

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cayston 75 mg poeder en oplosmiddel voor verneveloplossing.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat aztreonam lysine overeenkomend met 75 mg aztreonam. Na reconstitutie bevat de verneveloplossing 75 mg aztreonam.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor verneveloplossing.

Wit tot gebroken wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cayston is geïndiceerd voor de suppressieve behandeling van chronische longinfecties veroorzaakt door *Pseudomonas aeruginosa* bij patiënten in de leeftijd van 6 jaar en ouder met cystische fibrose (CF).

De officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen moeten in acht worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Patiënten moeten vóór elke dosis Cayston een bronchodilatator gebruiken. Kortwerkende bronchodilatoren kunnen tussen 15 minuten en 4 uur en langwerkende bronchodilatoren tussen 30 minuten en 12 uur voorafgaand aan een dosis Cayston worden gebruikt.

Voor patiënten die meerdere inhalatiebehandelingen krijgen, is de aanbevolen volgorde van toediening als volgt:

1. bronchodilatator
2. mucolytica
3. en ten slotte Cayston.

Volwassenen en kinderen van 6 jaar en ouder

De aanbevolen dosis voor volwassenen is 75 mg driemaal per 24 uur gedurende 28 dagen.

Tussen afzonderlijke doses moet een periode van ten minste 4 uur in acht worden genomen.

Cayston kan in herhaalde cycli van 28 dagen met behandeling gevolgd door 28 dagen zonder behandeling met Cayston worden gebruikt.

De dosering bij kinderen van 6 jaar en ouder is dezelfde als die voor volwassenen.

Ouderen

In klinische onderzoeken met Cayston werden geen patiënten van 65 jaar en ouder met Cayston behandeld om te kunnen vaststellen of deze patiënten anders reageren dan jongere patiënten. Als Cayston aan oudere patiënten moet worden voorgeschreven, komt de dosering overeen met die voor volwassenen.

Nierfunctiestoornis

Aztreonam wordt via de nieren uitgescheiden, daarom is voorzichtigheid geboden bij het toedienen van Cayston aan patiënten met een nierfunctiestoornis (serumcreatinine > 2 maal de bovengrens van het normale bereik). Bij patiënten met een nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing noodzakelijk, omdat de systemische concentratie van aztreonam na inhalatie van Cayston zeer laag is (ongeveer 1% van de concentratie die wordt bereikt na een dosis van 500 mg aztreonam voor injectie).

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Cayston bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (ALT- of AST-waarden hoger dan 5 maal de bovengrens van het normale bereik). Bij patiënten met een leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

Pediatrische populatie

De veiligheid en werkzaamheid van Cayston bij kinderen jonger dan 6 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Voor inhalatie.

Cayston mag alleen worden gebruikt met de Altera vernevelaar en de Altera aerosolproductie-eenheid, aangesloten op een eBase Controller of een eFlow rapid besturingseenheid. Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Allergische reacties

Als een allergische reactie op aztreonam optreedt, moet de toediening van het geneesmiddel worden gestopt en een passende behandeling worden ingesteld. Het optreden van huiduitslag kan een aanwijzing zijn voor een allergische reactie op aztreonam.

Kruisreactiviteit kan optreden bij patiënten met een voorgeschiedenis van allergie voor bètalactamantibiotica, zoals penicillines, cefalosporines en/of carbapenems. Gegevens uit onderzoeken bij dieren en mensen tonen aan dat het risico op kruisreactiviteit tussen aztreonam en bètalactamantibiotica laag is. Aztreonam, een monobactam, is slechts zwak immunogeen. Voorzichtigheid is geboden wanneer Cayston wordt toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van allergie voor bètalactam.

De volgende zelden voorkomende en ernstige bijwerkingen zijn gemeld na parenteraal gebruik van andere producten die aztreonam bevatten: toxische epidermale necrolyse, anafylaxie, purpura, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, urticaria, petechiae, pruritus, diaforese.

Bronchospasme

Bronchospasme (een acute afname van FEV₁ met $\geq 15\%$) is een complicatie van aerosolbehandelingen. Bronchospasme is gemeld na toediening van Cayston (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen vóór elke dosis Cayston een bronchodilatator te gebruiken. Wanneer wordt vermoed dat een bronchospasme deel uitmaakt van een allergische reactie moeten de juiste maatregelen worden genomen (zie de paragraaf “allergische reacties” hierboven).

Hemoptoë

Inhalatie van aerosoloplossingen kan een hoestreflex veroorzaken. Het gebruik van Cayston bij pediatrie CF-patiënten werd in verband gebracht met hemoptoë tijdens behandelingscycli en zou onderliggende aandoeningen kunnen hebben verergerd. Cayston mag bij CF-patiënten met actieve hemoptoë alleen toegediend worden als de voordelen van de behandeling opwegen tegen de risico's van het opwekken van verdere hemorragie.

Overige voorzorgen

De werkzaamheid is niet vastgesteld bij patiënten met een FEV₁-waarde van $> 75\%$ van voorspeld. Patiënten bij wie in de voorafgaande 2 jaar *Burkholderia cepacia* was geïsoleerd uit sputum, werden uitgesloten van deelname aan de klinische onderzoeken.

Aztreonam voor injectie mag niet worden gebruikt in de Altera vernevelaar of in andere vernevelaars. Aztreonam voor injectie is niet voor inhalatie geformuleerd en bevat arginine, een stof waarvan bekend is dat deze longontsteking kan veroorzaken.

Resistentie tegen aztreonam, andere antibiotica en micro-organismen die zich tijdens de behandeling ontwikkelden

De ontwikkeling van antibioticaresistente *P. aeruginosa* en superinfectie met andere pathogenen vormen potentiële risico's bij antibioticabehandelingen. Het ontwikkelen van resistentie tijdens inhalatietherapie met aztreonam kan een beperking vormen voor de behandelingsmogelijkheden tijdens acute exacerbaties. Afname van gevoeligheid van *P. aeruginosa* voor aztreonam en andere bètalactamantibiotica werd waargenomen in klinische onderzoeken met Cayston. In een 24 weken durend, met actieve stof gecontroleerd klinisch onderzoek naar behandeling met Cayston werden stijgingen van de MRC₉₀ waargenomen voor alle isolaten van *P. aeruginosa* evenals stijgingen van de percentages patiënten met *P. aeruginosa* met resistentie (MRC boven het parenterale breekpunt) tegen aztreonam, tegen ten minste 1 bètalactamantibioticum en tegen alle 6 geteste bètalactamantibiotica (zie rubriek 5.1). Afgenomen gevoeligheid van *P. aeruginosa* was echter geen voorspellende factor voor de klinische werkzaamheid van Cayston tijdens het onderzoek. Bij patiënten met multiresistente *P. aeruginosa* werden na behandeling met Cayston verbeteringen van de ademhalingsklachten en de longfunctie waargenomen. Het optreden van resistentie van *P. aeruginosa* tegen aztreonam of andere bètalactamantibiotica, indien parenteraal toegediend, kan potentiële gevolgen hebben voor de behandeling van acute pulmonale exacerbaties met systemische antibiotica.

Bij patiënten die meerdere behandelingskuren met Cayston ontvingen, werd na verloop van tijd een verhoogde prevalentie van meticillineresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), meticillinegevoelige *S. aureus* (MSSA), *Aspergillus*- en *Candida*-species waargenomen. In de literatuur is een verband gemeld tussen het aanhoudend isoleren van MRSA en een slechter klinisch resultaat. Tijdens klinische onderzoeken met Cayston leidde het isoleren van MRSA niet tot een verslechtering van de longfunctie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Er zijn echter geen aanwijzingen gevonden voor interacties van aztreonam met andere geneesmiddelen in klinische onderzoeken waarbij Cayston

gelijktijdig werd gebruikt met bronchodilatoren, dornase-alfa, pancreasenzymen, azitromycine, tobramycine, orale steroiden (minder dan 10 mg per dag/20 mg om de dag) en inhalatiesteroïden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van aztreonam bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

De systemische concentratie van aztreonam na inhalatie van Cayston is laag in vergelijking met een standaarddosis van aztreonam voor injectie (ongeveer 1% van de concentratie die wordt bereikt na een dosis van 500 mg aztreonam voor injectie).

