam, skal administration af lægemidlet ophøre, og relevant behandling skal iværksættes. Udslæt kan være tegn på en allergisk reaktion på aztreonam.

Der kan forekomme krydsreaktioner hos patienter med allergi over for beta-laktamantibiotika som penicilliner, cefalosporiner og/eller carbapenemer i anamnesen. Data fra dyr og mennesker viser en lav risiko for krydsreaktion mellem aztreonam og beta-laktamantibiotika. Aztreonam, et monobactam, har kun en svag immunogen virkning. Der bør udvises forsigtighed ved administration af Cayston til patienter med beta-laktamallergi i anamnesen.

Følgende sjældne og alvorlige bivirkninger er blevet indberettet efter parenteral anvendelse af andre lægemidler, der indeholder aztreonam: toksisk epidermal nekrolyse, anafylaksi, purpura, erythema multiforme, eksfoliativ dermatitis, urticaria, petekkier, pruritus, diaforese.

## Bronkospasme

Bronkospasme (en akut reduktion i FEV<sub>1</sub> på  $\geq 15\%$ ) kan ses som komplikation i forbindelse med nebulisatoradministrerede behandlinger. Bronkospasme er blevet rapporteret efter administration af Cayston (se pkt. 4.8). Patienterne bør anvende en bronkodilatator inden hver dosis Cayston. Hvis der er mistanke om, at et anfald med bronkospasme er en del af en allergisk reaktion, bør der træffes passende foranstaltninger (se afsnittet "Allergiske reaktioner" ovenfor).

## Hæmoptyse

Inhalation af nebulisatoradministrerede opløsninger kan inducere en hosterefleks. Anvendelse af Cayston til pædiatriske CF-patienter er blevet forbundet med hæmoptyse i behandlingsserierne og kan have forværret underliggende forhold. Cayston bør kun administreres til CF-patienter med aktiv hæmoptyse, hvis fordelene ved behandlingen anses for at opveje risikoen for induktion af yderligere blødning.

## Andre forsigtighedsregler

Virkningen er ikke blevet klarlagt hos patienter med forventet FEV<sub>1</sub> > 75%. Patienter, der inden for de seneste 2 år havde fået påvist *Burkholderia cepacia* i ekspektorat, blev udelukket fra de kliniske studier.

Aztreonam til injektion må ikke anvendes i Altera- eller andre nebulisatorer. Aztreonam til injektion er ikke formuleret til inhalation og indeholder arginin, et stof som vides at kunne forårsage pulmonal inflammation.

## Resistens over for aztreonam, andre antibiotika og mikroorganismer, som fremkommer under behandlingen

Udviklingen af antibiotikaresistente *P. aeruginosa* og superinfektion med andre patogener er potentielle risikofaktorer i forbindelse med antibiotikabehandling. Udvikling af resistens under behandling med inhaleret aztreonam kan begrænse mulighederne for behandling under akutte forværringer. En reduktion i følsomheden af *P. aeruginosa* over for aztreonam og andre beta-laktamantibiotika blev observeret i kliniske studier med Cayston. I et 24-ugers aktivt kontrolleret klinisk studie med Cayston-behandling blev der observeret forøgelse i MIC<sub>90</sub> for alle *P. aeruginosa*-isolater samt i procentdelen af patienter med *P. aeruginosa* resistent (MIC over den parenterale grænseværdi) over for aztreonam, over for mindst et beta-laktamantibiotikum samt over for alle 6 testede beta-laktamantibiotika (se pkt. 5.1). Nedsat *P. aeruginosa*-følsomhed var dog ikke prædiktiv for klinisk virkning af Cayston i løbet af studiet. Blandt patienter med multiresistente *P. aeruginosa* blev der observeret forbedring af de respiratoriske symptomer og lungefunktionen efter behandling med Cayston. Hvis der opstår parenteral *P. aeruginosa*-resistens over for aztreonam eller andre beta-laktamantibiotika, kan det muligvis have konsekvenser for behandling af lungeeksacerbationer med systemiske antibiotika.

Over tid blev der observeret en øget forekomst af methicillin-resistent *Staphylococcus aureus* (MRSA), methicillin-følsom *S. aureus* (MSSA) samt *Aspergillus*- og *Candida*-stammer hos patienter, der fik flere behandlingsforløb med Cayston. En forbindelse mellem vedvarende isolering af MRSA og forværret klinisk udfald er rapporteret i litteraturen. I kliniske studier med Cayston resulterede isolering af MRSA ikke i en forværring af lungefunktionen.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier. Der er imidlertid ikke fundet tegn på lægemiddelinteraktioner med aztreonam i de kliniske studier, hvor behandlingen med Cayston blev ledsaget af bronkodilatatorer, dornase alfa, pancreasenzym, azithromycin, tobramycin, orale steroider (mindre end 10 mg dagligt/20 mg hver anden dag) og inhalerede steroider.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af aztreonam til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Den systemiske koncentration af aztreonam efter inhalation af Cayston er lav sammenlignet med den systemiske koncentration efter en injektion af en standarddosering af aztreonam (cirka 1% af den koncentration, som en dosering af aztreonam til injektion på 500 mg resulterer i).

Cayston bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med aztreonam.

### Amning

Efter administration af aztreonam til injektion udskilles aztreonam i human mælk i meget lave koncentrationer. Den systemiske koncentration af aztreonam efter inhalation af Cayston er cirka 1% af den koncentration, som en standarddosering af aztreonam til injektion resulterer i. Derfor og på grund af lav oral absorption er der meget lille sandsynlighed for, at nyfødte, der bliver ammet, udsættes for aztreonam, hvis moderen bliver behandlet med Cayston.

Cayston kan anvendes under amning.

### Fertilitet

De prækliniske data om aztreonam til injektion indikerer ingen påvirkninger af fertiliteten.

## 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Cayston påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Resumé af sikkerhedsprofil

Vurdering af bivirkninger er baseret på erfaring fra fire kliniske fase 3-studier med CF-patienter med kronisk *P. aeruginosa*-infektion og spontane rapporter efter markedsføring.

I de to placebokontrollerede kliniske fase 3-studier, hvor patienterne fik Cayston i 28 dage, var de hyppigst forekommende bivirkninger med Cayston hoste (58%), tilstoppet næse (18%), hvæsende vejrtrækning (15%), faryngolaryngeale smerter (13%), pyreksi (12%) og dyspnø (10%).

En akut reduktion på  $\geq 15\%$  i FEV<sub>1</sub> er en komplikation, der ses i forbindelse med nebulisatoradministrerede behandlinger, herunder med Cayston (se pkt. 4.4).

### Resumé af bivirkninger i tabelform

Bivirkninger fra kliniske studier og erfaring efter markedsføring, som anses for at være i det mindste muligt relaterede til behandlingen, er opført nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed.

Hyppigheden defineres som følger: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) og ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ).

<i>Luftveje, thorax og mediastinum:</i>	
Meget almindelig:	hoste, tilstoppet næse, hvæsende vejrtrækning, faryngolaryngeale smerter, dyspnø
Almindelig:	bronkospasme <sup>1</sup> , ubehag i brystet, rinoré, hæmoptyse <sup>1</sup>
<i>Hud og subkutane væv:</i>	
Almindelig:	udslæt <sup>1</sup>
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	
Almindelig:	artralgi
Ikke almindelig:	hævede led
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	
Meget almindelig:	pyreksi
<i>Undersøgelser:</i>	
Almindelig:	nedsat lungefunktionstest <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Se Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Bronkospasme*

Nebulisatoradministrerede behandlinger, herunder med Cayston, kan være forbundet med bronkospasme (en akut reduktion på  $\geq 15\%$  i FEV<sub>1</sub>). Der henvises til pkt. 4.4.

