

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução para inalação por nebulização.

Pó branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

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

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

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

Adultos e crianças com 6 anos ou mais

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

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

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

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

Idosos

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

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

População pediátrica

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

Modo de administração

Utilização por via inalatória.

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

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações alérgicas

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

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

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

Broncospasmo

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

Hemoptise

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

Outras precauções

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

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

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

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

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

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

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

Amamentação

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

Cayston pode ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

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

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

Resumo tabulado das reações adversas

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

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

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

¹ Ver secção Descrição de reações adversas selecionadas

Descrição de reações adversas selecionadas

Broncospasmo

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

Hemoptise

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

Reações alérgicas

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

Provas da função respiratória diminuídas

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

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

População pediátrica

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

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

Mecanismos de resistência

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

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

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

Microbiologia

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

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

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

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

Eficácia e segurança clínicas

Cayston foi comparado com a TNS durante três períodos de tratamento de 28 dias num estudo aleatorizado, multicêntrico, controlado com comparador ativo (GS-US-205-0110). Os doentes que participaram neste estudo na Europa, que completassem pelo menos 1 período de Cayston ou de TNS durante a fase de aleatorização, podiam subsequentemente receber até três períodos de 28 dias de Cayston numa fase de extensão aberta. Os critérios de inclusão incluíram FQ, FEV₁ $\leq 75\%$ do previsto, doença pulmonar estável, uma cultura de expetoração recente positiva para *P. aeruginosa* e o tratamento prévio com antibióticos aerossolizados sem demonstração de intolerância medicamentosa.

Cayston foi avaliado durante um período de 28 dias de tratamento (um período tratamento) em dois estudos multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação e controlados com placebo (CP-AI-005 e CP-AI-007). Os doentes que participaram nestes estudos podiam receber subsequentemente múltiplos períodos de tratamento Cayston num estudo aberto de seguimento (CP-AI-006). Os critérios de inclusão incluíam FC com um FEV₁ inicial previsto entre 25% e 75% e infeção pulmonar crónica por *P. aeruginosa*.

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

GS-US-205-0110

No estudo GS-US-205-0110, 268 doentes com FQ e infeção pulmonar crónica por *P. aeruginosa* foram aleatorizados e receberam Cayston (n=136) ou TNS (n=132). Cinquenta e nove doentes pediátricos com 6 a 17 anos de idade foram incluídos no estudo. Os doentes foram aleatorizados numa razão de 1:1 para receberem aztreonam (75 mg) administrado por inalação 3 vezes ao dia ou TNS (300 mg) administrado 2 vezes ao dia. Os tratamentos foram administrados durante três ciclos de 28 dias em terapêutica, seguidos de 28 dias sem terapêutica. Os critérios de avaliação co-primários consistiram na não inferioridade de Cayston em relação à TNS na alteração relativa desde o início até ao dia 28 no FEV₁ % do previsto e na superioridade de Cayston em relação à TNS na alteração real desde o FEV₁ % inicial previsto ao longo dos 3 períodos de tratamento (a média da alteração real do FEV₁% do previsto observado no fim de cada período de tratamento).

A alteração média ajustada em percentagem desde o início até ao dia 28 do FEV₁ % do previsto foi de 8,35 e de 0,55 nos grupos de Cayston e TNS, respetivamente (diferença entre tratamentos: 7,80; p=0,0001; IC 95%: 3,86; 11,73). A alteração real média ajustada desde o início do FEV₁ % do previsto nos 3 períodos de tratamento foi de 2,05 e de -0,66 nos grupos de Cayston e TNS, respetivamente (diferença entre tratamentos: 2,70; p=0,0023; IC 95%: 0,98; 4,43). Os doentes tratados com aztreonam tiveram um período mais prolongado até à necessidade de antibióticos anti-pseudomonas intravenosos relacionada com acontecimentos respiratórios em comparação com os doentes tratados com a TNS (p=0,0025). As estimativas de Kaplan-Meier para esta taxa de acontecimentos na semana 24 foram de 36% nos doentes tratados com aztreonam e de 54% nos doentes tratados com TNS. Além disso, os doentes tratados com aztreonam tiveram menos hospitalizações devido a acontecimentos respiratórios (40 *versus* 58, p=0,044) e menos acontecimentos respiratórios que necessitassem da utilização de antibióticos anti-pseudomonas intravenosos ou inalados (84 *versus* 121, p=0,004) do que os doentes tratados com a TNS. Os doentes tratados com aztreonam também demonstraram maiores melhorias médias das pontuações dos sintomas respiratórios do CFQ-R (*Cystic Fibrosis Questionnaire Revised* – Questionário revisto da fibrose quística) em comparação com os doentes tratados com TNS nos 3 períodos de tratamento (6,30 *versus* 2,17, p=0,019).