Cayston mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met aztreonam noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Na toediening van aztreonam voor injectie wordt aztreonam in zeer lage concentraties uitgescheiden in de moedermelk. Na inhalatie van Cayston bedraagt de systemische concentratie van aztreonam ongeveer 1% van de concentratie die wordt bereikt na een standaarddosis van aztreonam voor injectie. Daarom, en vanwege de lage orale absorptie, is de blootstelling aan aztreonam waarschijnlijk zeer gering bij kinderen die borstvoeding krijgen van moeders die met Cayston behandeld worden.

Cayston kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Niet-klinische gegevens over aztreonam voor injectie met betrekking tot de vruchtbaarheid duiden niet op bijwerkingen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Cayston heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op ervaring van vier klinische Fase 3-onderzoeken waaraan CF-patiënten met chronische infectie met *P. aeruginosa* deelnamen en spontane postmarketingmeldingen.

In de twee placebogecontroleerde Fase 3 klinische onderzoeken waarin de patiënten Cayston gedurende 28 dagen kregen toegediend, waren de meest voorkomende bijwerkingen van Cayston hoesten (58%), neusverstopping (18%), piepend ademhalen (15%), faryngolaryngeale pijn (13,0%), pyrexie (12%) en dyspneu (10%).

Een acute afname van FEV₁ met $\geq 15\%$ is een complicatie van aerosolbehandelingen, waaronder Cayston (zie rubriek 4.4).

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen uit klinisch onderzoek en postmarketingervaring die ten minste mogelijk verband houden met de behandeling, worden hierna genoemd per lichaamssysteem, orgaanklasse en frequentie.

De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) en soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:</i>	
Zeer vaak:	hoesten, neusverstopping, piepend ademhalen, faryngolaryngeale pijn, dyspneu
Vaak:	bronchospasme ¹ , klachten op de borst, rinorroe, hemoptoë ¹
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen:</i>	
Vaak:	huiduitslag ¹
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:</i>	
Vaak:	artralgie
Soms:	gezwollen gewrichten
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:</i>	
Zeer vaak:	pyrexie
<i>Onderzoeken:</i>	
Vaak:	verminderde longfunctietestwaarden ¹

¹ Zie rubriek Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bronchospasme

Aërosolbehandelingen, waaronder Cayston, kunnen gepaard gaan met bronchospasme (een acute afname van FEV₁ met $\geq 15\%$). Raadpleeg rubriek 4.4.

Hemoptoë

Inhalatie van aërosoloplossingen kan een hoestreflex veroorzaken die onderliggende aandoeningen zou kunnen verergeren (zie rubriek 4.4).

Allergische reacties

Huiduitslag is gemeld met het gebruik van Cayston en kan een aanwijzing zijn voor een allergische reactie op aztreonam (zie rubriek 4.4).

Verminderde longfunctietestwaarden

Verminderde longfunctietestwaarden zijn gemeld bij gebruik van Cayston, maar deze waren niet geassocieerd met een aanhoudende daling van de FEV₁ (zie rubriek 5.1).

De volgende zelden voorkomende en ernstige bijwerkingen zijn gemeld na parenteraal gebruik van andere producten die aztreonam bevatten: toxische epidermale necrolyse, anafylaxie, purpura, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis, urticaria, petechiae, pruritus, diaforese.

Pediatrische patiënten

In totaal hebben 137 pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot 17 jaar met chronische infectie met *P. aeruginosa* en een FEV₁-waarde van $\leq 75\%$ van voorspeld, Cayston gekregen in klinische Fase 2- en Fase 3-onderzoeken (6-12 jaar, n = 35; 13-17 jaar, n = 102).

Pyrexie werd met een hogere incidentie waargenomen bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot 17 jaar dan bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er zijn geen bijwerkingen vastgesteld die specifiek geassocieerd zijn met overdosering van Cayston. Aangezien de plasmaconcentratie van aztreonam na toediening van Cayston (75 mg) ongeveer 0,6 µg/ml bedraagt, vergeleken met serumspiegels van 54 µg/ml na toediening van aztreonam voor injectie (500 mg), worden bij overdosering van aztreonam geen problemen met betrekking tot de veiligheid verwacht.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Systemische antibacteriële preparaten, overige bètalactamantibiotica, ATC-code: J01DF01

Werkingsmechanisme

Aztreonam vertoont *in vitro* activiteit tegen gramnegatieve aerobe pathogenen, waaronder *P. aeruginosa*. Aztreonam bindt aan penicillinebindende proteïnen van gevoelige bacteriën, wat leidt tot remming van de bacteriële celwandsynthese, gevolgd door filamentvorming en cellysis.

Resistentiemechanismen

Verlies van gevoeligheid voor aztreonam bij CF-patiënten met *P. aeruginosa* treedt ofwel op door selectie van stammen met mutaties op het chromosoom of in zeldzame gevallen door acquisitie van plasmide-/integron-gemedieerde genen.

Bekende mechanismen van resistentie tegen aztreonam gemedieerd door mutatie van chromosomale genen zijn onder meer: hyperexpressie van de klasse C bètalactamase AmpC en up-regulatie van de efflux-pomp MexAB-OprM. Het bekende mechanisme van resistentie tegen aztreonam gemedieerd door acquisitie van genen houdt acquisitie in van *extended spectrum betalactamases* (ESBL's) die de uit 4 atomen bestaande, stikstof bevattende ring van aztreonam hydrolyseren.

ESBL's uit de klasse A, B en D bètalactamases kunnen activiteit hebben tegen aztreonam. Tot de klasse A bètalactamases waarvan is gemeld dat ze aztreonam hydrolyseren behoren onder meer het VEB-type (voornamelijk Zuidwest-Azië), het PER-type (Turkije) en de GES- en IBC-typen (Frankrijk, Griekenland en Zuid-Afrika). Er is in zeldzame gevallen melding gemaakt van organismen met metallo-bètalactamases (MBL's), klasse B, die resistent zijn tegen aztreonam, VIM-5 (*K. pneumoniae* en *P. aeruginosa*-Turkije), VIM-6 (*P. putida*-Singapore) en VIM-7 (*P. aeruginosa*-Verenigde Staten). Het is echter mogelijk dat deze organismen meerdere resistentiemechanismen vertoonden en dat een MBL dus niet verantwoordelijk was voor de waargenomen resistentie tegen aztreonam. Er is in zeldzame gevallen melding gemaakt van klasse D bètalactamases van klinische isolaten van *P. aeruginosa*, OXA-11 (Turkije) en OXA-45 (Verenigde Staten), die aztreonam hydrolyseren.

Microbiologie

Een enkel sputummonster van een CF-patiënt kan meerdere isolaten van *P. aeruginosa* bevatten, en elk isolaat kan een andere *in vitro* gevoeligheid voor aztreonam hebben. De methoden die met betrekking tot de parenterale aztreonambehandeling toegepast worden voor het *in vitro* testen van de

antibacteriële gevoeligheid kunnen ook worden gebruikt bij de beoordeling van de gevoeligheid van bij CF-patiënten geïsoleerde *P. aeruginosa*.

In de placebogecontroleerde Fase 3-onderzoeken met Cayston waren de lokale concentraties van aztreonam over het algemeen hoger dan de MRC-waarden van aztreonam voor *P. aeruginosa*, ongeacht de mate van gevoeligheid van *P. aeruginosa*.

Maximaal negen behandelingskuren van 28 dagen met driemaal daags 75 mg Cayston leidde tot klinisch belangrijke verbeteringen van de ademhalingsklachten, de longfunctie en de densiteit van de CFU's van *P. aeruginosa* in het sputum; er werden geen stijgingen van de MRC₅₀ van *P. aeruginosa* (± 2 verdunningsverandering) waargenomen, terwijl de MRC₉₀ intermitterend steeg tot 4 maal de aanvankelijke MRC-waarde. In een 24 weken durend, met actieve stof gecontroleerd onderzoek naar behandeling met Cayston werden geen stijgingen van de MRC₅₀ van *P. aeruginosa* (± 2 verdunningsverandering) waargenomen, terwijl de MRC₉₀ steeg tot 4 maal de aanvankelijke MRC. Aan het eind van het onderzoek was het percentage patiënten met een MRC voor aztreonam van *P. aeruginosa* boven het parenterale breekpunt ($> 8 \mu\text{g/ml}$) gestegen van 34% bij aanvang tot 49%, het percentage patiënten met *P. aeruginosa* met resistentie tegen ten minste 1 bètalactamantibioticum steeg van 56% bij aanvang tot 67%, en het percentage patiënten met *P. aeruginosa* met resistentie tegen alle 6 geteste bètalactamantibiotica steeg van 13% bij aanvang tot 18%. Er bestaat een risico dat isolaten van *P. aeruginosa* resistentie ontwikkelen tegen aztreonam of andere bètalactamantibiotica bij patiënten die met Cayston worden behandeld. Het optreden van resistentie van *P. aeruginosa* tegen aztreonam en andere bètalactamantibiotica, indien parenteraal toegediend, kan potentiële gevolgen hebben voor de behandeling van acute pulmonale exacerbaties met systemische antibiotica. Na een behandeling met Cayston werden echter vergelijkbare verbeteringen in de longfunctie waargenomen onder patiënten met aztreonamgevoelige of -resistente isolaten van *P. aeruginosa*.

