

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cayston 75 mg jauhe ja liuotin sumutinliuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää atstreonaamilysiinia, joka vastaa 75 mg atstreonaamia. Käyttövalmiiksi saatettu sumutinliuos sisältää 75 mg atstreonaamia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe ja liuotin sumutinliuosta varten.

Valkoinen tai melkein valkoinen jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Cayston on tarkoitettu *Pseudomonas aeruginosan* aiheuttamien kroonisten keuhkoinfektioiden suppressiiviseen hoitoon kystistä fibroosia (KF) sairastavilla 6-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla.

Virallisia ohjeistuksia koskien bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä tulee harkita.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Potilaiden tulee käyttää bronkodilataattoria ennen jokaista Cayston-annosta. Lyhytvaikutteisia bronkodilataattoreita voidaan käyttää 15 minuutin ja 4 tunnin välillä ja pitkävaikutteisia bronkodilataattoreita 30 minuutin ja 12 tunnin välillä ennen jokaista Cayston-annosta.

Potilaille, jotka käyttävät useita inhaloitavia hoitoja, suositeltava antojärjestys on seuraava:

1. bronkodilataattori
2. mukolyytit
3. ja lopuksi Cayston.

Aikuiset ja vähintään 6-vuotiaat lapset

Suosittelun annos aikuisilla on 75 mg kolme kertaa 24 tunnissa 28 päivän ajan.

Annokset tulee ottaa vähintään 4 tunnin välein.

Cayston-valmistetta voidaan ottaa toistuvissa 28 päivän hoitajaksoissa, joita seuraa 28 päivän Cayston-hoitotauko.

Annostus vähintään 6-vuotiaille lapsille on sama kuin aikuisille.

Iäkkäät

Cayston-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa ei ollut riittävästi Cayston-valmisteella hoidettuja 65-vuotiaita tai sitä vanhempia potilaita, jotta tiedettäisiin, vastaavatko he hoitoon nuoremmista potilaista poikkeavalla tavalla. Jos Cayston-valmistetta on määrättävä iäkkäille potilaille, annostus on sama kuin aikuisilla.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Atstreonaamin tiedetään erittyvän munuaisten kautta, minkä vuoksi Cayston-valmistetta tulee antaa harkiten potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (seerumin kreatiniini > 2 kertaa normaalin ylärajan). Annoksen säätäminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, sillä atstreonaamin systeeminen pitoisuus Cayston-valmisteen inhalaation jälkeen on hyvin pieni (noin 1 % pitoisuudesta, joka saadaan injektiona annetun atstreonaami 500 mg annoksen jälkeen).

Heikentynyt maksan toiminta

Cayston-valmisteen käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa (ALAT tai ASAT on yli 5 kertaa normaalin ylärajan) sairastavilla potilailla ei ole tietoa. Annoksen säätäminen ei ole tarpeen potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt.

Pediatriset potilaat

Cayston-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 6 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Inhalaatioon.

Cayston-valmistetta tulee käyttää ainoastaan Altera-sumutinlaitteen ja Altera-aerosoligeneraattorin kanssa, jotka on kiinnitetty eBase Controller- tai eFlow rapid-ohjausyksikköön. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Allergiset reaktiot

Jos potilaalla esiintyy allerginen reaktio atstreonaamille, lopeta lääkevalmisteen antaminen ja aloita asianmukainen hoito. Ihottuman esiintyminen saattaa viitata allergiseen reaktioon atstreonaamille.

Ristireaktiivisuutta saattaa esiintyä potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt allergiaa beetalaktaamiantibiooteille, kuten penisilliineille, kefalosporiineille ja/tai karbapeneemeille. Eläimillä ja ihmisillä saadut tiedot osoittavat, että atstreonaamin ja beetalaktaamiantibioottien välillä on vähäinen ristireaktiivisuuden riski. Atstreonaami, joka on monobaktaami, on vain heikosti immunogeeninen. Cayston-valmistetta tulee antaa harkiten potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt allergiaa beetalaktaameille.