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

CP-AI-007

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

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

CP-AI-005

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

com aztreonam 75 mg 2 ou 3 vezes ao dia ou placebo em volume correspondente 2 ou 3 vezes ao dia durante 28 dias imediatamente a seguir ao período de introdução de 28 dias do estudo aberto com TNS.

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

CP-AI-006

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

População pediátrica

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

Além dos 137 doentes pediátricos com infeção crónica por *P. aeruginosa*, Cayston foi estudado em dois estudos clínicos em doentes pediátricos com reinício de infeção/colonização por *P. aeruginosa*:

GS-US-205-0162

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

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

GS-US-205-1850

Num estudo de fase 3b (GS-US-205-1850), 149 doentes pediátricos com 3 meses a < 18 anos de idade (30 doentes com 3 meses a < 2 anos; 42 doentes com 2 a < 6 anos; 77 doentes com 6 a < 18 anos) com

FQ e reinício de infecção/colonização por *P. aeruginosa* receberam Cayston administrado 3 vezes por dia, aleatorizado durante 14 dias (74 doentes) e 28 dias (75 doentes) numa razão de 1:1.

O período de tratamento de 14 dias não demonstrou não inferioridade relativamente ao período de tratamento de 28 dias e, por conseguinte, um período de tratamento de 28 dias continua a ser o tratamento recomendado.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Concentrações na expetoração

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

Concentrações plasmáticas

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

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

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

Distribuição

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

Metabolismo

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

Eliminação

A semi-vida de eliminação do aztreonam do soro é de, aproximadamente, 2,1 horas para a administração por inalação, similar ao que foi notificado para o aztreonam injetável. Aproximadamente 10% da dose total de aztreonam inalado é excretada na urina na forma de fármaco inalterado, comparativamente com 60-65% a seguir à administração intravenosa de aztreonam injetável. O aztreonam absorvido por via sistémica é eliminado quase igualmente por secreção tubular ativa e por filtração glomerular.

Farmacocinética em populações especiais

Idade e sexo

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

Compromisso renal e hepático

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

Propriedades farmacocinéticas de aztreonam injetável

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

População pediátrica

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó

L-lisina

Solvente

Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis com pó: 4 anos.

Solvente: 3 anos.

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

6.4 Precauções especiais de conservação

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

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

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

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

Estão disponíveis as seguintes apresentações:

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Reconstituição

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

Recomenda-se que Cayston seja administrado imediatamente após a reconstituição com o solvente. Cayston não deve ser reconstituído até a dose estar pronta a ser administrada. O frasco para injetáveis em vidro de Cayston é aberto removendo cuidadosamente a cápsula de fecho azul e o anel de metal e, em seguida, a rolha de borracha cinzenta. O líquido é espremido de uma ampola de solvente para

dentro do frasco para injetáveis em vidro. O frasco para injetáveis é, então, agitado suavemente até que o conteúdo se tenha dissolvido por completo. O Cayston reconstituído é, então, vertido no dispositivo nebulizador Altera e a dose administrada.

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

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

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

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

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

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR DE CAYSTON

(Com uma Blue box - não disponível para embalagem conjunta com o dispositivo nebulizador Altera)

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis com pó contém 75 mg de aztreonam.
Após a reconstituição, cada ml da solução para inalação por nebulização contém 75 mg de aztreonam (na forma de sal de lisina).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

O frasco para injetáveis com pó também contém L-lisina

A ampola de solvente contém cloreto de sódio, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução para inalação por nebulização

84 frascos para injetáveis de utilização única

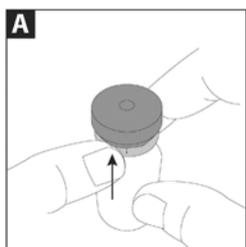
88 ampolas de 1 ml de utilização única de solvente

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

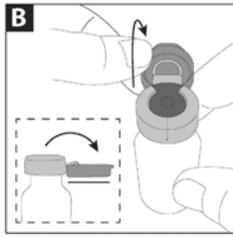
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para utilização por via inalatória. Reconstituir antes de utilizar.