#### *Hæmoptyse*

Inhalation af nebulisatoradministrerede opløsninger kan inducere en hosterefleks, hvilket kan forværre underliggende forhold (se pkt. 4.4)

#### *Allergiske reaktioner*

Udslæt er blevet rapporteret ved anvendelse af Cayston og kan være tegn på en allergisk reaktion på aztreonam (se pkt. 4.4).

#### *Nedsat lungefunktionstest*

Nedsat lungefunktionstest er blevet rapporteret med brug af Cayston, men det var ikke forbundet med en vedvarende reduktion af FEV<sub>1</sub> (se pkt. 5.1).

Følgende sjældne og alvorlige bivirkninger er blevet indberettet efter parenteral anvendelse af andre lægemidler, der indeholder aztreonam: toksisk epidermal nekrolyse, anafylaksi, purpura, erythema multiforme, eksfoliativ dermatitis, urticaria, petekkier, pruritus, diaforese.

### Pædiatrisk population

I alt 137 pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år med kronisk *P. aeruginosa*-infektion og forventet FEV<sub>1</sub>  $\leq 75\%$  har fået Cayston i kliniske fase 2- og fase 3-studier (6-12 år, n=35; 13-17 år, n=102).

Pyreksi blev observeret med en højere forekomst hos pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år sammenlignet med voksne.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

## 4.9 Overdosering

Der er ikke påvist bivirkninger, som specielt er forbundet med en overdosis af Cayston. Da plasmakonzentrationen af aztreonam efter administration af Cayston (75 mg) er cirka 0,6 µg/ml sammenlignet med et serumniveau på 54 µg/ml efter administration af aztreonam til injektion (500 mg), forventes der ingen sikkerhedsmæssige problemer i forbindelse med en overdosis af aztreonam.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle stoffer til systemisk brug, andre beta-laktamantibiotika, ATC-kode: J01DF01

#### Virkningsmekanisme

Aztreonam har *in vitro* aktivitet mod gram-negative, aerobe bakterier, herunder *P. aeruginosa*. Aztreonam binder sig til penicillin-bindende proteiner hos følsomme bakterier, hvilket fører til hæmning af bakteriel cellevægssyntese efterfulgt af filamentering og cytolyse.

#### Resistensmekanisme

Tab af følsomhed over for aztreonam hos CF-patienter med *P. aeruginosa* forekommer enten gennem selektion af stammer med mutationer på kromosomet eller mere sjældent gennem erhvervelse af plasmid-/integronmedierede gener.

Kendte resistensmekanismer over for aztreonam medieret af mutation af kromosomale gener omfatter: hyperekspression af klasse C beta-laktamase AmpC og opregulering af effluxpumpen MexAB-OprM. Den kendte resistensmekanisme over for aztreonam medieret ved erhvervelse af gener involverer erhvervelse af ESBL'er (*extended spectrum beta-lactamases*, beta-laktamaser med udvidet spektrum), der hydrolyserer aztreonams fireleddede, nitrogenholdige ring.

ESBL'er fra klasse A, B og D beta-laktamaser kan have aktivitet over for aztreonam. Klasse A beta-laktamaser, som rapporteres at hydrolysere aztreonam, inkluderer VEB-typen (især Sydøstasien), PER-typen (Tyrkiet) og GES- og IBC-typen (Frankrig, Grækenland og Sydafrika). Der er sjældne rapporter om organismer med metallo-beta-laktamaser (MBL'er), klasse B, som er resistente over for aztreonam, VIM-5 (*K. pneumoniae* og *P. aeruginosa* - Tyrkiet), VIM-6 (*P. putida* - Singapore) og VIM-7 (*P. aeruginosa* - USA). Det er imidlertid muligt, at disse organismer udtrykte multiple resistensmekanismer, og at en MBL derfor ikke var årsag til den observerede resistens over for aztreonam. Der er sjældne rapporter om klasse D beta-laktamaser fra kliniske isolater af *P. aeruginosa*, OXA-11 (Tyrkiet) og OXA-45 (USA), som hydrolyserer aztreonam.

#### Mikrobiologi

En enkelt prøve af ekspektorat fra en CF-patient kan indeholde flere stammer af *P. aeruginosa*, og hver stamme kan have forskelligt niveau af *in vitro*-følsomhed over for aztreonam. De laboratoriemetoder, der anvendes til at teste den antimikrobielle *in vitro*-følsomhed i forbindelse med parenteral behandling med aztreonam, kan også anvendes til at monitorere følsomheden af *P. aeruginosa* isoleret fra CF-patienter.

I de placebokontrollerede fase 3-studier med Cayston oversteg de lokale aztreonamkoncentrationer generelt aztreonams MIC-værdier for *P. aeruginosa* uanset følsomhedsniveauet for *P. aeruginosa*.

Op til ni 28-dages behandlingsforløb med 75 mg Cayston 3 gange dagligt resulterede i klinisk vigtige forbedringer i respiratoriske symptomer, lungefunktion og antallet af *P. aeruginosa*-CFU (*colony*

*forming units*) i ekspektorat. Der blev ikke observeret nogen forøgelse i *P. aeruginosa* MIC<sub>50</sub> ( $\pm 2$  fortyndingstrin), hvorimod MIC<sub>90</sub> intermitterende blev forøget til 4 gange den initiale MIC. I et 24-ugers aktivt kontrolleret studie med Cayston-behandling blev der ikke observeret nogen forøgelse i *P. aeruginosa* MIC<sub>50</sub> ( $\pm 2$  fortyndingstrin), hvorimod MIC<sub>90</sub> blev forøget til 4 gange den initiale MIC. Ved slutningen af studiet var procentdelen af patienter med aztreonam-MIC for *P. aeruginosa* over den parenterale grænseværdi ( $> 8 \mu\text{g/ml}$ ) øget fra 34% ved *baseline* til 49%, procentdelen af patienter med *P. aeruginosa* resistent over for mindst et beta-laktamantibiotikum var øget fra 56% ved *baseline* til 67%, og procentdelen af patienter med *P. aeruginosa* resistent over for alle 6 testede beta-laktamantibiotika var øget fra 13% ved *baseline* til 18%. Der er en risiko for, at *P. aeruginosa*-isolater kan udvikle resistens over for aztreonam eller andre beta-laktamantibiotika hos patienter i behandling med Cayston. Fremkomst af parenteral *P. aeruginosa*-resistens over for aztreonam og over for andre beta-laktamantibiotika kan have mulige konsekvenser for behandlingen af lungeeksacerbationer med systemiske antibiotika. Der blev imidlertid set samme forbedringer i lungefunktionen efter behandling med Cayston hos patienter med aztreonam-følsomme og aztreonam-resistente *P. aeruginosa*-isolater.

I studier med op til ni 28-dages behandlingsforløb med Cayston blev der ikke observeret klinisk signifikant stigning i andre gram-negative bakterielle respiratoriske patogener (*Burkholderia*-arter, *Stenotrophomonas maltophilia* og *Alcaligenes*-arter), som fremkom under behandlingen. I løbet af den 6-måneders randomiserede fase i studie GS-US-205-0110 blev der hyppigere isoleret MSSA og MRSA, som fremkom under behandlingen, hos aztreonam-behandlede patienter end hos patienter, der blev behandlet med tobramycin-nebulisatoropløsning (TNS). Størstedelen af de isolater, som fremkom under behandlingen, var intermitterende. Vedvarende isolater af MSSA, som fremkom under behandlingen (defineret som ikke til stede ved *screening/baseline* og derefter til stede ved 3 eller flere på hinanden følgende besøg), forekom hos 6% af de aztreonam-behandlede patienter, sammenlignet med hos 3% af de TNS-behandlede patienter. Intermitterende isolering af MRSA, som fremkom under behandlingen, forekom hos 7% af aztreonam-behandlede patienter sammenlignet med hos 1% af de TNS-behandlede patienter og vedvarende isolering af MRSA, som fremkom under behandlingen, forekom hos 3% af aztreonam-behandlede patienter sammenlignet med hos ingen TNS-behandlede patienter. En forbindelse mellem vedvarende isolering af MRSA og mere alvorlig sygdom og forøget mortalitet er blevet rapporteret i litteraturen. I kliniske studier med Cayston førte isolering af MRSA ikke til en forværring af lungefunktionen.