In onderzoeken met maximaal negen kuren van 28 dagen behandeling met Cayston werden geen klinisch significante stijgingen waargenomen bij het tijdens de behandeling isoleren van andere gramnegatieve bacteriële respiratoire pathogenen (*Burkholderia*-species, *Stenotrophomonas maltophilia*- en *Alcaligenes*-species). Tijdens de 6 maanden durende gerandomiseerde fase van onderzoek GS-US-205-0110 werd het tijdens de behandeling isoleren van MSSA en MRSA vaker waargenomen bij met aztreonam behandelde patiënten dan bij patiënten behandeld met verneveloplossing met tobramycine. De meeste tijdens de behandeling verkregen isolaten waren intermitterend. Aanhoudend isoleren van MSSA tijdens de behandeling (gedefinieerd als afwezigheid bij de screening/aanvang en daarna aanwezig tijdens 3 of meer daaropvolgende en achtereenvolgende bezoeken) kwam voor bij 6% van de met aztreonam behandelde patiënten ten opzichte van 3% van de patiënten behandeld met verneveloplossing met tobramycine. Intermitterend isoleren van MRSA tijdens de behandeling kwam voor bij 7% van de met aztreonam behandelde patiënten ten opzichte van 1% van de patiënten die met verneveloplossing met tobramycine werden behandeld, en aanhoudend isoleren van MRSA tijdens de behandeling kwam voor bij 3% van de met aztreonam behandelde patiënten ten opzichte van geen enkele patiënt die met verneveloplossing met tobramycine werd behandeld. In de literatuur is een verband gemeld tussen het aanhoudend isoleren van MRSA en ernstigere ziekte en verhoogde mortaliteit. Tijdens klinische onderzoeken met Cayston leidde het isoleren van MRSA niet tot een verslechtering van de longfunctie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Cayston werd vergeleken met de verneveloplossing met tobramycine gedurende drie behandelingskuren van 28 dagen in een gerandomiseerd, met actieve stof gecontroleerd, multicenter onderzoek (GS-US-205-0110). Patiënten die in Europa aan dit onderzoek deelnamen en die ten minste 1 behandelingskuur met Cayston of verneveloplossing met tobramycine tijdens de gerandomiseerde fase hadden voltooid, konden daarna in een open-label vervolgfase maximaal drie kuren van 28 dagen met Cayston krijgen. De opnamecriteria bestonden uit CF, FEV₁-waarde $\leq 75\%$ van voorspeld, stabiele longziekte, een recente positieve sputumkweek voor *P. aeruginosa* en een eerdere behandeling met aerosolantibiotica zonder enig bewijs van intolerantie voor het geneesmiddel.

Cayston werd beoordeeld over een behandelingsperiode van 28 dagen (één kuur) in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicentrische onderzoeken (CP-AI-005 en CP-AI-007). Patiënten die aan deze onderzoeken deelnamen, konden vervolgens meerdere kuren met Cayston krijgen in een open-label vervolgonderzoek (CP-AI-006). Criteria voor opname omvatten CF, FEV₁-aanvangswaarde tussen 25% en 75% van voorspeld en een chronische longinfectie met *P. aeruginosa*.

In deze onderzoeken werden in totaal 539 patiënten (78% volwassenen) behandeld. De onderzoeken werden uitgevoerd met het Altera vernevelaarsysteem om Cayston toe te dienen.

GS-US-205-0110

In GS-US-205-0110 werden 268 patiënten met CF en chronische longinfectie met *P. aeruginosa* gerandomiseerd; zij kregen Cayston (n = 136) of verneveloplossing met tobramycine (n = 132). Negenenvijftig pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot 17 jaar werden in het onderzoek opgenomen. Patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar ofwel aztreonam (75 mg) dat 3 maal daags via inhalatie werd toegediend of verneveloplossing met tobramycine (300 mg) die 2 maal daags werd toegediend. Behandelingen werden toegediend gedurende drie cycli van 28 dagen met behandeling gevolgd door 28 dagen zonder behandeling. De coprimaire eindpunten waren niet-inferioriteit van Cayston ten opzichte van verneveloplossing met tobramycine met betrekking tot de relatieve verandering in percentage FEV₁ van voorspeld op Dag 28 ten opzichte van de aanvangswaarde en superioriteit van Cayston ten opzichte van verneveloplossing met tobramycine met betrekking tot de feitelijke verandering ten opzichte van de aanvangswaarde voor het percentage FEV₁ van voorspeld voor de 3 behandelingskuren (het gemiddelde van de feitelijke verandering in percentage FEV₁ van voorspeld dat werd waargenomen aan het einde van elke behandelingskuur).

De aangepaste gemiddelde procentuele verandering in percentage FEV₁ van voorspeld op Dag 28 ten opzichte van de aanvangswaarde bedroeg 8,35 en 0,55 in respectievelijk de groep met Cayston en de groep met verneveloplossing met tobramycine (verschil in behandeling: 7,80; p=0,0001; 95%-BI: 3,86; 11,73). De aangepaste gemiddelde feitelijke verandering ten opzichte van de aanvangswaarde voor het percentage FEV₁ van voorspeld voor de 3 behandelingskuren bedroeg 2,05 en -0,66 in respectievelijk de groep met Cayston en de groep met verneveloplossing met tobramycine (verschil in behandeling: 2,70; p=0,0023; 95%-BI: 0,98; 4,43). Bij patiënten behandeld met aztreonam duurde het langer voordat ze i.v. toegediende antipseudomonale antibiotica nodig hadden voor ademhalingsklachten dan bij patiënten behandeld met verneveloplossing met tobramycine (p=0,0025). De kaplan-meierschattingen voor deze frequentie van voorvallen in week 24 waren 36% bij patiënten behandeld met aztreonam en 54% bij patiënten behandeld met verneveloplossing met tobramycine. Bovendien werden met aztreonam behandelde patiënten minder vaak in het ziekenhuis opgenomen ten gevolge van ademhalingsklachten (40 versus 58; p=0,044) en waren er bij hen minder gevallen met ademhalingsklachten die i.v. of via inhalatie toegediende antipseudomonale antibiotica nodig hadden (84 versus 121; p=0,004) dan bij patiënten behandeld met verneveloplossing met tobramycine. Met aztreonam behandelde patiënten vertoonden voor de 3 behandelingskuren ook grotere gemiddelde verbeteringen voor CFQ-R-scores voor ademhalingsklachten dan patiënten behandeld met verneveloplossing met tobramycine (6,30 versus 2,17; p=0,019).

In de beperkte subgroep met patiënten die tobramycine voor inhalatie kregen gedurende minder dan 84 dagen in de voorafgaande 12 maanden (n=40) waren er in aantal minder verbeteringen in longfunctie op Dag 28 en gedurende de drie behandelingskuren van 28 dagen bij de met aztreonam behandelde patiënten dan bij patiënten behandeld met verneveloplossing met tobramycine.

CP-AI-007

In CP-AI-007 werden 164 volwassen (hoofdzakelijk) en pediatrische patiënten opgenomen die in een verhouding van 1:1 werden gerandomiseerd, waarbij 75 mg Cayston (80 patiënten) of placebo (84 patiënten) 3 maal daags gedurende een periode van 28 dagen (één kuur) werd toegediend. De vereiste was dat de patiënten gedurende minstens 28 dagen vóór behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel geen antipseudomonale antibiotica hadden gekregen.