Seuraavia harvinaisia ja vakavia haittavaikutuksia on raportoitu muiden atstreonaamia sisältävien lääkevalmisteiden parenteraalisen käytön jälkeen: toksinen epidermaalinen nekrolyysi, anafylaksia, purppura, erythema multiforme, hilseilevä dermatiitti, urtikaria, petekiat, kutina, diaforeesi.

Bronkospasmi

Bronkospasmi (FEV₁:n laskeminen akuutisti ≥ 15 %:lla) on aerosolihoitoihin liittyvä komplikaatio. Bronkospasmi on raportoitu Cayston-valmisteen antamisen jälkeen (ks. kohta 4.8). Potilaiden tulee käyttää bronkodilataattoria ennen jokaista Cayston-annosta. Jos bronkospasmin epäillään olevan osa allergista reaktiota, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin (ks. kappale "Allergiset reaktiot" yllä).

Veriyskä

Sumutinliuosten inhalointi voi saada aikaan yskärefleksin. Cayston-valmisteen käyttöön pediatriksille KF-potilaille on liittynyt veriyskää hoitajaksojen aikana ja se on voinut pahentaa perussairauksia. Cayston-valmistetta saa antaa aktiivista veriyskää sairastaville KF-potilaille vain, jos hoidon hyötyjen katsotaan olevan suuremmat kuin riskin, että lääke aiheuttaisi lisäverenvuotoja.

Muut varotoimet

Tehoa ei ole varmistettu potilailla, joiden FEV₁:n ennustettiin olevan > 75 %. Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joiden ysköksestä oli eristetty *Burkholderia cepacia* edellisten 2 vuoden aikana.

Injektioon tarkoitettua atstreonaamia ei saa käyttää Altera-sumuttimessa tai muissa sumuttimissa. Injektioon tarkoitettua atstreonaamin koostumus ei sovi inhalaatioon, ja se sisältää arginiinia, jonka tiedetään olevan keuhkotulehdusta aiheuttava aine.

Resistenssi atstreonaamille, muille antibiooteille ja hoidon aikana ilmaantuneille mikrobeille

Antibioottihoitoon liittyviä mahdollisia riskejä ovat antibiooteille resistentin *P. aeruginosa* kehittyminen ja superinfektio muiden patogeenein kanssa. Resistenssin kehittyminen atstreonaamin inhalaatiohoidon aikana saattaa rajoittaa hoitovaihtoehtoja akuuttien pahenemisvaiheiden aikana. Cayston-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittiin lasku *P. aeruginosa* herkkyudessa atstreonaamille ja muille beetalaktaamiantibiooteille. 24 viikkoa kestäneessä Cayston-valmisteella tehdyssä aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa havaittiin kohonneita MIC₉₀-arvoja kaikille *P. aeruginosa* -isolaateille, samoin kuin niiden potilaiden osuudessa, joilla oli atstreonaamille resistentti *P. aeruginosa* (MIC parenteraalisen raja-arvon yläpuolella), vähintään yhdelle beetalaktaamiantibiootille ja kaikille kuudelle testatulle beetalaktaamiantibiootille resistentti *P. aeruginosa* (ks. kohta 5.1). Alentunut herkkyys ei kuitenkaan ennustanut Cayston-valmisteen kliinistä tehoa tutkimuksen aikana. Cayston-hoidon jälkeen hengitystiesairauksien oireiden ja keuhkojen toiminnan todettiin parantuneen potilailla, joilla oli monilääkeresistentti *P. aeruginosa*. Jos potilaalle ilmaantuu parenteraalisen *P. aeruginosa* resistenssi atstreonaamille tai muille beetalaktaamiantibiooteille, sillä saattaa olla mahdollisia seurauksia hoidettaessa akuuttia keuhko-oireiden pahenemista systeemisillä antibiooteilla.