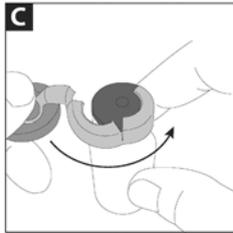
O pó só deve ser misturado com o solvente fornecido.



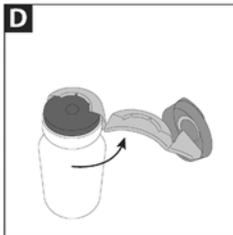
Passo A: Com a aba da cápsula de fecho azul voltada para si, coloque o frasco para injetáveis sobre uma superfície plana. Utilize uma mão para segurar firmemente o frasco para injetáveis e utilize a outra mão para levantar lentamente a cápsula de fecho azul.



Passo B: Puxe a cápsula de fecho azul até ficar numa posição plana (na horizontal, com a parte inferior da cápsula de fecho azul voltada para cima), para preparar o selo metálico para a remoção. Não destaque totalmente o selo metálico.



Passo C: Continuando a segurar firmemente o frasco para injetáveis com uma mão, utilize a outra mão para puxar lentamente a cápsula de fecho azul no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio. Não rode a cápsula de fecho azul.



Passo D: Quando o selo metálico abrir, continue a puxar lentamente a cápsula de fecho azul no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio até que o selo metálico seja totalmente removido.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Pode ser conservado fora do frigorífico mas a uma temperatura inferior a 25°C até 28 dias.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

EU/1/09/543/001; embalagem para 28 dias de Cayston

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Cayston 75 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC {número}
SN {número}
NN {número}

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

(Embalagem exterior contendo uma embalagem para 28 dias de Cayston e um dispositivo nebulizador Altera com uma Blue box)

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis com pó contém 75 mg de aztreonam.
Após a reconstituição, cada ml da solução para inalação por nebulização contém 75 mg de aztreonam (na forma de sal de lisina).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

O frasco para injetáveis com pó também contém L-lisina

A ampola de solvente contém cloreto de sódio, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução para inalação por nebulização

84 frascos para injetáveis de utilização única
88 ampolas de 1 ml de utilização única de solvente

Esta embalagem contém um dispositivo nebulizador Altera.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para utilização por via inalatória. Reconstituir antes de utilizar.

O pó só deve ser misturado com o solvente fornecido.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Pode ser conservado fora do frigorífico mas a uma temperatura inferior a 25°C até 28 dias.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

EU/1/09/543/002; embalagem para 28 dias de Cayston e um dispositivo nebulizador Altera

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Cayston 75 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC {número}
SN {número}
NN {número}

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR DE CAYSTON

(Sem Blue box - para utilização exclusiva em embalagem conjunta com o dispositivo nebulizador Altera)

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis com pó contém 75 mg de aztreonam.
Após a reconstituição, cada ml da solução para inalação por nebulização contém 75 mg de aztreonam (na forma de sal de lisina).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

O frasco para injetáveis com pó também contém L-lisina

A ampola de solvente contém cloreto de sódio, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução para inalação por nebulização

84 frascos para injetáveis de utilização única

88 ampolas de 1 ml de utilização única de solvente

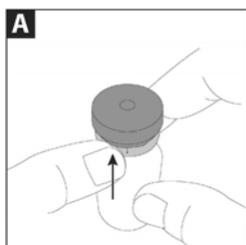
Esta embalagem não pode ser vendida separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

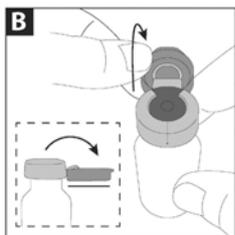
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para utilização por via inalatória. Reconstituir antes de utilizar.