In vergelijking met de aanvangswaarden waren de longfunctie en de ademhalingsklachten significant verbeterd op Dag 28 bij patiënten die één behandelingskuur met Cayston hadden gekregen.

CP-AI-005

Aan CP-AI-005 namen 246 volwassen (hoofdzakelijk) en pediatrische patiënten deel. Alle patiënten werden 2 maal daags met 300 mg verneveloplossing met tobramycine behandeld in de 4 weken onmiddellijk voordat Cayston of placebo telkens 2 of 3 maal daags gedurende 28 dagen werd toegediend. De patiënten zetten de behandeling met hun bij aanvang van het onderzoek gebruikte geneesmiddelen voort, met inbegrip van macrolide antibiotica. De patiënten werden in een verhouding van 2:2:1:1 gerandomiseerd voor een 28 dagen durende behandeling met 75 mg aztreonam 2 of 3 maal daags of een in volume overeenstemmende placebo 2 of 3 maal daags onmiddellijk na de 28 dagen durende inleidende kuur met open-label verneveloplossing met tobramycine.

De behandeling met aztreonam leidde tot significante verbeteringen van de longfunctie en de ademhalingsklachten op Dag 28 bij de 66 patiënten die één behandelingskuur met 75 mg Cayston 3 maal daags hadden gekregen.

CP-AI-006

CP-AI-006 was een open-label vervolgonderzoek op CP-AI-005 en CP-AI-007 ter beoordeling van de veiligheid van herhaalde blootstelling aan aztreonam en het effect op ziektegerelateerde eindpunten over meerdere kuren van 28 dagen. De patiënten kregen Cayston met dezelfde frequentie (2 of 3 maal daags) als de frequentie waarmee ze Cayston of placebo in de gerandomiseerde onderzoeken innamen. De patiënten zetten de behandeling met hun bij aanvang van het onderzoek gebruikte geneesmiddelen voort en, indien aangewezen, werden bij de meeste patiënten aanvullende antibiotica gebruikt om exacerbaties te behandelen. Elke 28 dagen durende kuur met Cayston werd gevolgd door een geneesmiddelvrije periode van 28 dagen. In vergelijking met patiënten die geen behandeling kregen, duiden de metingen van de longfunctie (FEV₁), de CFQ-R-scores voor ademhalingsklachten en de densiteit van *P. aeruginosa* in het sputum over een periode van negen behandelingskuren van 28 dagen op een tendens tot verbetering wanneer de patiënten werden behandeld. Aangezien het onderzoek echter geen gecontroleerd onderzoek was en er begeleidende medicatie werd gebruikt, kan hieruit geen conclusie worden getrokken met betrekking tot de handhaving van het waargenomen voordeel op korte termijn voor daaropvolgende behandelingskuren.

Pediatrische patiënten

In totaal hebben 137 pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot 17 jaar met chronische infectie met *P. aeruginosa* en een FEV₁-waarde van $\leq 75\%$ van voorspeld Cayston gekregen in klinische Fase 2- en Fase 3-onderzoeken. Pediatrische patiënten vertoonden klinische verbeteringen met aztreonam, zoals werd vastgesteld aan de hand van een toename van FEV₁, een verbetering in de CFQ-R-scores voor ademhalingsklachten en een afname van de densiteit van *P. aeruginosa* in het sputum. Op basis van de hierboven vermelde klinische ervaring is Cayston geïndiceerd voor gebruik bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 jaar en ouder met herhaalde cycli van 28 dagen met behandeling gevolgd door 28 dagen zonder behandeling met Cayston.

Naast de 137 pediatrische patiënten met chronische infectie met *P. aeruginosa* werd Cayston bestudeerd in twee klinische onderzoeken bij pediatrische patiënten met nieuw ontstane infectie/kolonisatie met *P. aeruginosa*:

GS-US-205-0162

In een open-label Fase 2-onderzoek (GS-US-205-0162) ontvingen 105 pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 maanden tot < 18 jaar (24 patiënten van 3 maanden tot < 2 jaar; 25 patiënten van 2 tot < 6 jaar; 56 patiënten van 6 tot < 18 jaar) met CF en gedocumenteerde initiële/nieuw ontstane

infectie/kolonisatie met *P. aeruginosa* Cayston driemaal daags gedurende een enkele kuur van 28 dagen.

Van de 101 patiënten (allen met een positieve kweek voor *P. aeruginosa* binnen 30 dagen voor opname in het onderzoek, waarbij 56 (55,4%) bij aanvang vrij van *P. aeruginosa* waren) die een behandelingskuur van 28 dagen voltooiden, was 89,1% (n=90) aan het einde van de behandeling (Dag 28) vrij van *P. aeruginosa* en was 75,2% (n=76) 1 maand na het einde van de behandeling (Dag 56) vrij van *P. aeruginosa*. In totaal konden 79 patiënten die een behandelingskuur van 28 dagen hadden voltooid en tijdens de behandelingsperiode geen aanvullende antipseudomonale antibiotica hadden gekregen, 6 maanden na het einde van de behandeling worden beoordeeld; van deze patiënten was 58,2% (n=46) gedurende deze periode vrij gebleven van *P. aeruginosa*.

GS-US-205-1850

In een fase 3b-onderzoek (GS-US-205-1850) ontvingen 149 pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 maanden tot < 18 jaar (30 patiënten van 3 maanden tot < 2 jaar; 42 patiënten van 2 tot < 6 jaar; 77 patiënten van 6 tot < 18 jaar) met CF en nieuw ontstane infectie/kolonisatie met *P. aeruginosa* Cayston driemaal daags, gerandomiseerd gedurende 14 dagen (74 patiënten) en 28 dagen (75 patiënten) in een verhouding van 1:1.

De behandelingskuur van 14 dagen heeft geen niet-inferioriteit aangetoond ten opzichte van de behandelingskuur van 28 dagen; en daarom blijft een behandelingskuur van 28 dagen de aanbevolen behandeling.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Sputumconcentraties

De sputumconcentraties van aztreonam bij individuele patiënten vertoonden een aanzienlijke variabiliteit. Voor de gecombineerde placebogecontroleerde Fase 3-onderzoeken bedroegen de gemiddelde sputumconcentraties bij 195 CF-patiënten 10 minuten na een enkele dosis van 75 mg aztreonam voor inhalatie 726 µg/g op Dag 0, 711 µg/g op Dag 14 en 715 µg/g op Dag 28. Dit wijst erop dat er na herhaalde toediening geen verhoogde accumulatie van aztreonam was.

Plasmaconcentraties

De plasmaconcentraties van aztreonam bij individuele patiënten vertoonden een aanzienlijke variabiliteit.

Eén uur na een enkele dosis van 75 mg aztreonam voor inhalatie (ongeveer op het tijdstip van piekplasmaconcentratie) bedroeg de gemiddelde plasmaconcentratie bij CF-patiënten 0,59 µg/ml. De gemiddelde piekplasmaconcentraties bedroegen op Dag 0, 14 en 28 van een kuur met driemaal daags 75 mg aztreonam voor inhalatie respectievelijk 0,55 µg/ml, 0,67 µg/ml en 0,65 µg/ml. Dit wijst erop dat er na driemaal daagse dosering geen systemische accumulatie van aztreonam was. Daarentegen bedraagt de serumconcentratie van aztreonam na toediening van aztreonam voor injectie (500 mg) ongeveer 54 µg/ml.

De plasmaconcentraties van aztreonam bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 maanden tot < 6 jaar zijn vergelijkbaar met de plasmaconcentraties die bij kinderen > 6 jaar, adolescenten en volwassenen worden waargenomen.

Distributie

De proteïnebinding van aztreonam in plasma is ongeveer 77% bij klinisch relevante plasmaconcentraties.

Biotransformatie

Aztreonam wordt niet in grote mate gemetaboliseerd. De belangrijkste metaboliet (SQ26,992) is niet-actief en wordt gevormd door het openen van de bètalactamring door hydrolyse. Recoverygegevens wijzen erop dat ongeveer 10% van de dosis in de vorm van deze metaboliet wordt uitgescheiden.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van aztreonam in serum is ongeveer 2,1 uur bij toediening door inhalatie, dit is vergelijkbaar met de waarden die zijn gemeld voor aztreonam voor injectie. Ongeveer 10% van de totale dosis aztreonam voor inhalatie wordt uitgescheiden in de urine als ongewijzigd geneesmiddel, ten opzichte van 60-65% na intraveneuze toediening van aztreonam voor injectie. Systemisch geabsorbeerd aztreonam wordt in vrijwel gelijke mate via actieve tubulaire secretie en glomerulaire filtratie geëlimineerd.