### Klinisk virkning og sikkerhed

Cayston blev sammenlignet med TNS i løbet af tre 28-dages behandlingsforløb i et randomiseret, aktivt kontrolleret, multicenterstudie (GS-US-205-0110). Patienter, der deltog i dette studie i Europa, og som gennemførte mindst en behandlingsserie med Cayston eller TNS i den randomiserede fase, kunne derefter få op til tre 28-dages behandlingsserier med Cayston i en åben forlængelsesfase. Inklusionskriterierne omfattede CF, forventet FEV<sub>1</sub>  $\leq 75\%$ , stabil lungesygdom, en nylig ekspektorat-kultur positiv for *P. aeruginosa* og tidligere behandling med aerosol-antibiotika uden påvisning af lægemiddelintolerans.

Cayston blev vurderet over en periode på 28 dages behandling (ét behandlingsforløb) i to randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede multicenterstudier (CP-AI-005 and CP-AI-007). Patienterne, som deltog i disse studier, kunne derefter få flere behandlingsforløb med Cayston i et åbent opfølgingsstudie (CP-AI-006). Inklusionskriterierne omfattede en CF-*baseline* med en forventet FEV<sub>1</sub> mellem 25% og 75% og kronisk *P. aeruginosa*-lungeinfektion.

I alt blev 539 patienter (78% voksne) behandlet i disse studier. Studierne blev udført med Altera-nebulisatorsystemet til administration af Cayston.

### GS-US-205-0110

I GS-US-205-0110 blev 268 patienter med CF og kronisk *P. aeruginosa*-lungeinfektion randomiseret og fik Cayston (n=136) eller TNS (n=132). 59 pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år blev inkluderet i studiet. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til enten at få aztreonam (75 mg) administreret ved inhalation 3 gange dagligt eller TNS (300 mg) administreret 2 gange dagligt.



Behandlingerne blev administreret i tre serier med 28 dages behandling efterfulgt af 28 dage uden behandling. De sammensatte primære endepunkter var non-inferioritet af Cayston i forhold til TNS med hensyn til relativ ændring fra *baseline* til dag 28 af forventet FEV<sub>1</sub>% og superioritet af Cayston i forhold til TNS i reel ændring fra *baseline* i forventet FEV<sub>1</sub>% over 3 behandlingsforløb (gennemsnittet af den reelle ændring i forventet FEV<sub>1</sub>%, der blev observeret ved slutningen af hvert behandlingsforløb).

Den justerede gennemsnitlige procentvise ændring fra *baseline* til dag 28 i forventet FEV<sub>1</sub>% var hhv. 8,35 og 0,55 i Cayston- og TNS-grupperne (behandlingsforskel: 7,80; p=0,0001; 95% CI: 3,86-11,73). Den justerede gennemsnitlige reelle ændring fra *baseline* i forventet FEV<sub>1</sub>% i løbet af 3 behandlingsforløb var hhv. 2,05 og -0,66 i Cayston- og TNS-grupperne (behandlingsforskel: 2,70; p=0,0023; 95% CI: 0,98-4,43). Patienter, der blev behandlet med aztreonam, oplevede, at der gik længere tid, før der var behov for i.v.-antibiotika mod pseudomonasrelateret lungeinfektion sammenlignet med TNS-behandlede patienter (p=0,0025). Kaplan-Meier-estimat for hyppigheden af denne hændelse ved uge 24 var 36% hos aztreonam-behandlede patienter og 54% hos TNS-behandlede patienter. Desuden havde aztreonam-behandlede patienter færre indlæggelser på grund af respiratoriske hændelser (40 *versus* 58, p=0,044) og færre respiratoriske hændelser, der krævede i.v. eller inhalerede antibiotika mod pseudomonas (84 *versus* 121; p=0,004) end TNS-behandlede patienter. Aztreonam-behandlede patienter viste også større gennemsnitlige forbedringer i CFQ-R-scores for respirationssymptomer sammenlignet med TNS-behandlede patienter i løbet af de 3 behandlingsforløb (6,30 *versus* 2,17; p=0,019).

I den begrænsede undergruppe af patienter, der fik inhaleret tobramycin i færre end 84 dage i løbet af de forudgående 12 måneder (n=40), var forbedringerne i lungefunktionen ved dag 28 og i løbet af tre 28-dages behandlingsforløb numerisk mindre hos aztreonam-behandlede patienter end hos TNS-behandlede patienter.

#### CP-AI-007

CP-AI-007 inkluderede 164 (hovedsageligt) voksne og børn randomiseret i forholdet 1:1, og sammenlignede Cayston 75 mg (80 patienter) med placebo (84 patienter) administreret 3 gange dagligt i 28 dage (et behandlingsforløb). Patienterne måtte ikke have taget antipseudomonale antibiotika i mindst 28 dage før behandling med forsøgsmedicinen.

Lungefunktionen og de respiratoriske symptomer var signifikant forbedret fra *baseline* til Dag 28 hos patienter, som gennemgik et behandlingsforløb med Cayston.

#### CP-AI-005

CP-AI-005 inkluderede 246 voksne (hovedsageligt) og børn. Alle patienter blev behandlet med tobramycin-nebulisatoropløsning (TNS) 300 mg, 2 gange dagligt i fire uger umiddelbart før behandling med Cayston eller placebo enten 2 eller 3 gange dagligt i 28 dage. Patienterne fortsatte med deres *baseline*-medicin, herunder makrolidantibiotika. Patienterne blev randomiseret i forholdet 2:2:1:1 til behandling med aztreonam 75 mg 2 eller 3 gange dagligt eller volumen-matchet placebo 2 eller 3 gange dagligt i 28 dage umiddelbart efter det indledende behandlingsforløb på 28 dage med åbent TNS.

Behandlingen med aztreonam resulterede i signifikante forbedringer i lungefunktion og respiratoriske symptomer ved Dag 28 hos de 66 patienter, der havde fået et behandlingsforløb med Cayston 75 mg 3 gange dagligt.

#### CP-AI-006

CP-AI-006 var et åbent opfølgingsstudie efter CP-AI-005 og CP-AI-007, som evaluerede sikkerheden af gentagen eksponering over for aztreonam og virkningen på sygdomsrelaterede parametre ved flere 28-dages behandlingsforløb. Patienterne fik Cayston med samme hyppighed (2 eller 3 gange dagligt) som de tog Cayston eller placebo i de randomiserede studier. Patienterne

fortsatte med deres *baseline*-medicin, og yderligere antibiotika blev anvendt hos størstedelen af patienterne, når det var påkrævet, til at behandle forværringer. Hvert 28-dages behandlingsforløb med Cayston blev efterfulgt af en 28-dages periode uden medicin. Over ni 28-dages behandlingsforløb viste målinger af lungefunktion (FEV<sub>1</sub>), CFQ-R-scoringer (*cystic fibrosis questionnaire-revised scores*) for det respiratoriske system og antallet af *P. aeruginosa* i ekspektorat en tendens til forbedring, mens patienterne var i behandling, sammenlignet med når de ikke var i behandling. Men p.g.a. den ukontrollerede natur af studiet og samtidigt administreret medicin kan der ikke drages konklusioner med hensyn til, om de fordele, der observeredes på kort sigt, kan opretholdes i eventuelle efterfølgende behandlingsforløb.