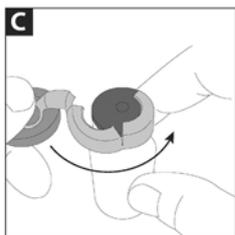
O pó só deve ser misturado com o solvente fornecido.



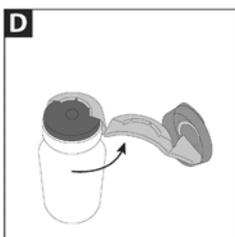
Passo A: Com a aba da cápsula de fecho azul voltada para si, coloque o frasco para injetáveis sobre uma superfície plana. Utilize uma mão para segurar firmemente o frasco para injetáveis e utilize a outra mão para levantar lentamente a cápsula de fecho azul.



Passo B: Puxe a cápsula de fecho azul até ficar numa posição plana (na horizontal, com a parte inferior da cápsula de fecho azul voltada para cima), para preparar o selo metálico para a remoção. Não destaque totalmente o selo metálico.



Passo C: Continuando a segurar firmemente o frasco para injetáveis com uma mão, utilize a outra mão para puxar lentamente a cápsula de fecho azul no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio. Não rode a cápsula de fecho azul.



Passo D: Quando o selo metálico abrir, continue a puxar lentamente a cápsula de fecho azul no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio até que o selo metálico seja totalmente removido.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Pode ser conservado fora do frigorífico mas a uma temperatura inferior a 25°C até 28 dias.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

EU/1/09/543/002; embalagem para 28 dias de Cayston e um dispositivo nebulizador Altera

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Cayston 75 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM INTERIOR DE CAYSTON****1. NOME DO MEDICAMENTO**

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

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis com pó contém 75 mg de aztreonam.
Após a reconstituição, cada ml da solução para inalação por nebulização contém 75 mg de aztreonam
(na forma de sal de lisina).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

O frasco para injetáveis com pó também contém L-lisina

A ampola de solvente contém cloreto de sódio, água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução para inalação por nebulização

42 frascos para injetáveis de utilização única

44 ampolas de 1 ml de utilização única de solvente

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para utilização por via inalatória. Reconstituir antes de utilizar.

O pó só deve ser misturado com o solvente fornecido.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Pode ser conservado fora do frigorífico mas a uma temperatura inferior a 25°C até 28 dias.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

EU/1/09/543/001: embalagem para 28 dias de Cayston
EU/1/09/543/002: embalagem para 28 dias de Cayston e um dispositivo nebulizador Altera

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Cayston 75 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS DE Cayston

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Cayston 75 mg pó para solução para inalação por nebulização
aztreonam

Apenas para utilização por via inalatória.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

75 mg

6. OUTRAS

GILEAD

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA AMPOLA DE SOLVENTE

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Solvent for Cayston
Sodium Chloride 0.17%

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Inhalation use only

3. PRAZO DE VALIDADE

4. NÚMERO DO LOTE

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTRAS

GILEAD SCIENCES

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

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

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Cayston e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Cayston
3. Como tomar Cayston
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Cayston
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Cayston e para que é utilizado

Cayston contém a substância ativa aztreonam. Cayston é um antibiótico utilizado para suprimir infeções pulmonares crónicas causadas pela bactéria *Pseudomonas aeruginosa* em doentes com idade igual e superior a 6 anos com fibrose quística. A fibrose quística, também conhecida como mucoviscidose, é uma doença hereditária potencialmente fatal que afeta as glândulas mucosas dos órgãos internos, especialmente os pulmões, mas também do fígado, do pâncreas e do sistema digestivo. A fibrose quística nos pulmões conduz à sua obstrução com muco espesso e viscoso, que dificulta a respiração.

2. O que precisa de saber antes de tomar Cayston

Não tome Cayston

- **se tem alergia** ao aztreonam ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Cayston:

- se tem **alergia a qualquer outro antibiótico** (como penicilinas, cefalosporinas e/ou carbapenemes)
- se não tolera ou tem um aperto no peito por tomar outros medicamentos inalados
- se tem **problemas renais**
- se já **tossiu sangue**
- se já teve **valores baixos dos testes da função respiratória**.

Se algum destes pontos se aplicar a si, **informe o seu médico** antes de utilizar Cayston.