Metisilliinille resistentin *Staphylococcus aureus* (MRSA) -lajin, metisilliinille herkän *S. aureus* (MSSA) -lajin, *Aspergillus*- ja *Candida*-lajien esiintyvyyden todettiin lisääntyneen ajan myötä useilla Cayston-hoitokausilla hoidetuilla potilailla. Kirjallisuudessa on raportoitu yhteys pitkään jatkuneen MRSA:n eristämisen ja heikomman kliinisen tuloksen välillä. Cayston-valmisteen kliinisten tutkimusten aikana MRSA:n eristäminen ei johtanut keuhkojen toiminnan huononemiseen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Mitään näyttöä lääkkeiden yhteisvaikutuksista atstreonaamin kanssa ei kuitenkaan todettu kliinisissä tutkimuksissa, joissa Cayston-valmistetta käytettiin samanaikaisesti bronkodilataattoreiden, dornaasialfan, haimaentsyymien, atsitromysiinin, tobramysiinin, suun kautta otettavien steroidien (alle 10 mg vuorokaudessa/20 mg joka toinen päivä) ja inhaloitujen steroidien kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja atstreonaamin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Atstreonaamin systeeminen pitoisuus Cayston-valmisteen inhalaation jälkeen on pieni verrattuna injektiona annetun atstreonaamin vakioannokseen (noin 1 % pitoisuudesta, joka saadaan injektiona annetun atstreonaami 500 mg annoksen jälkeen).

Cayston-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa atstreonaamilla.

Imetys

Injektiona annettu atstreonaami erittyy ihmisen rintamaitoon hyvin pieninä pitoisuuksina. Atstreonaamin systeeminen pitoisuus Cayston-valmisteen inhalaation jälkeen on noin 1 % pitoisuudesta, joka saadaan injektiona annetun atstreonaamin vakioannoksen jälkeen. Sen vuoksi ja vähäisen oraalisen imeytymisen vuoksi imetettyjen lasten altistuminen atstreonaamille Cayston-valmistetta saavien äitien kautta on todennäköisesti erittäin vähäistä.

Cayston-valmistetta voidaan käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevien prekliinisten tietojen perusteella ei ole saatu tietoa injektiona annetun atstreonaamin haittavaikutuksista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Cayston-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Haittavaikutusten arviointi perustuu kokemukseen, jota on saatu neljästä faasin 3 kliinisestä tutkimuksesta, joissa oli mukana kroonista *P. aeruginosa* -infektiota sairastavia KF-potilaita, sekä markkinoille tulon jälkeisiin spontaaneihin raportteihin.

Kahdessa faasin 3 lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa potilaat saivat Cayston-valmistetta 28 päivän ajan, yleisimmin esiintyneet haittavaikutukset Cayston-valmistetta käytettäessä olivat yskä (58 %), nenän tukkoisuus (18 %), hengityksen vinkuminen (15 %), nielun ja kurkunpään kipu (13,0 %), kuume (12 %) ja dyspnea (10 %).

FEV₁:n väheneminen akuutisti $\geq 15\%$ on aerosolihoitoihin, mukaan lukien Cayston-hoitoon, liittyvä komplikaatio (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset, joiden kliinisten tutkimusten ja markkinoille tulon jälkeen saadun kokemuksen perusteella arvellaan ainakin mahdollisesti liittyvän hoitoon, on luetteloitu seuraavassa elinjärjestelmien ja esiintyvyyden mukaan.