### Pædiatrisk population

I alt 137 pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år med kronisk *P. aeruginosa*-infektion og forventet FEV<sub>1</sub> ≤ 75% har fået Cayston i kliniske fase 2- og fase 3-studier. Pædiatriske patienter havde kliniske forbedringer med aztreonam, bestemt ved øget FEV<sub>1</sub>, forbedring i CFQ-R-scores for respiratoriske symptomer og reduktion i antallet af *P. aeruginosa* i ekspektorat. Baseret på ovenstående kliniske erfaring er Cayston indiceret til pædiatriske patienter i alderen 6 år og derover i gentagne serier med 28 dages behandling efterfulgt af 28 dage uden behandling med Cayston.

Udover de 137 pædiatriske patienter med kronisk *P. aeruginosa*-infektion blev Cayston undersøgt i to kliniske studier med pædiatriske patienter med nyopstået *P. aeruginosa*-infektion/-kolonisering:

### GS-US-205-0162

I et åbent fase 2-studie (GS-US-205-0162) blev 105 pædiatriske patienter i alderen 3 måneder til < 18 år (24 patienter i alderen 3 måneder til < 2 år, 25 patienter i alderen 2 til < 6 år, 56 patienter i alderen 6 til < 18 år) med CF og dokumenteret initial/nyopstået infektion/kolonisering med *P. aeruginosa* behandlet med Cayston 3 gange dagligt i en enkelt serie på 28 dage.

Ud af de 101 patienter, der alle havde positive dyrkninger for *P. aeruginosa* inden for 30 dage før, de indgik i studiet, hvoraf 56 (55,4%) var fri for *P. aeruginosa* ved *baseline*, og som gennemførte et 28-dages behandlingsforløb, var 89,1% (n=90) fri for *P. aeruginosa* ved behandlingens afslutning (dag 28), og 75,2% (n=76) var fri for *P. aeruginosa* 1 måned efter behandlingens afslutning (dag 56). I alt 79 patienter, som gennemførte et 28-dages behandlingsforløb, og som ikke fik et ekstra antipseudomonalt antibiotikum i løbet af behandlingsperioden, kunne evalueres 6 måneder efter behandlingens afslutning. Ud af disse var 58,2% (n=46) fortsat fri for *P. aeruginosa* i denne tidsperiode.

### GS-US-205-1850

I et fase 3b-studie (GS-US-205-1850) blev 149 pædiatriske patienter i alderen 3 måneder til < 18 år (30 patienter i alderen 3 måneder til < 2 år, 42 patienter i alderen 2 til < 6 år, 77 patienter i alderen 6 til < 18 år) med CF og nyopstået *P. aeruginosa*-infektion/-kolonisering behandlet med Cayston 3 gange dagligt, randomiseret i 14 dage (74 patienter) og 28 dage (75 patienter) i forholdet 1:1.

Det 14-dages behandlingsforløb viste ikke non-inferioritet over for det 28-dages behandlingsforløb, og derfor forbliver et 28-dages behandlingsforløb den anbefalede behandling.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

#### *Koncentrationer i ekspektorat*

Aztreonamkoncentrationen i ekspektorat fra de enkelte patienter udviste betydelige forskelle. For de samlede placebokontrollerede fase 3-studier var gennemsnitskoncentrationerne i ekspektorat hos 195 CF-patienter ti minutter efter en enkelt dosis på 75 mg inhaleret aztreonam på dag 0, 14 og 28

henholdsvis 726 µg/g, 711 µg/g og 715 µg/g. Dette tyder på, at gentagen dosering af aztreonam ikke fører til øget akkumulation.

### *Plasmakoncentrationer*

Aztreonamkoncentrationer i plasma fra de enkelte patienter udviste betydelige forskelle.

En time efter en enkelt dosis på 75 mg inhaleret aztreonam (cirka ved den maksimale plasmakoncentration) var det gennemsnitlige plasmaniveau hos CF-patienter 0,59 µg/ml. De gennemsnitlige plasmaniveauer på dag 0, 14 og 28 i et forløb med 75 mg inhaleret aztreonam 3 gange dagligt var henholdsvis 0,55 µg/ml, 0,67 µg/ml og 0,65 µg/ml. Dette tyder på, at dosering af aztreonam 3 gange dagligt ikke fører til systemisk akkumulation. I modsætning hertil er serumkoncentrationen efter injektion af aztreonam (500 mg) cirka 54 µg/ml.

Aztreonamkoncentrationen i plasma hos pædiatriske patienter i alderen 3 måneder til < 6 år er sammenlignelig med de koncentrationer, der blev observeret hos børn > 6 år, unge og voksne.

### Fordeling

Plasmaproteinbindingen af aztreonam er cirka 77% ved klinisk relevante plasmakoncentrationer.

### Biotransformation

Aztreonam metaboliseres ikke i udpræget grad. Hovedmetabolitten (SQ26,992) er inaktiv og dannes ved åbning af beta-laktamringen som følge af hydrolyse. Genfindingsdata indikerer, at cirka 10% af dosis udskilles som denne metabolit.

### Elimination

Eliminationshalveringstiden for aztreonam i serum er cirka 2,1 timer efter inhalation svarende til det, som er rapporteret efter injektion af aztreonam. Cirka 10% af den samlede dosis inhaleret aztreonam udskilles i urinen som ikke-metaboliseret lægemiddel sammenlignet med 60-65% efter intravenøs administration af aztreonam til injektion. Systemisk absorberet aztreonam elimineres nogenlunde ligeligt ved aktiv tubulær sekretion og glomerulær filtrering.

### Farmakokinetik i særlige populationer

#### *Alder og køn*

Der var ingen klinisk relevant virkning af alder eller køn i farmakokinetikken for aztreonam.

#### *Nedsat nyre- og leverfunktion*

Der er ikke foretaget farmakokinetiske studier hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

#### *Farmakokinetiske egenskaber for aztreonam til injektion*

Det maksimale niveau af aztreonam nås cirka en time efter i.m.-administration. Efter identiske enkelte i.m.- eller i.v.-doser er serumkoncentrationerne sammenlignelige efter 1 time (1,5 time fra starten af i.v.-infusionen) med ens fald i serumkoncentrationer derefter. Serumhalveringstiden for aztreonam var i gennemsnit 1,7 timer hos personer i studiet med normal nyrefunktion uafhængigt af dosis og indgivelsesvej. Hos raske personer i studiet blev 60-70% af en enkelt i.m.- eller i.v.-dosis genfundet i urinen efter 8 timer, og efter 12 timer var udskillelsen i urinen praktisk talt afsluttet.

## *Pædiatrisk population*

Fase 2- og 3-placebokontrollerede registreringsstudier gjorde det muligt at sammenligne plasmakoncentrationen 1 time efter dosering af Cayston som funktion af alder (6 til 12 år, 13 til 17 år og  $\geq 18$  år). Data fra disse studier viste minimale forskelle i den gennemsnitlige aztreonam-plasmakoncentration mellem aldersgrupperne hos patienterne, der fik Cayston 3 gange dagligt.