Como qualquer medicamento inalado, Cayston pode causar-lhe tosse e esta pode fazer com que tussa sangue. Se já tossiu sangue, deverá utilizar Cayston apenas se o seu médico pensar que o benefício de tomar este medicamento justifica o risco de tossir sangue.

Pode ter temporariamente um resultado baixo dos testes da função respiratória durante o tratamento com Cayston, mas normalmente este não é um efeito duradouro.

Crianças

Cayston não se destina a ser utilizado em crianças com menos de 6 anos de idade.

Outros medicamentos e Cayston

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Não existem dados clínicos sobre a utilização de Cayston em mulheres grávidas, por isso, não deve tomar Cayston durante a gravidez a menos que o tenha discutido especificamente com o seu médico.

Se planeia amamentar, consulte o seu médico antes de tomar Cayston. Pode amamentar durante o tratamento com Cayston uma vez que a quantidade de Cayston que é provável que passe para o seu filho durante o aleitamento é extremamente pequena.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se prevê que Cayston afete a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

3. Como tomar Cayston

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é:

- **Tome Cayston 3 vezes ao dia em ciclos repetidos de 28 dias em terapêutica, seguidos de 28 dias sem terapêutica com Cayston.** Cada uma das três doses deve ser tomada por inalação com pelo menos quatro horas de intervalo, utilizando um dispositivo nebulizador Altera. Pode utilizar um eBase Controller ou uma unidade de comando eFlow rapid com o dispositivo Altera.
- Cada dose consiste em um frasco para injetáveis de Cayston misturado com uma ampola de solvente. Cayston tem de ser misturado com um solvente antes de ser inalado através do nebulizador Altera.

Coloque o Cayston preparado no dispositivo nebulizador Altera (ver abaixo). Cada tratamento demora cerca de 2 a 3 minutos a inalar.

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

Se estiver a fazer outros tratamentos por inalação para a fibrose quística, a ordem de utilização recomendada é a seguinte:

1. broncodilatador
2. mucolíticos (um medicamento que ajuda a dissolver o muco espesso produzido nos pulmões) e finalmente:
3. Cayston.

Não misture Cayston com outros medicamentos no dispositivo nebulizador Altera.

- Não coloque outros medicamentos no dispositivo nebulizador Altera.
- Não coloque a forma intravenosa (injetável) de aztreonam no dispositivo nebulizador Altera. O aztreonam intravenoso não é adequado para a inalação.

Como tomar Cayston utilizando o dispositivo nebulizador Altera

Vai precisar dos seguintes itens:

- Um frasco para injetáveis de cor âmbar de Cayston com uma cápsula de fecho azul.
- Uma ampola de plástico de solvente (0,17% p/v de cloreto de sódio). A informação que aparece na ampola de solvente é fornecida apenas em inglês (ver secção 6).
- Um dispositivo nebulizador Altera com um gerador de aerossol Altera ligado a uma unidade de comando eFlow do tipo 178 (eFlow rapid) ou tipo 678 (eBase Controller).

Deve utilizar o dispositivo nebulizador Altera específico de Cayston com um gerador de aerossol Altera. Não tente tomar Cayston utilizando outro tipo de dispositivo nebulizador (incluindo o dispositivo eFlow rapid).

Verifique se o seu nebulizador funciona corretamente antes de iniciar o seu tratamento com Cayston. Leia cuidadosamente as instruções de utilização do fabricante fornecidas com o sistema nebulizador Altera.

Preparar Cayston para a inalação

- Não prepare Cayston até que esteja pronto para administrar a dose.
 - Não utilize Cayston se verificar que a embalagem foi adulterada.
 - Não utilize Cayston se este tiver sido conservado fora do frigorífico durante mais de 28 dias.
 - Não utilize o solvente ou o Cayston preparado se este se apresentar turvo ou se existirem partículas na solução.
1. **Retire um frasco para injetáveis âmbar de Cayston e uma ampola de solvente** da caixa. As ampolas de solvente devem ser separadas cuidadosamente.
 2. **Dê pequenos toques no frasco para injetáveis âmbar** contendo o Cayston de modo que o pó se fixe no fundo. Isto ajuda a assegurar que recebe a dose adequada do medicamento.
 3. **Siga os passos de A a D na Figura 1 abaixo para abrir o frasco para injetáveis âmbar:**