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Leeftijd en geslacht

Er was geen klinisch relevant effect van leeftijd of geslacht op de farmacokinetiek van aztreonam.

Nier- en leverfunctiestoornis

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis.

Farmacokinetische eigenschappen van aztreonam voor injectie

Piekconcentraties van aztreonam worden ongeveer één uur na i.m. toediening bereikt. Na identieke, enkele i.m. of i.v. doses zijn de serumconcentraties na 1 uur (1,5 uur na het begin van de i.v. infusie) vergelijkbaar, daarna vlakken de serumconcentraties op soortgelijke wijze af. De serumhalfwaardetijd van aztreonam was gemiddeld 1,7 uur bij proefpersonen met een normale nierfunctie, ongeacht de dosering en toedieningsweg. Bij gezonde proefpersonen werd na 8 uur 60-70% van een enkele i.m. of i.v. dosis teruggevonden in de urine, en de uitscheiding via de urine was na 12 uur vrijwel volledig.

Pediatrische patiënten

Dankzij de placebogecontroleerde Fase 2- en Fase 3-registratieonderzoeken konden 1 uur na toediening van de dosis Cayston de plasmaconcentraties worden vergeleken volgens leeftijd (6 tot 12 jaar, 13 tot 17 jaar en ≥ 18 jaar). Uit de gegevens van deze onderzoeken bleken minimale verschillen in gemiddelde plasmaconcentraties van aztreonam tussen de verschillende leeftijdsgroepen bij de patiënten die driemaal daags Cayston kregen.

Uit de gepoolde gegevens voor sputumconcentraties van de Fase 2- en Fase 3-registratieonderzoeken bleek enige aanwijzing voor lagere gemiddelde sputumconcentraties bij patiënten in de leeftijd van 13 tot 17 jaar na één dosis van Cayston driemaal daags. Alle gemiddelde waarden voor sputumconcentratie gingen echter gepaard met relatief grote standaarddeviaties.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een 104 weken durend toxicologisch inhalatieonderzoek bij ratten ter beoordeling van het carcinogeen potentieel van toenemende doses aztreonam werd geen geneesmiddelgerelateerde stijging van het aantal maligne tumoren aangetoond.

Onderzoeken naar genotoxiciteit (chromosomale aberratietest en muislymfoommutatietest) met aztreonam waren negatief.

Onderzoek naar fertiliteit en teratologie, perinatale en postnatale onderzoeken werden met aztreonam voor i.v. injectie bij ratten, met dagelijkse doses van maximaal 750 mg/kg zonder bijwerkingen uitgevoerd. Het overlevingspercentage tijdens de zoogperiode was iets verlaagd bij de nakomelingen van ratten die de hoogste dosis hadden gekregen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

L-lysine

Oplosmiddel

Natriumchloride

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Injectieflacon met poeder: 4 jaar.

Oplosmiddel: 3 jaar.

Na reconstitutie wordt aanbevolen om Cayston onmiddellijk te gebruiken. Wanneer de gereconstitueerde oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, moet deze worden bewaard bij 2°C-8°C en binnen 8 uur worden gebruikt. De gebruiker is verantwoordelijk voor de bewaartijden en -omstandigheden voorafgaand aan het gebruik.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Injectieflacon met poeder en ampul met oplosmiddel: Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Mag maximaal 28 dagen buiten de koelkast bewaard worden, mits beneden 25°C.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon met poeder: injectieflacon van amberkleurig glas (type I) met gesiliconiseerde grijze rubber stop en een aluminium aftrekbaar kapje met blauwe dop.

Oplosmiddel: 1 ml-ampul van lage dichtheid polyethyleen.

Elke verpakking Cayston voor 28 dagen bevat 84 injectieflacons met gelyofiliseerd aztreonam en 88 ampullen met oplosmiddel. De vier extra ampullen met oplosmiddel dienen als reserve in geval van morsen.

De volgende verpakkingen zijn verkrijgbaar:

- verpakking Cayston voor 28 dagen
- verpakking die één verpakking Cayston voor 28 dagen plus één Altera vernevelaar bevat

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Reconstitutie

Cayston mag alleen met het meegeleverde oplosmiddel worden gereconstitueerd. Na reconstitutie is Cayston een heldere, kleurloze tot licht gekleurde oplossing.

Het wordt aanbevolen om Cayston onmiddellijk na reconstitutie met het oplosmiddel toe te dienen. Cayston dient pas te worden gereconstitueerd als een dosis klaar is voor toediening. Eén glazen injectieflacon met Cayston wordt geopend door de blauwe dop en het metalen lipje voorzichtig te verwijderen, en vervolgens de grijze rubber stopper. De vloeistof wordt uit één ampul met oplosmiddel in de glazen injectieflacon gedrukt. Daarna wordt de injectieflacon voorzichtig rondgezwinkt, totdat de inhoud volledig is opgelost. Het gereconstitueerde Cayston wordt vervolgens in de Altera vernevelaar gegoten en de dosis toegediend.

Cayston wordt gedurende 2 tot 3 minuten geïnhaleerd met behulp van een speciaal voor Cayston bedoelde Altera vernevelaar en de Altera aerosolproductie-eenheid, aangesloten op een eBase Controller of een eFlow rapid besturingseenheid. Cayston mag niet met een ander type vernevelaar of aerosolproductie-eenheid worden gebruikt. Cayston mag in de Altera vernevelaar niet worden gemengd met andere geneesmiddelen. Geen andere geneesmiddelen in de Altera vernevelaar doen.

Cayston niet met een ander oplosmiddel of geneesmiddel reconstitueren of mengen. Niet meer dan één dosis per keer reconstitueren. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 september 2009
Datum van laatste verlenging: 26 mei 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENDOOS CAYSTON

(Met een Blue box - Niet bestemd voor verpakking samen met de Altera vernevelaar)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cayston 75 mg poeder en oplosmiddel voor verneveloplossing
aztreonam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon met poeder bevat 75 mg aztreonam.
Na reconstitutie bevat elke ml van de verneveloplossing 75 mg aztreonam (als lysine).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Injectieflacon met poeder bevat ook L-lysine

Ampul met oplosmiddel bevat natriumchloride, water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor verneveloplossing

84 injectieflacons voor eenmalig gebruik

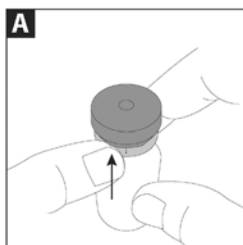
88 ampullen voor eenmalig gebruik met 1 ml oplosmiddel

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

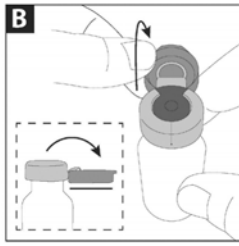
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Uitsluitend voor inhalatie. Voor gebruik reconstitueren.

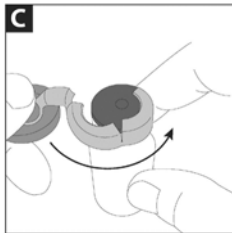
Het poeder mag uitsluitend met het geleverde oplosmiddel worden gemengd.



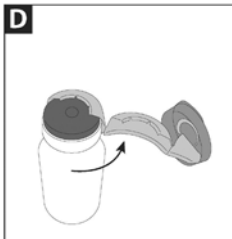
Stap A: Plaats de injectieflacon op een vlakke ondergrond met het lipje van de blauwe dop naar u gericht. Houd de injectieflacon vast met de ene hand en klap de blauwe dop langzaam omhoog met de andere hand.



Stap B: Trek de blauwe dop omlaag tot deze vlak (horizontaal) is (de binnenkant van de blauwe dop wijst naar boven) om de metalen afdichting te kunnen verwijderen. Scheur de metalen zegel niet volledig door.



Stap C: Terwijl u de injectieflacon vasthoudt met de ene hand, trekt u met de andere hand de blauwe dop langzaam tegen de klok in. Draai niet aan de blauwe dop.