Samlede data for koncentrationen i ekspektorat fra fase 2- og 3-registreringsstudier viste nogen evidens for lavere gennemsnitlige koncentrationer i ekspektoratet hos patienterne i alderen 13 til 17 år efter en dosis på Cayston 3 gange dagligt. Alle de gennemsnitlige værdier for koncentrationen i ekspektorat var imidlertid forbundet med relativt store standardafvigelser.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Et 104-ugers inhalations-toksikologistudie med rotter for at bedømme karcinogeniciteten ved stigende doser af aztreonam udviste ingen lægemiddelrelateret stigning i antal maligne tumorer.

Genotoksicitetsstudier (kromosomal afvigelse og muselymfommutationsanalyse) med aztreonam var negative.

Fertilitets-, teratologi-, perinatale og postnatale studier blev udført med aztreonam til i.v.-injektion med rotter ved daglige doser på op til 750 mg/kg uden bivirkninger. Overlevelsesraten i dieperioden var let reduceret hos afkommet af de rotter, som havde fået den højeste dosis.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Pulver

L-lysin

#### Solvens

Natriumchlorid

Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforlideligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

### **6.3 Opbevaringstid**

Hætteglas med pulver: 4 år.

Solvens: 3 år.

Efter rekonstitution bør Cayston anvendes omgående. Hvis den rekonstituerede opløsning ikke anvendes omgående, skal den opbevares ved 2 °C – 8 °C og anvendes inden for 8 timer. Brugeren er ansvarlig for opbevaringstider og tilstanden før brug.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Hætteglas med pulver og ampul med solvens: Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Kan også opbevares uden for køleskab, men under 25 °C, i op til 28 dage.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hætteglas med pulver: Type I-hætteglas af ravfarvet glas med prop af gråt, silikoniseret gummi og aluminiumsforsøgling til afrivning med et blå låg.

Solvens: 1 ml-ampul af lavdensitet-polyethylen.

Hver 28-dages pakning med Cayston indeholder 84 hætteglas med frysetørret aztreonam og 88 ampuller med solvens. De fire ekstra ampuller med solvens medleveres til brug i tilfælde af spild.

Fås i følgende pakningsstørrelser:

- En 28-dages pakning med Cayston
- En pakning, som indeholder én 28-dages pakning med Cayston og én Altera-nebulisator

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

### Rekonstitution

Cayston bør kun rekonstitueres med den medfølgende solvens. Efter rekonstitution er Cayston en klar, farveløs eller let farvet opløsning.

Det anbefales, at Cayston inhaleres umiddelbart efter rekonstituering med solvensen. Cayston bør ikke rekonstitueres, før en dosis er klar til at blive administreret. Et hætteglas med Cayston åbnes ved forsigtigt at fjerne det blå låg og metalringen. Den grå gummiprop fjernes derefter. Væsken fra en ampul med solvens presses ned i hætteglasset. Hætteglasset svinges derefter forsigtigt rundt, indtil indholdet er opløst fuldstændigt. Det rekonstituerede Cayston hældes i Altera-nebulisatoren og dosen administreres.

Cayston administreres via inhalation i 2 til 3 minutter med en Cayston-specifik Altera-nebulisator og et Altera-aerosolapparat forbundet med en eBase Controller eller en eFlow rapid-styreenhed. Cayston må ikke anvendes med andre typer aerosolapparater. Cayston må ikke blandes med andre lægemidler i Altera-nebulisatoren. Hæld ikke andre lægemidler i Altera-nebulisatoren.

Cayston må ikke rekonstitueres eller blandes med andre solvenser eller lægemidler. Der må ikke rekonstitueres mere end en dosis ad gangen. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 21 september 2009

Dato for seneste fornyelse: 26 maj 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

## **BILAG II**

- A.   FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
      BATCHFRIGIVELSE**
- B.   BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
      VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.   ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
      MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.   BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
      HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
      LÆGEMIDLET**

#### **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

#### **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

#### **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

##### **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

#### **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

##### **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.



**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

## **MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

### **YDRE ÆSKE TIL CAYSTON**

(med blue box-information – til pakningen uden Altera-nebulisatoren)

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cayston 75 mg pulver og solvens til opløsning til nebulisator  
aztreonam

## **2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas med pulver indeholder 75 mg aztreonam.  
Efter rekonstitution indeholder hver ml opløsning til nebulisator 75 mg aztreonam (som lysin).

## **3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hætteglasset med pulver indeholder også L-lysin

Ampullen med solvens indeholder natriumchlorid, vand til injektionsvæsker

## **4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og solvens til opløsning til nebulisator

84 hætteglas til engangsbrug

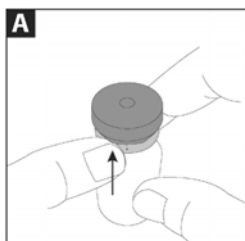
88 1 ml-ampuller med solvens til engangsbrug

## **5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

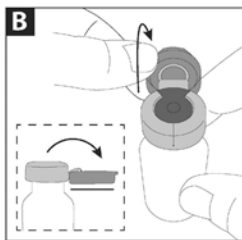
Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til inhalation. Blandes før brug.

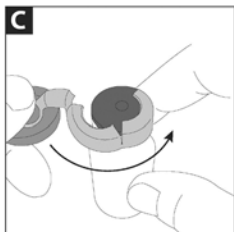
Pulveret må kun blandes med den medfølgende solvens.



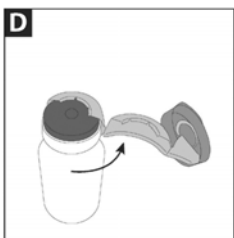
Trin A: Vend tappet på det blå låg mod dig, og sæt hætteglasset på en plan overflade. Brug den ene hånd til at holde hætteglasset stille og den anden hånd til langsomt at løfte det blå låg op.



Trin B: Træk det blå låg ned i plan (vandret) position (så bunden af det blå låg vender opad), for at gøre metalforseglingen klar til at blive fjernet. Riv ikke helt igennem metalforseglingen.



Trin C: Fortsæt med at holde hætteglasset stille med den ene hånd, og brug den anden hånd til langsomt at trække det blå låg mod uret. Drej ikke på det blå låg.



Trin D: Når metalforseglingen åbner sig, skal du fortsætte med langsomt at trække det blå låg mod uret, indtil metalforseglingen er helt fjernet.

## 6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

## 7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

## 8. UDLØBSDATO

EXP

## 9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Kan også opbevares uden for køleskab, men under 25 °C, i op til 28 dage.

## 10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Cayston 75 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

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

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE ÆSKE**

(Ydre æske med én 28-dages pakning med Cayston og én Altera-nebulisator med blue box-information)

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cayston 75 mg pulver og solvens til opløsning til nebulisator  
aztreonam

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas med pulver indeholder 75 mg aztreonam.  
Efter rekonstitution indeholder hver ml opløsning til nebulisator 75 mg aztreonam (som lysin).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hætteglasset med pulver indeholder også L-lysin

Ampullen med solvens indeholder natriumchlorid, vand til injektionsvæsker

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og solvens til opløsning til nebulisator

84 hætteglas til engangsbrug

88 1 ml-ampuller med solvens til engangsbrug

Denne pakning indeholder én Altera-nebulisator.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til inhalation. Blandes før brug.

Pulveret må kun blandes med den medfølgende solvens.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab. Kan også opbevares uden for køleskab, men under 25 °C, i op til 28 dage.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/09/543/002; 28-dages pakning med Cayston og én Altera-nebulisator

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Cayston 75 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

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

## **MÆRKNING DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

### **YDRE ÆSKE TIL CAYSTON**

**(uden blue box-information – kun til pakning sammen med Altera-nebulisatoren)**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cayston 75 mg pulver og solvens til opløsning til nebulisator  
aztreonam

## **2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas med pulver indeholder 75 mg aztreonam.  
Efter rekonstitution indeholder hver ml opløsning til nebulisator 75 mg aztreonam (som lysin).