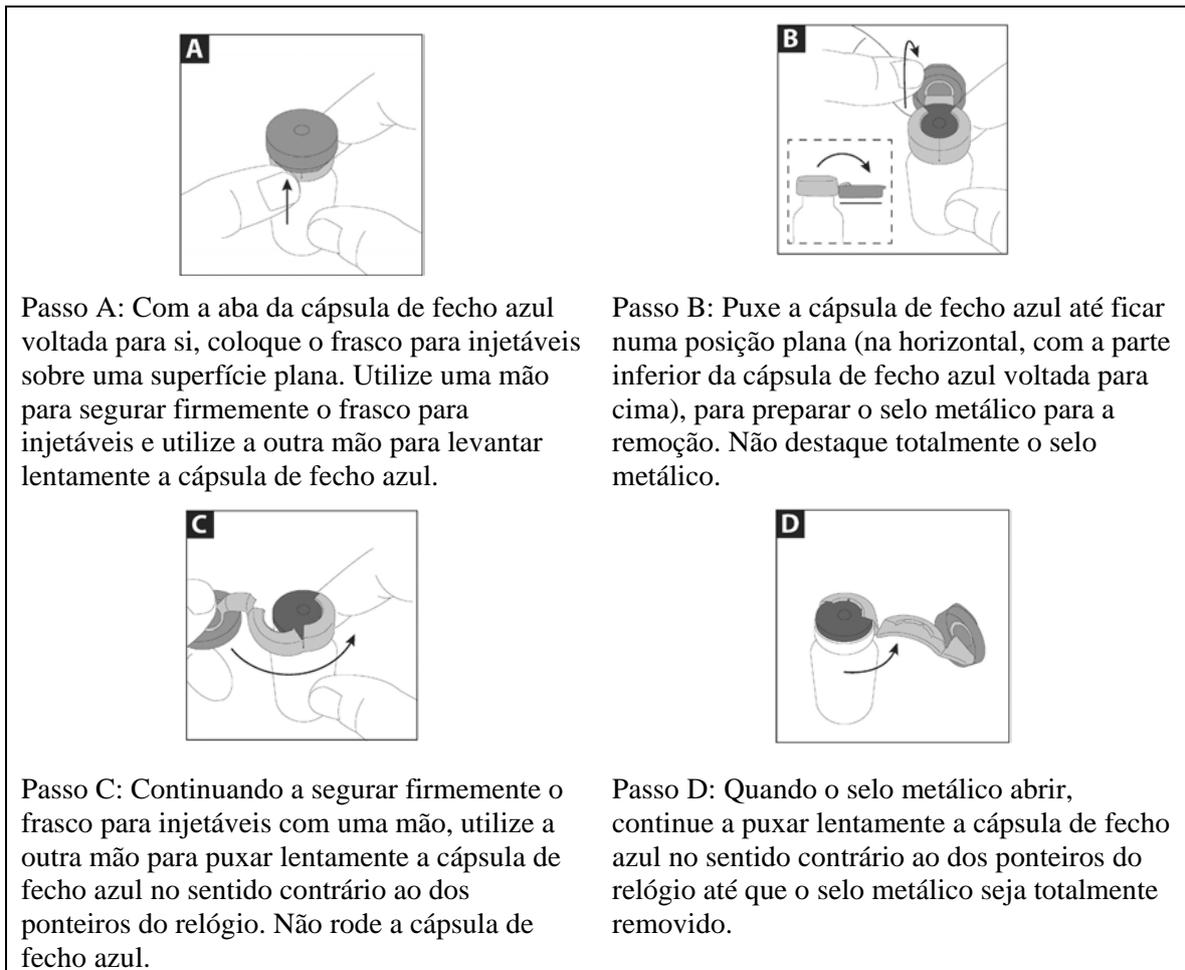


Figura 1

4. Elimine o selo metálico em segurança. Remova cuidadosamente (mas sem descartar ainda) a rolha de borracha.
5. **Abra a ampola de solvente** desenroscando a ponta. Esprema o conteúdo completamente para dentro do frasco para injetáveis (Figura 2). A seguir, faça girar o frasco para injetáveis cuidadosamente até que o pó se tenha dissolvido completamente e o líquido fique límpido.