Stap D: Als de metalen zegel open gaat, blijft u langzaam tegen de klok in aan het blauwe dopje trekken tot de metalen afdichting volledig is verwijderd.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Mag maximaal 28 dagen buiten de koelkast bewaard worden, mits beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/543/001: verpakking Cayston voor 28 dagen

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Cayston 75 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

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

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENDOOS**

(Buitendoos met een Blue box die één verpakking Cayston voor 28 dagen en één Altera vernevelaar bevat)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cayston 75 mg poeder en oplosmiddel voor verneveloplossing
aztreonam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon met poeder bevat 75 mg aztreonam.
Na reconstitutie bevat elke ml van de verneveloplossing 75 mg aztreonam (als lysine).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Injectieflacon met poeder bevat ook L-lysine

Ampul met oplosmiddel bevat natriumchloride, water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor verneveloplossing

84 injectieflacons voor eenmalig gebruik
88 ampullen voor eenmalig gebruik met 1 ml oplosmiddel

Deze verpakking bevat één Altera vernevelaar.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Uitsluitend voor inhalatie. Voor gebruik reconstitueren.

Het poeder mag uitsluitend met het geleverde oplosmiddel worden gemengd.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Mag maximaal 28 dagen buiten de koelkast bewaard worden, mits beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/543/002; verpakking Cayston voor 28 dagen plus één Altera vernevelaar

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Cayston 75 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

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

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENDOOS CAYSTON

(Geen Blue box - uitsluitend voor verpakking samen met de Altera vernevelaar te gebruiken)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cayston 75 mg poeder en oplosmiddel voor verneveloplossing
aztreonam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon met poeder bevat 75 mg aztreonam.
Na reconstitutie bevat elke ml van de verneveloplossing 75 mg aztreonam (als lysine).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Injectieflacon met poeder bevat ook L-lysine

Ampul met oplosmiddel bevat natriumchloride, water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor verneveloplossing

84 injectieflacons voor eenmalig gebruik

88 ampullen voor eenmalig gebruik met 1 ml oplosmiddel

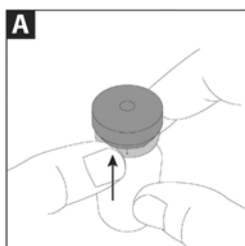
Deze verpakking mag niet apart verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

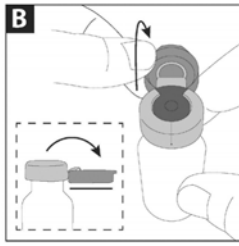
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Uitsluitend voor inhalatie. Voor gebruik reconstitueren.

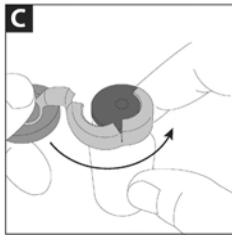
Het poeder mag uitsluitend met het geleverde oplosmiddel worden gemengd.



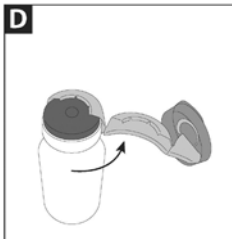
Stap A: Plaats de injectieflacon op een vlakke ondergrond met het lipje van de blauwe dop naar u gericht. Houd de injectieflacon vast met de ene hand en klap de blauwe dop langzaam omhoog met de andere hand.



Stap B: Trek de blauwe dop omlaag tot deze vlak (horizontaal) is (de binnenkant van de blauwe dop wijst naar boven) om de metalen afdichting te kunnen verwijderen. Scheur de metalen zegel niet volledig door.



Stap C: Terwijl u de injectieflacon vasthoudt met de ene hand, trekt u met de andere hand de blauwe dop langzaam tegen de klok in. Draai niet aan de blauwe dop.



Stap D: Als de metalen zegel open gaat, blijft u langzaam tegen de klok in aan het blauwe dopje trekken tot de metalen afdichting volledig is verwijderd.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Mag maximaal 28 dagen buiten de koelkast bewaard worden, mits beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/543/002; verpakking Cayston voor 28 dagen plus één Altera vernevelaar

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Cayston 75 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD BINNENDOOS CAYSTON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cayston 75 mg poeder en oplosmiddel voor verneveloplossing
aztreonam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)
--

Elke injectieflacon met poeder bevat 75 mg aztreonam.
Na reconstitutie bevat elke ml van de verneveloplossing 75 mg aztreonam (als lysine).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Injectieflacon met poeder bevat ook L-lysine

Ampul met oplosmiddel bevat natriumchloride, water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor verneveloplossing

42 injectieflacons voor eenmalig gebruik

44 ampullen voor eenmalig gebruik met 1 ml oplosmiddel

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Uitsluitend voor inhalatie. Voor gebruik reconstitueren.

Het poeder mag uitsluitend met het geleverde oplosmiddel worden gemengd.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN
--

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG
--

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Mag maximaal 28 dagen buiten de koelkast bewaard worden, mits beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/09/543/001: verpakking Cayston voor 28 dagen
EU/1/09/543/002: verpakking Cayston voor 28 dagen plus één Altera vernevelaar

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Cayston 75 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON MET Cayston

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Cayston 75 mg poeder voor verneveloplossing
aztreonam

Uitsluitend voor inhalatie.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

75 mg

6. OVERIGE

GILEAD

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET AMPUL MET OPLOSMIDDEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Solvent for Cayston
Sodium Chloride 0.17%

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Inhalation use only

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

4. PARTIJNUMMER

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml

6. OVERIGE

GILEAD SCIENCES

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Cayston 75 mg poeder en oplosmiddel voor verneveloplossing aztreonam

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Cayston en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Cayston en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Cayston bevat de werkzame stof aztreonam. Cayston is een antibioticum dat wordt gebruikt bij patiënten in de leeftijd van 6 jaar en ouder met cystische fibrose voor het onderdrukken van een chronische longinfectie die wordt veroorzaakt door de bacterie *Pseudomonas aeruginosa*. Cystische fibrose, ook wel bekend als mucoviscidose (taaislijmziekte), is een levensbedreigende erfelijke ziekte die de slijmklieren van inwendige organen aantast, vooral de longen, maar ook van de lever, de alvleesklier en het spijsverteringsstelsel. Cystische fibrose in de longen leidt tot het verstopt raken van de longen met dik, kleverig slijm. Dit bemoeilijkt de ademhaling.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U **bent allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u **allergisch bent voor andere antibiotica** (zoals penicillines, cefalosporines en/of carbapenems)
- als u geen andere inhalatiegeneesmiddelen kunt verdragen of als u een drukkend gevoel op de borst krijgt bij gebruik van andere inhalatiegeneesmiddelen
- als u **nierproblemen** heeft
- als u ooit **bloed heeft opgehoest**
- als u ooit **lage longfunctietestwaarden** heeft gehad

Als één van deze situaties op u van toepassing is, **raadpleeg dan uw arts** voordat u Cayston gaat gebruiken.

Omdat Cayston een middel is dat wordt geïnhaleerd, kan het tot gevolg hebben dat u moet hoesten. Dit kan leiden tot het ophoesten van bloed. Als u ooit bloed heeft opgehoest, mag u Cayston alleen

gebruiken als uw arts denkt dat het voordeel van het gebruik van dit geneesmiddel opweegt tegen het risico van bloed ophoesten.

De waarden van uw longfunctietests kunnen tijdelijk verlaagd zijn tijdens de behandeling met Cayston, maar dit effect is gewoonlijk niet van lange duur.

Kinderen

Cayston is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen jonger dan 6 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Cayston nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Cayston bij zwangere vrouwen, daarom dient u Cayston niet te gebruiken tijdens de zwangerschap, tenzij dit uitdrukkelijk met uw arts is besproken.