## **3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hætteglasset med pulver indeholder også L-lysin

Ampullen med solvens indeholder natriumchlorid, vand til injektionsvæsker

## **4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og solvens til opløsning til nebulisator

84 hætteglas til engangsbrug

88 1 ml-ampuller med solvens til engangsbrug

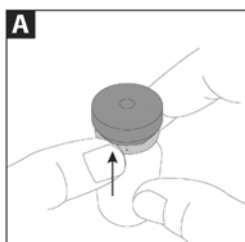
Denne pakning sælges ikke separat.

## **5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

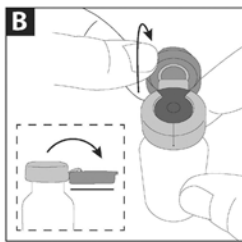
Kun til inhalation. Blandes før brug.

Pulveret må kun blandes med den medfølgende solvens.

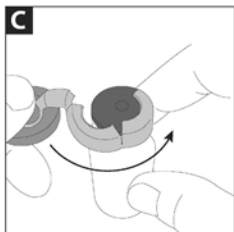


Trin A: Vend tappet på det blå låg mod dig, og sæt hætteglasset på en plan overflade. Brug den ene hånd til at holde hætteglasset stille og den anden hånd til langsomt at løfte det blå låg op.

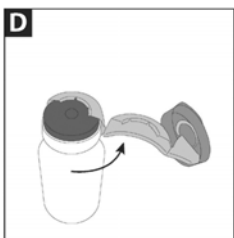




Trin B: Træk det blå låg ned i plan (vandret) position (så bunden af det blå låg vender opad), for at gøre metalforseglingen klar til at blive fjernet. Riv ikke helt igennem metalforseglingen.



Trin C: Fortsæt med at holde hætteglasset stille med den ene hånd, og brug den anden hånd til langsomt at trække det blå låg mod uret. Drej ikke på det blå låg.



Trin D: Når metalforseglingen åbner sig, skal du fortsætte med langsomt at trække det blå låg mod uret, indtil metalforseglingen er helt fjernet.

#### **6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

#### **8. UDLØBSDATO**

EXP

#### **9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab. Kan også opbevares uden for køleskab, men under 25 °C, i op til 28 dage.

#### **10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/09/543/002; 28-dages pakning med Cayston og én Altera-nebulisator

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Cayston 75 mg

**MÆRKNING DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****INDRE ÆSKE TIL CAYSTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cayston 75 mg pulver og solvens til opløsning til nebulisator  
aztreonam

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas med pulver indeholder 75 mg aztreonam.  
Efter rekonstitution indeholder hver ml opløsning til nebulisator 75 mg aztreonam (som lysin).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hætteglasset med pulver indeholder også L-lysin

Ampullen med solvens indeholder natriumchlorid, vand til injektionsvæsker

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og solvens til opløsning til nebulisator

42 hætteglas til engangsbrug

44 1 ml-ampuller med solvens til engangsbrug

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Kun til inhalation. Blandes før brug.

Pulveret må kun blandes med den medfølgende solvens.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab. Kan også opbevares uden for køleskab, men under 25 °C, i op til 28 dage.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/09/543/001: 28-dages pakning med Cayston  
EU/1/09/543/002: 28-dages pakning med Cayston og én Altera-nebulisator

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Cayston 75 mg

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****Cayston HÆTTEGLAS ETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Cayston 75 mg pulver til opløsning til nebulisator  
aztreonam

Kun til inhalation.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

75 mg

**6. ANDET**

GILEAD

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****SOLVENS AMPULETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Solvent for Cayston  
Sodium Chloride 0.17%

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Inhalation use only

**3. UDLØBSDATO****4. BATCHNUMMER****5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

1 ml

**6. ANDET**

GILEAD SCIENCES

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Cayston 75 mg pulver og solvens til opløsning til nebulisator aztreonam

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Cayston til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Cayston
3. Sådan skal du bruge Cayston
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Cayston indeholder det aktive stof aztreonam. Cayston er et antibiotikum, som anvendes til at undertrykke kronisk lungeinfektion, der er forårsaget af bakterien *Pseudomonas aeruginosa*, hos patienter i alderen 6 år og derover med cystisk fibrose. Cystisk fibrose, også kendt som mucoviscidosis, er en livstruende, arvelig sygdom, som påvirker slimkirtlerne i de indre organer, særligt i lungerne, men også i leveren, bugspytkirtlen og fordøjelsessystemet. Cystisk fibrose i lungerne medfører, at lungerne stoppes til med tyk, klistret slim. Det gør det svært at trække vejret.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Cayston

##### Brug ikke Cayston:

- **hvis du er allergisk** over for aztreonam eller et af de øvrige indholdsstoffer i Cayston (angivet i punkt 6).

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger Cayston, hvis:

- du er **allergisk over for andre antibiotika** (som penicilliner, cefalosporiner og/eller carbapenemer)
- der er anden medicin til inhalation, som du ikke tåler, eller som du får en trykkende fornemmelse i brystet af at tage
- du har **problemer med nyrerne**
- du nogensinde har **hostet blod op**
- du nogensinde har haft **lave lungefunktionstest**.

Hvis noget af dette gælder for dig, skal du **fortælle det til lægen**, inden du begynder at bruge Cayston.

Da Cayston inhaleres, kan det få dig til at hoste, og dette kan føre til, at du hoster blod op. Hvis du nogensinde har hostet blod op, må du kun bruge Cayston, hvis din læge mener, at fordelene ved at tage denne medicin opvejer risikoen for at hoste blod op.



Du kan midlertidigt få lavere resultater af lungefunktionstest under behandlingen med Cayston, men normalt er dette ikke en varig virkning.

## **Børn**

Cayston må ikke anvendes til børn under 6 år.

## **Brug af andre lægemidler sammen med Cayston**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

## **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Da der ikke findes kliniske data om brugen af Cayston til gravide bør du ikke bruge Cayston under graviditeten, medmindre du specifikt har drøftet det med lægen.

Hvis du planlægger at amme, skal du spørge din læge til råds, inden du bruger Cayston. Du kan godt amme under behandlingen med Cayston, fordi den mængde af Cayston, som muligvis bliver givet videre til dit barn via mælken, er meget lille.

## **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Cayston forventes ikke at påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller bruge maskiner.

## **3. Sådan skal du bruge Cayston**

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er:

- **Brug Cayston 3 gange dagligt i gentagne behandlingsserier med 28-dages behandling efterfulgt af 28 dage uden Cayston-behandling.** De tre doser skal inhaleres med mindst fire timers mellemrum og ved hjælp af en Altera-forstøver. Du skal bruge enten en eBase Controller eller en eFlow rapid-styreenhed med Altera-forstøveren.
- Hver dosis består af et hætteglas med Cayston blandet med en ampul med solvens. Cayston skal blandes med en solvens, før det inhaleres gennem Altera-forstøveren.

Anbring den forberedte Cayston opløsning i Altera-forstøveren (se nedenfor). Det tager cirka 2 til 3 minutter at inhalere hver behandling.

Brug en bronkodilatator før hver dosis Cayston. Kortidsvirkende bronkodilatatorer kan tages mellem 15 minutter og 4 timer før, og langtidsvirkende bronkodilatatorer kan tages mellem 30 minutter og 12 timer før hver dosis Cayston.

Hvis du får flere former for inhalationsbehandling af din cystiske fibrose, er den anbefalede rækkefølge følgende:

1. bronkodilatator
2. mukolytika (medicin, som hjælper med at opløse det tykke slim, som dannes i lungerne) og til sidst:
3. Cayston.