É melhor utilizar Cayston imediatamente após ter feito a solução. Mas, se não puder utilizar a dose preparada de imediato, volte a colocar a rolha no frasco para injetáveis e conserve no frigorífico. Utilize a solução preparada no prazo de 8 horas.



Figura 2

Preparar o nebulizador Altera para tomar o seu Cayston

1. **Certifique-se de que o dispositivo nebulizador Altera** se encontra sobre uma superfície plana e estável.
2. **Remova a tampa do medicamento** desenroscando-a no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio.
3. **Verta todo o Cayston preparado do frasco** para injetáveis no reservatório de medicamentos do dispositivo nebulizador Altera (Figura 3a). Certifique-se de que esvaziou o frasco para injetáveis por completo. Dê pequenos toques no frasco para injetáveis contra a parede lateral do reservatório de medicamentos, caso seja necessário.
4. **Feche o reservatório de medicamentos** alinhando as guias de encaixe da tampa do medicamento com as ranhuras no reservatório. Pressione e rode a tampa o mais possível no sentido dos ponteiros do relógio (Figura 3b).



Figura 3a

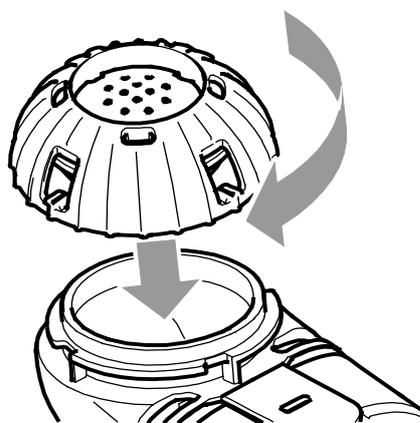


Figura 3b

Utilizar o nebulizador Altera para tomar o seu Cayston

1. **Iniciar o tratamento.** Sente-se numa posição relaxada na vertical. Mantenha o nível do dispositivo, coloque o bocal na boca e feche os lábios à volta deste (Figura 4).

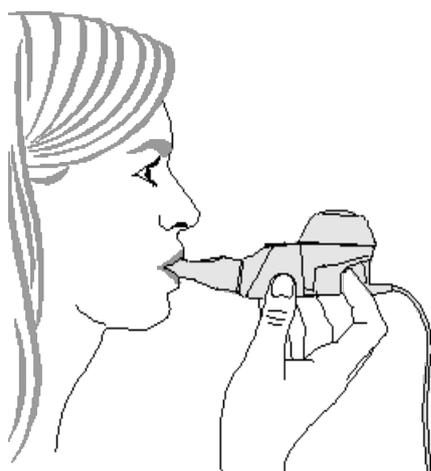


Figura 4

Manter o nível do dispositivo.

2. **Pressione o botão On/Off** na unidade de comando. Ouvirá um “som”.

3. **Após alguns segundos**, uma névoa de aerossol começará a fluir para o interior da câmara do nebulizador do dispositivo nebulizador Altera. Se a névoa de aerossol não começar a fluir, consulte o manual do Altera para obter informação.
 4. **Respirar normalmente** (inalar e exalar) através do bocal. Evite respirar através do nariz. Continue a inalar e exalar confortavelmente até que o tratamento esteja terminado.
 5. **Quando todo o medicamento tiver sido distribuído**, ouvirá um som que significa “tratamento terminado” (2 sons).
 6. **Quando o tratamento tiver terminado**, abra a tampa do medicamento para se assegurar de que todo o medicamento foi utilizado. Algumas gotas de medicamento podem permanecer no reservatório no final do tratamento. Se sobrar mais do que algumas gotas de líquido, volte a colocar a tampa do medicamento e reinicie o tratamento.
 7. **Assim que o tratamento esteja terminado**, desligue a unidade de comando e desmonte o dispositivo nebulizador Altera para o limpar e desinfetar. Para pormenores completos sobre a limpeza e a desinfeção, consulte as instruções de utilização do fabricante fornecidas com o seu dispositivo nebulizador Altera.
- E se eu necessitar de parar o meu tratamento antes de o ter terminado?**
8. Se por algum motivo tiver de interromper o tratamento antes de o ter terminado, pressione e mantenha o botão On/Off durante um segundo completo. Para reiniciar o tratamento, pressione e mantenha o botão On/Off durante um segundo completo e, em seguida, reinicie o tratamento.