Als u van plan bent borstvoeding te geven, vraag dan uw arts om advies voordat u Cayston gebruikt. U kunt borstvoeding geven tijdens de behandeling met Cayston, omdat de hoeveelheid Cayston die waarschijnlijk via de borstvoeding wordt overgebracht op uw kind zeer gering zal zijn.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet te verwachten dat Cayston uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te gebruiken, zal beïnvloeden.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is:

- **Gebruik Cayston driemaal daags in herhaalde cycli van 28 dagen met behandeling gevolgd door 28 dagen zonder behandeling met Cayston.** Alle drie doses moeten worden geïnhaleerd met behulp van een Altera vernevelaar. Tussen de inhalaties moet steeds een periode van ten minste vier uur zitten. U kunt de Altera vernevelaar met óf een eBase Controller óf een eFlow rapid besturingseenheid gebruiken.
- Elke dosis bestaat uit één injectieflacon met Cayston die wordt gemengd met één ampul met oplosmiddel. Cayston moet met een oplosmiddel worden gemengd voordat het met behulp van de Altera vernevelaar wordt geïnhaleerd.

Doe de klaargemaakte Cayston-oplossing in de Altera vernevelaar (zie hieronder). Voor elke behandeling duurt het inhaleren ongeveer 2 tot 3 minuten.

Gebruik vóór elke dosis Cayston een bronchusverwijder. Kortwerkende bronchusverwijders kunnen tussen 15 minuten en 4 uur en langwerkende bronchusverwijders tussen 30 minuten en 12 uur voorafgaand aan een dosis Cayston worden gebruikt.

Als u andere inhalatiebehandelingen voor cystische fibrose krijgt, is de aanbevolen volgorde van gebruik als volgt:

1. bronchusverwijder
2. mucolytica (een geneesmiddel dat helpt om het dikke slijm los te maken dat in de longen wordt geproduceerd)
en ten slotte:
3. Cayston.

Cayston mag in de Altera vernevelaar niet worden gemengd met andere geneesmiddelen.

- Doe geen andere geneesmiddelen in de Altera vernevelaar.
- Doe de intraveneuze (injecteerbare) vorm van aztreonam niet in de Altera vernevelaar. Intraveneus aztreonam is niet geschikt voor inhalatie.

Hoe wordt Cayston gebruikt met behulp van de Altera vernevelaar

U heeft het volgende nodig:

- Eén amberkleurige injectieflacon met Cayston met blauwe dop.
- Eén plastic ampul met oplosmiddel (0,17% g/v natriumchloride). De informatie op de ampul met oplosmiddel is alleen in het Engels (zie rubriek 6).
- Een Altera vernevelaar met een Altera aërosolproductie-eenheid die is aangesloten op een eFlow besturingseenheid van het type 178 (eFlow rapid) of het type 678 (eBase Controller).

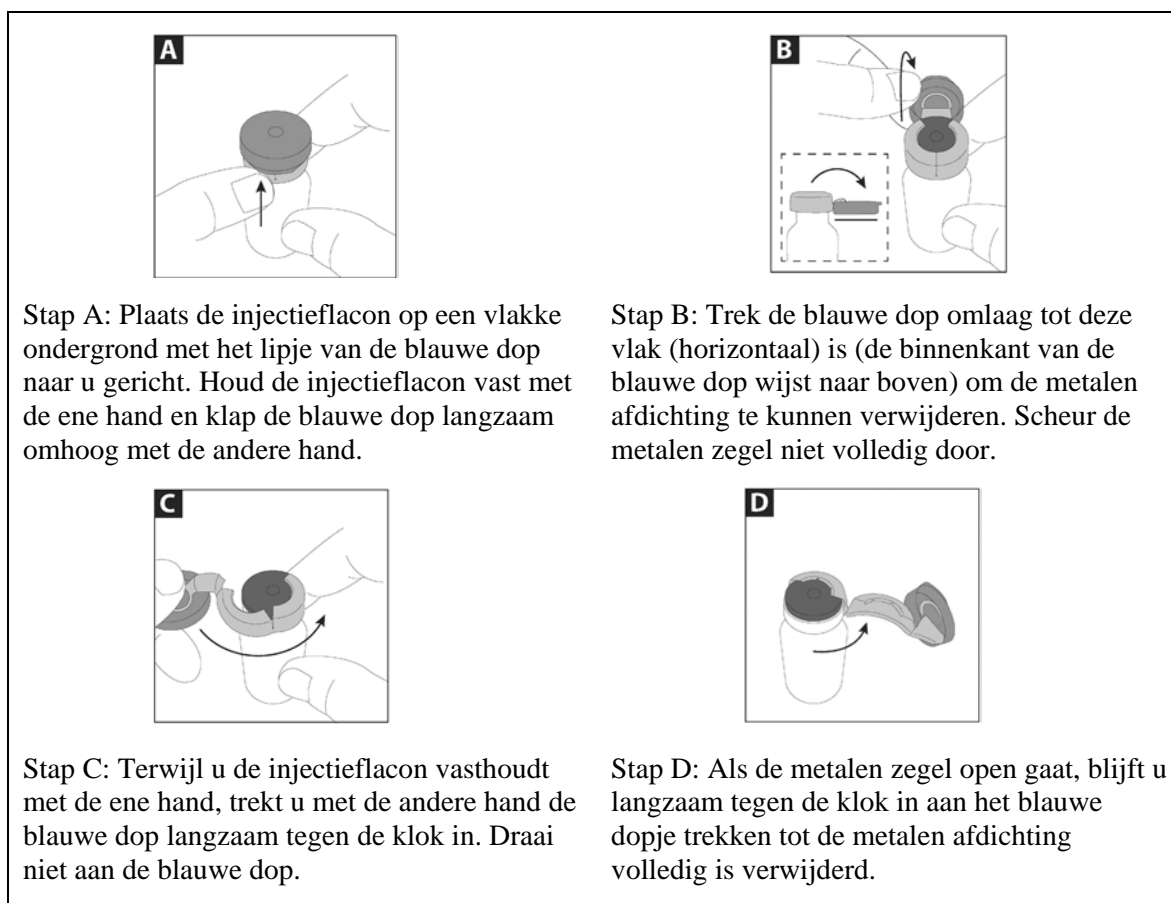
U moet de speciaal voor Cayston bedoelde Altera vernevelaar met een Altera aërosolproductie-eenheid gebruiken. Probeer niet om Cayston te gebruiken met een ander type vernevelaar (waaronder de eFlow rapid vernevelaar).

Controleer of uw vernevelaar goed werkt voordat u start met uw behandeling met Cayston. Lees de gebruiksaanwijzing van de fabrikant die bij uw Altera vernevelaarsysteem hoort zorgvuldig door.

Cayston klaarmaken voor inhalatie

- Maak Cayston pas klaar net voordat u een dosis wilt toedienen.
 - Gebruik Cayston niet als u merkt dat de verpakking is beschadigd.
 - Gebruik Cayston niet als het langer dan 28 dagen buiten de koelkast is bewaard.
 - Gebruik het oplosmiddel of het klaargemaakte Cayston niet als dit troebel is of als er deeltjes aanwezig zijn in de oplossing.
1. **Neem één amberkleurige injectieflacon met Cayston en één ampul met oplosmiddel** uit de doos. Ampullen met oplosmiddel moeten van elkaar worden gescheiden door ze voorzichtig los te trekken.
 2. **Tik voorzichtig tegen de injectieflacon met Cayston**, zodat het poeder op de bodem van de flacon komt te liggen. Dit helpt om ervoor te zorgen dat u de juiste dosis geneesmiddel krijgt.

3. **Volg stap A t/m D in afbeelding 1 hieronder om de amberkleurige injectieflacon te openen:**



Afbeelding 1

4. Gooi de metalen zegel op een veilige manier weg. Verwijder voorzichtig de rubber stop (maar gooi die nog niet weg).
5. **Open de ampul met oplosmiddel** door de punt eraf te draaien. Druk de hele inhoud van de ampul in de injectieflacon (Fig. 2). Zwenk de injectieflacon vervolgens voorzichtig rond, totdat het poeder volledig is opgelost en de vloeistof helder is.

Het is het beste om Cayston onmiddellijk te gebruiken nadat u de oplossing heeft klaargemaakt. Maar als u de klaargemaakte dosis niet meteen kunt gebruiken, moet u de injectieflacon weer afsluiten met de stop en deze in de koelkast bewaren. U moet de klaargemaakte oplossing binnen 8 uur gebruiken.