**Cayston må ikke blandes med anden medicin i Altera-forstøveren.**

- Du må ikke bruge Altera-forstøveren til anden medicin.
- Du må ikke bruge den form for aztreonam, der anvendes til indsprøjtninger (til intravenøs injektion) i Altera-forstøveren. Intravenøs aztreonam er ikke egnet til inhalation.

### **Sådan skal du bruge Cayston med Altera-forstøveren**

Du skal bruge følgende:

- Et ravfarvet hætteglas med Cayston med et blå låg.
- En plastampul med solvens (fortyndingsmiddel) (0,17% w/v natriumchlorid). De oplysninger, der er anført på ampullen med solvens er kun på engelsk (se punkt 6).
- En Altera-forstøver med et Altera-aerosolapparat forbundet med en eFlow-styreenhed type 178 (eFlow rapid) eller type 678 (eBase Controller).

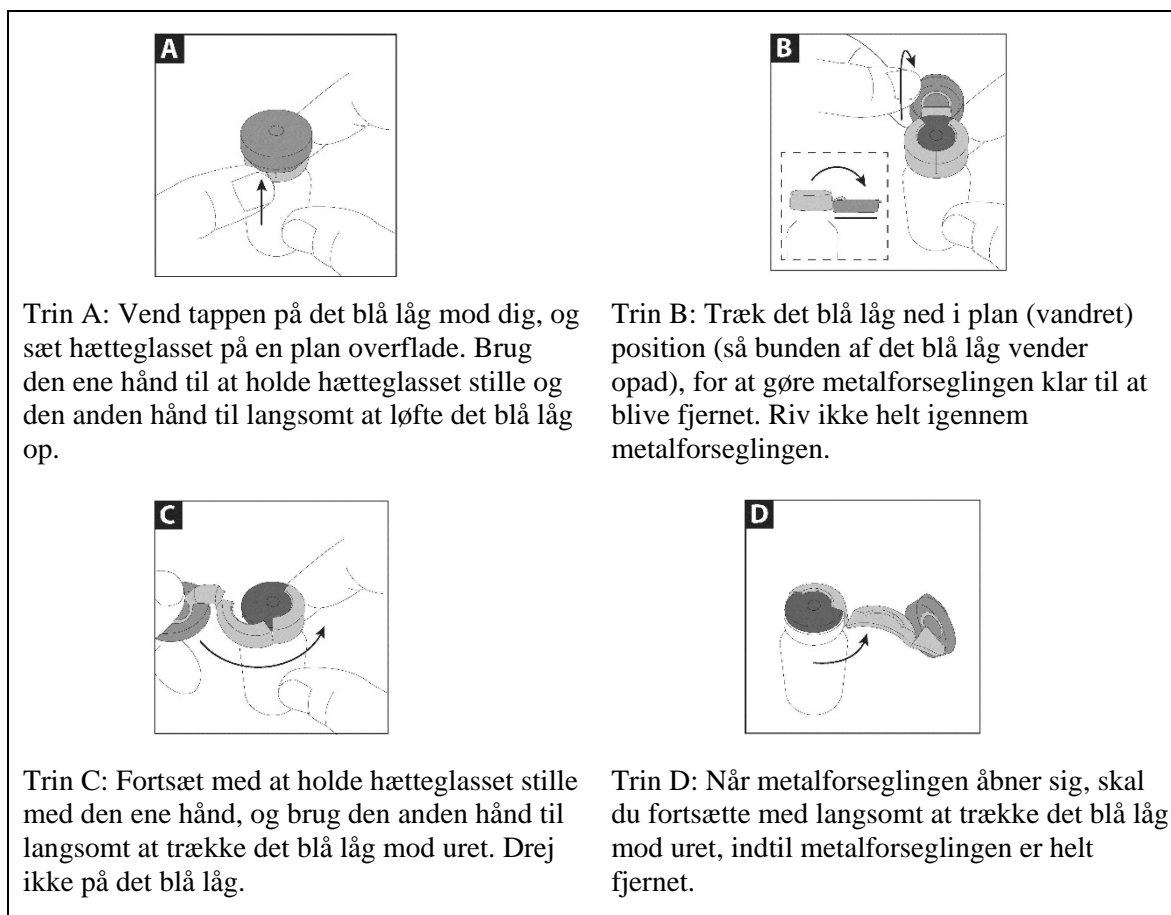
**Du skal benytte den Cayston-specifikke Altera-forstøver, som indeholder et Altera-aerosolapparat.** Du må ikke prøve at inhalere Cayston ved hjælp af andre typer forstøvere (herunder eFlow rapid-forstøveren).

**Kontroller, at forstøveren fungerer korrekt,** før du påbegynder behandlingen med Cayston. Læs omhyggeligt producentens brugervejledning, som leveres sammen med dit Altera-forstøversystem.

### **Klargøring af Cayston til inhalation**

- Du må ikke klargøre Cayston, før du er parat til at inhalere en dosis.
  - Brug ikke Cayston, hvis du bemærker, at pakken har været åbnet.
  - Brug ikke Cayston, hvis det har været opbevaret uden for køleskab i mere end 28 dage.
  - Brug hverken solvensen eller klargjort Cayston, hvis væsken er uklar, eller hvis der er partikler i opløsningen.
1. **Tag et ravfarvet hætteglas med Cayston frem og en ampul med solvens** fra æsken. Ampullerne med solvens skal adskilles ved forsigtigt at trække dem fra hinanden.
  2. **Bank forsigtigt på det ravfarvede hætteglas** med Cayston, så pulveret lægger sig på bunden. Dette er med til at sikre, at du får den korrekte dosis medicin.

3. Følg trin A til D i figur 1 nedenfor for at åbne det ravfarvede hætteglas:



Figur 1

4. Bortskaf metalforseglingen sikkert. Fjern forsigtigt gummiproppen (men bortskaf den ikke endnu).
5. **Åbn ampullen med solvens** ved at dreje toppen af. Pres hele indholdet ned i hætteglasset (figur 2). Sving derefter forsigtigt hætteglasset rundt, indtil pulveret er helt opløst, og væsken er klar.

**Det er bedst at bruge Cayston umiddelbart efter, at du har klargjort opløsningen.** Hvis du ikke kan bruge den klargjorte dosis med det samme, skal du sætte proppen i hætteglasset igen og opbevare det i køleskabet. Brug den klargjorte opløsning inden for 8 timer.

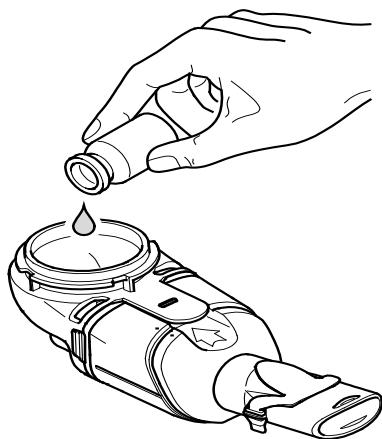


Figur 2

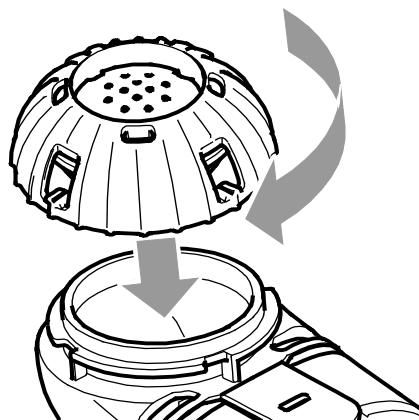
**Klargøring af Altera-forstøveren til brug af Cayston**

1. **Sørg for, at Altera-forstøveren** ligger på en plan, stabil overflade.