Substituir o dispositivo nebulizador Altera

Consulte as instruções de utilização do dispositivo nebulizador Altera para obter instruções sobre quando substituir o dispositivo. Se notar que o desempenho se alterou antes deste tempo (por exemplo, se demorar mais tempo a produzir uma névoa, mais de 5 minutos), consulte as instruções de utilização do nebulizador Altera.

Se tomar mais Cayston do que deveria

Se tiver tomado mais Cayston do que deveria, consulte o seu médico ou farmacêutico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Cayston

Se omitir uma dose, pode ainda tomar todas as 3 doses diárias desde que estas tenham um intervalo de pelo menos 4 horas entre si. Se não puder fazer um intervalo de 4 horas, simplesmente salte a dose omitida.

Se parar de tomar Cayston

Não pare de tomar Cayston sem consultar primeiro o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se ficar com uma erupção na pele, fale com o seu médico imediatamente uma vez que isso pode significar que tem uma reação alérgica ao Cayston.

Efeitos indesejáveis muito frequentes (afetam mais de um utilizador em cada 10)

- Tosse
- Nariz entupido
- Pieira
- Dor de garganta
- Falta de ar
- Febre. Esta pode ser mais frequente em crianças que em adultos.

Efeitos indesejáveis frequentes (afetam 1 a 10 utilizadores em cada 100)

- Dificuldade em respirar
- Desconforto no peito
- Nariz a pingar
- Tossir sangue
- Erupção na pele
- Dor nas articulações
- Resultados baixos nos testes da função respiratória

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (afetam 1 a 10 utilizadores em cada 1000)

- Inchaço das articulações

Os seguintes efeitos indesejáveis foram observados após a utilização de aztreonam injetável, mas não após a toma de Cayston: inchaço da cara, lábios, língua e/ou garganta com dificuldade em engolir ou respirar, sudação (transpiração aumentada), irritação e descamação cutânea (da pele), erupção na pele com comichão, rubor (vermelhidão), pequenas manchas vermelhas e, muito raramente, bolhas na pele. Todos eles podem ser sinais de reação alérgica.

Informe o seu médico se sentir algum destes efeitos indesejáveis.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Cayston

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis, na ampola de solvente ou na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Frasco para injetáveis com pó e ampola de solvente:

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Os frascos para injetáveis por abrir também podem ser conservados fora do frigorífico mas a uma temperatura inferior a 25°C durante até 28 dias.

Utilize este medicamento imediatamente após a preparação. Se não for utilizada imediatamente, a solução preparada deve ser conservada a 2°C - 8°C e utilizada num prazo de 8 horas. Não prepare mais de uma dose de cada vez.

Não utilize este medicamento se verificar que a embalagem foi adulterada.

Não utilize este medicamento se este tiver sido conservado fora do frigorífico durante mais de 28 dias.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Cayston e do solvente

- O frasco para injetáveis com pó contém 75 mg de aztreonam (como lisina).
- A ampola de solvente contém água para preparações injetáveis e cloreto de sódio. A ampola está impressa apenas em inglês. A informação que aparece na ampola é apresentada em seguida:

| |
|---|
| Solvente para Cayston |
| Cloreto de sódio 0,17% |
| Apenas para utilização por via inalatória |
| 1 ml |
| GILEAD SCIENCES |

Qual o aspeto de Cayston e conteúdo da embalagem

Cayston é um pó branco a esbranquiçado e solvente para solução para inalação por nebulização.

Cayston está contido num frasco para injetáveis de vidro âmbar de 2 ml com uma rolha de borracha cinzenta e um selo de alumínio destacável com uma cápsula de fecho azul.

O solvente (1 ml) está contido numa ampola de plástico.

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

Estão disponíveis as seguintes apresentações:

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Fabricante:

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em .

Outras fontes de informação

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