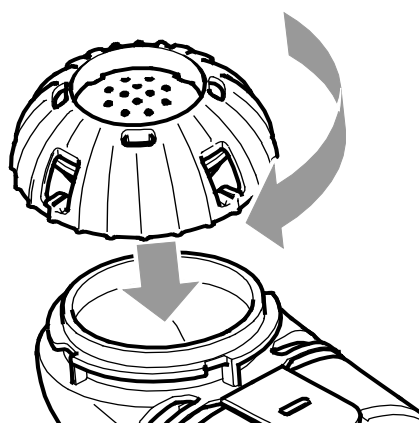
Afbeelding 2

De Altera vernevelaar klaarmaken om Cayston te inhaleren

1. **Zorg ervoor dat de Altera** vernevelaar op een vlak, stabiel oppervlak staat.
2. **Verwijder het deksel van het geneesmiddelreservoir** door het tegen de klok in te draaien.
3. **Giet al het klaargemaakte Cayston uit de injectieflacon** in het geneesmiddelreservoir van de Altera vernevelaar (Fig. 3a). Vergewis u ervan dat de injectieflacon helemaal wordt geleegd. Tik, indien nodig, voorzichtig met de injectieflacon tegen de zijkant van het geneesmiddelreservoir.
4. **Sluit het geneesmiddelreservoir** door het deksel met de lipjes in de daarvoor bestemde sleuven van het reservoir te plaatsen. Duw het deksel omlaag en draai het met de klok mee totdat het niet verder gaat (Fig. 3b).



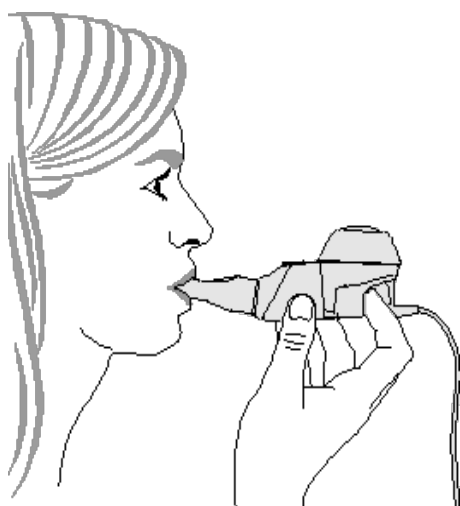
Figuur 3a



Figuur 3b

De Altera vernevelaar gebruiken om Cayston te inhaleren

1. **Begin met de behandeling.** Zorg dat u ontspannen en rechtop zit. Houd de vernevelaar horizontaal, neem het mondstuk in uw mond en sluit uw lippen eromheen (Fig. 4).



Figuur 4

Houd de vernevelaar horizontaal.

2. **Druk op de On/Off-toets** op de besturingseenheid. U hoort een signaal (1 pieptoon).
 3. **Na een paar seconden** begint er een aerosolnevel in de vernevelkamer van de Altera vernevelaar te stromen. Als er geen aerosolnevel begint te stromen, raadpleeg dan de handleiding van de Altera voor meer informatie.
 4. **Adem normaal** (in en uit) door het mondstuk. Adem niet door uw neus. Ga rustig door met in- en uitademen totdat de behandeling voltooid is.
 5. **Wanneer al het geneesmiddel is toegediend**, hoort u een signaal dat “behandeling voltooid” betekent (2 pieptonen).
 6. **Wanneer de behandeling is voltooid**, opent u het deksel van het geneesmiddelreservoir om te controleren of al het geneesmiddel verneveld is. Er kunnen aan het eind van de behandeling enkele druppels geneesmiddel achterblijven in het reservoir. Als er meer dan een paar druppels vloeistof zijn achtergebleven, plaatst u het deksel van het geneesmiddelreservoir terug en start u de behandeling weer.
 7. **Als de behandeling voltooid is**, koppelt u de besturingseenheid los en neemt u de Altera vernevelaar uit elkaar om hem te reinigen en te desinfecteren. Raadpleeg voor volledige gegevens over het reinigen en desinfecteren de gebruiksaanwijzing van de fabrikant die bij uw Altera vernevelaar hoort.
- Wat u moet doen als u de behandeling moet stoppen voordat u hem heeft voltooid**
8. Als u om een of andere reden met de behandeling moet stoppen voordat u hem heeft voltooid, drukt u de On/Off-toets in en houdt u hem een volle seconde ingedrukt. Om weer met de behandeling te beginnen, drukt u de On/Off-toets in en houdt u hem een volle seconde ingedrukt, waarna u de behandeling weer start.

De Altera vernevelaar vervangen

Raadpleeg de gebruiksaanwijzing van de Altera vernevelaar voor informatie over het tijdstip waarop de vernevelaar vervangen moet worden. Als u vóór die tijd merkt dat de werking is veranderd (bijvoorbeeld als het langer duurt voordat er een nevel wordt geproduceerd, meer dan 5 minuten), raadpleeg dan de gebruiksaanwijzing van de Altera vernevelaar

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u meer van Cayston heeft gebruikt dan u zou mogen, neem dan onmiddellijk contact op met een arts of apotheker.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een dosis mist, kunt u nog steeds alle drie dagelijkse doses gebruiken, zolang er ten minste 4 uur tussen twee doses zit. Als u geen tussenpoos van 4 uur kunt nemen, sla de gemiste dosis dan gewoon over.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van Cayston zonder dit eerst met uw arts te bespreken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als u huiduitslag krijgt, licht dan onmiddellijk uw arts in, omdat dit kan betekenen dat u een allergische reactie op Cayston heeft.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Hoesten
- Verstopte neus
- Piepend ademhalen
- Zere keel
- Kortademigheid
- Koorts. Bij kinderen kan dit vaker voorkomen dan bij volwassenen.

Vaak voorkomende bijwerkingen (komt voor bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers)

- Ademhalingsproblemen
- Klachten op de borst
- Loopneus
- Bloed ophoesten
- Huiduitslag
- Gewrichtspijn
- Lagere longfunctietestwaarden

Soms voorkomende bijwerkingen (komt voor bij 1 tot 10 op de 1.000 gebruikers)

- Gezwollen gewrichten

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen na gebruik van aztreonam voor injectie, maar niet na inname van Cayston: opgezwollen gezicht, lippen, tong en/of keel met slik- of ademhalingsproblemen, zweten, geïrriteerde en afschilferende huid, jeukende uitslag, blozen, kleine rode vlekjes en zeer zelden blaarvorming van de huid. Deze kunnen allemaal tekenen van een allergische reactie zijn.

Licht uw arts in als u een van deze bijwerkingen krijgt.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de injectieflacon, de ampul met oplosmiddel en de doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Injectieflacon met poeder en ampul met oplosmiddel:

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Ongeopende injectieflacons mogen maximaal 28 dagen ook buiten de koelkast bewaard worden, mits beneden 25°C.

Gebruik dit geneesmiddel onmiddellijk nadat u het heeft klaargemaakt. Wanneer de klaargemaakte oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, moet deze worden bewaard bij 2°C-8°C en binnen 8 uur worden gebruikt. Maak niet meer dan één dosis per keer klaar.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verpakking is beschadigd.

Gebruik dit geneesmiddel niet als het langer dan 28 dagen buiten de koelkast is bewaard.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel en het oplosmiddel?

- De injectieflacon met poeder bevat 75 mg aztreonam (als lysine).
- De ampul met oplosmiddel bevat water voor injectie en natriumchloride. De ampul is alleen in het Engels bedrukt. De informatie op de ampul wordt hieronder weergegeven:

Oplosmiddel voor Cayston
Natriumchloride 0,17%
Uitsluitend voor inhalatie
1 ml
GILEAD SCIENCES

Hoe ziet Cayston eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Cayston is een wit tot gebroken wit poeder en oplosmiddel voor verneveloplossing.

Cayston bevindt zich in een injectieflacon van 2 ml van amberkleurig glas, met een grijze rubber stop en een aluminium aftrekbaar kapje met blauwe dop.

Het oplosmiddel (1 ml) bevindt zich in een plastic ampul.

Elke verpakking Cayston voor 28 dagen bevat 84 injectieflacons met gelyofiliseerd Cayston en 88 ampullen met oplosmiddel. De vier extra ampullen met oplosmiddel dienen als reserve in geval van morsen.

De volgende verpakkingen zijn verkrijgbaar:

- verpakking Cayston voor 28 dagen
- verpakking die één verpakking Cayston voor 28 dagen plus één Altera vernevelaar bevat

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

Fabrikant:

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.