2. **Fjern medicindækslet** ved at dreje imod uret.
3. **Hæld hele den klargjorte Cayston-dosis fra hætteglasset** ind i Altera-forstøverens medicinbeholder (figur 3a). Sørg for at tømme hætteglasset helt. Bank om nødvendigt forsigtigt hætteglasset mod siden på medicinbeholderen.
4. **Luk medicinbeholderen** ved at sætte medicindækslets styretapper på linje med beholderens riller. Tryk ned og drej dækslet med uret så langt som muligt (figur 3b).



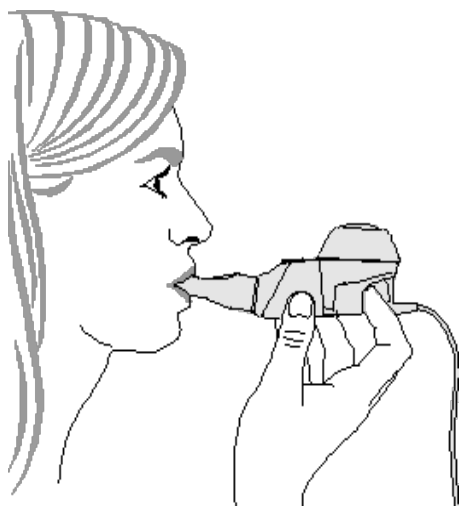
Figur 3a



Figur 3b

#### Sådan anvender du Altera-forstøveren til at inhalere Cayston

1. **Begynd behandlingen.** Sid i opret, afslappet stilling. Hold forstøveren vandret, placer mundstykket i munden og luk læberne omkring det (figur 4).



Figur 4

#### Hold forstøveren vandret.

2. **Tryk på knappen On/Off** på styreenheden. Du vil høre et "bip".
3. **Efter nogle få sekunder** begynder aerosoltågen at svæve ind i Altera-forstøverens forstøverkammer. Hvis aerosoltågen ikke begynder at svæve, skal du se i Altera-manualen for at få yderligere information.

4. **Træk vejret normalt** (træk vejret ind og ud) igennem mundstykket. Undgå at trække vejret gennem næsen. Bliv ved at trække vejret ind og ud på en afslappet måde, indtil inhalationen er afsluttet.
  5. **Når al medicinen er inhaleret**, hører du en lyd, som betyder, at "inhalationen er afsluttet" (2 bip).
  6. **Når inhalationen er afsluttet**, skal du åbne medicindækslet for at kontrollere, at al medicinen er brugt. Efter inhalationen kan der være nogle få dråber medicin tilbage i beholderen. Hvis der er mere end nogle få dråber tilbage, skal du sætte medicindækslet på igen og genoptage inhalationen.
  7. Sluk for styreenheden, **når inhalationen er afsluttet**, og skil Altera-forstøveren ad for at rengøre og desinficere den. Fyldestgørende oplysninger om rengøring og desinfektion findes i producentens brugervejledning, som leveres sammen med din Altera-forstøver.
- Hvad skal jeg gøre, hvis jeg har brug for at stoppe inhalationen, før jeg er færdig?**
8. Hvis du af en eller anden grund skal stoppe inhalationen, før du er færdig, skal du trykke på knappen On/Off i et helt sekund. Tryk på knappen On/Off i et helt sekund for at genoptage inhalationen.

#### **Udskiftning af Altera-forstøveren**

Se brugervejledningen til Altera-forstøveren vedrørende anvisninger til at udskifte forstøveren. Hvis du bemærker, at apparatets virkning har ændret sig før dette tidspunkt (hvis det for eksempel tager længere tid at forstøve opløsningen, mere end 5 minutter), skal du se i Altera-forstøverens brugervejledning.

#### **Hvis du har brugt for meget Cayston**

Hvis du har brugt for meget Cayston, skal du straks tale med din læge eller apoteket.

#### **Hvis du har glemt at bruge Cayston**

Hvis du glemmer en dosis, kan du stadig inhalere alle 3 daglige doser, blot der er mindst 4 timer imellem. Hvis det ikke er muligt at inhalere med 4 timers mellemrum, skal du blot springe den glemte dosis over.

#### **Hvis du holder op med at bruge Cayston**

Du må ikke holde op med at bruge Cayston uden først at tale med lægen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

#### **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Fortæl det straks til lægen, hvis du får udslæt**, fordi det kan betyde, at du har en allergisk reaktion over for Cayston.

Meget almindelige bivirkninger (opstår hos mere end 1 bruger ud af 10)

- Hoste
- Tilstoppet næse
- Hvæsen

- Ondt i halsen
- Stakåndethed
- Feber. Dette kan være hyppigere hos børn end hos voksne.

Almindelige bivirkninger (opstår hos 1 til 10 brugere ud af 100)

- Vejrtrækningsbesvær
- Ubehag i brystet
- Løbende næse
- Ophostning af blod
- Udslæt
- Ledsmerter
- Lavere resultater fra lungefunktionstest

Ikke almindelige bivirkninger (opstår hos 1 til 10 brugere ud af 1.000)

- Hævede led

Følgende bivirkninger er blevet observeret efter anvendelse af den form for aztreonam, der anvendes til injektion, men ikke efter brug af Cayston: hævelse af ansigt, læber, tunge og/eller svælg med synke- eller åndedrætsproblemer, svedtendens, hudirritation og afskalling, kløende udslæt, rødmen, små røde pletter og, meget sjældent, blærer på huden. Alt dette kan være tegn på en overfølsomhedsreaktion.

Fortæl det til lægen, hvis du har nogen af disse bivirkninger.

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på hætteglassets etiket, ampullen med solvensen og æsken. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Hætteglas med pulver og ampul med solvens:

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). De uåbnede hætteglas kan også opbevares uden for køleskab, men under 25 °C, i op til 28 dage.

Brug lægemidlet umiddelbart efter klargøring. Hvis den klargjorte opløsning ikke anvendes straks, skal den opbevares ved 2 °C – 8 °C og kan så anvendes inden for 8 timer. Der må ikke klargøres mere end én dosis ad gangen.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at pakken har været åbnet.

Brug ikke lægemidlet, hvis det har været opbevaret uden for køleskab i mere end 28 dage.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

**Cayston og solvensen indeholder:**

- Hætteglasset med pulver indeholder 75 mg aztreonam (som lysin).
- Ampullen med solvens indeholder vand til injektionsvæsker og natriumchlorid. Ampullen har kun engelsk tekst. De oplysninger, der er anført på ampullen er angivet nedenfor:

Solvens til Cayston
Natriumchlorid 0,17%
Kun til inhalation
1 ml
GILEAD SCIENCES

### Udseende og pakningsstørrelser

Cayston er et hvidt til offwhite pulver og solvens til opløsning til nebulisator.

Cayston leveres i et 2 ml ravfarvet hætteglas med en grå gummiprop og aluminiumsforsegling til afrivning med et blå låg.

Solvensen leveres i en 1 ml-plastampul.

Hver 28-dages pakning med Cayston indeholder 84 hætteglas med frysetørret Cayston og 88 ampuller med solvens. De fire ekstra ampuller med solvens medleveres til brug i tilfælde af spild.

Fås i følgende pakningsstørrelser:

- En 28-dages pakning med Cayston
- En pakning, som indeholder én 28-dages pakning med Cayston og én Altera-nebulisator

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelse:

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

### Fremstiller:

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### 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

**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

**Magyarország**

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

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 44 (0) 8000 113700

**Denne indlægsseddel blev senest ændret:**



**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.