Esiintyvyydet määritetään seuraavalla tavalla: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:</i>	
Hyvin yleinen:	yskä, nenän tukkoisuus, hengityksen vinkuminen, nielun ja kurkunpään kipu, dyspnea
Yleinen:	bronkospasmi ¹ , epämiellyttävä tunne rinnassa, nenän valuminen, veriyskä ¹
<i>Iho ja ihonalainen kudokset:</i>	
Yleinen:	ihottuma ¹
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	
Yleinen:	nivelsärky
Melko harvinainen:	nivelturvotus
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>	
Hyvin yleinen:	kuume
<i>Tutkimukset:</i>	
Yleinen:	keuhkojen toimintaa mittaavien kokeiden tulosten heikentyminen ¹

¹ Ks. kohta Valikoitujen hättavaikutusten kuvaus

Valikoitujen hättavaikutusten kuvaus

Bronkospasmi

Aerosolihoitoihin, mukaan lukien Cayston-hoitoon, saattaa liittyä bronkospasmi (FEV₁:n väheneminen akuutisti $\geq 15\%$). Ks. kohta 4.4.

Veriyskä

Sumutinliuosten inhalointi voi saada aikaan yskäreleksin, mikä voi pahentaa perussairauksia (ks. kohta 4.4).

Allergiset reaktiot

Cayston-valmisteen käytön yhteydessä on raportoitu ihottumaa. Se saattaa viitata allergiseen reaktioon atstreonaamille (ks. kohta 4.4).

Keuhkojen toimintaa mittaavien kokeiden tulosten heikentyminen

Keuhkojen toimintaa mittaavien kokeiden tulosten heikentymistä on raportoitu Cayston-valmisteen käytön yhteydessä, mutta sitä ei ole liitetty FEV₁:n pitkäaikaiseen laskuun (ks. kohta 5.1).

Seuraavia harvinaisia ja vakavia hättavaikutuksia on raportoitu muiden atstreonaamia sisältävien lääkevalmisteiden parenteraalisen käytön jälkeen: toksinen epidermaalinen nekrolyysi, anafylaksia, purppura, erythema multiforme, hilseilevä dermatiitti, urtikaria, petekiat, diaforeesi.

Pediatriiset potilaat

Yhteensä 137 pediatria potilasta, joiden ikä oli 6–17 vuotta, joilla oli krooninen *P. aeruginosa* -infektio ja joiden FEV₁:n ennustettiin olevan $\leq 75\%$, sai Cayston-valmistetta faasin 2 ja faasin 3 kliinisissä tutkimuksissa (6-12-vuotiaat, n = 35; 13-17-vuotiaat, n = 102).

Kuumetta havaittiin esiintyvän enemmän 6-17 vuotiailla pediatriisilla potilailla verrattuna aikuisiin.

Epäillyistä hättavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä hättavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuhoon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Erityisiä Cayston-valmisteen yliannostukseen liittyviä haittavaikutuksia ei ole todettu. Koska atstreonaamin pitoisuus plasmassa on Cayston-valmisteen (75 mg) annon jälkeen noin 0,6 µg/ml verrattuna 54 µg/ml:n tasoon seerumissa injektiona annetun atstreonaamin (500 mg) jälkeen, atstreonaamin yliannostukseen ei odoteta liittyvän turvallisuuteen vaikuttavia seikkoja.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet, muut beetalaktaamirakenteiset bakteerilääkkeet, ATC-koodi: J01DF01

Vaikutusmekanismi

Atstreonaami vaikuttaa *in vitro* gramnegatiivisiin aerobisiin patogeeneihin, mukaan lukien *P. aeruginosa*. Atstreonaami sitoutuu herkkien bakteerien penisilliiniä sitoviin proteiineihin, mikä johtaa bakteerin soluseinämän synteessin estymiseen sekä sen jälkeen filamentaatioon ja solujen hajoamiseen.

Resistenssimekanismit

KF-potilailla, joilla on *P. aeruginosa*, herkkyuden menetys atstreonaamille tapahtuu joko kromosomissa sijaitsevien mutaatioita sisältävien kantojen valikoitumisella tai harvinaisissa tapauksissa plasmidin/integriinin välittämien geenien hankinnalla.

Kromosomaalisten geenien mutaation välittämiin tunnettuihin resistenssimekanismeihin atstreonaamille kuuluvat: luokan C beetalaktamaasin AmpC yli-ilmentyminen ja efflux-pumpun MexAB-OprM lisääntyminen. Tunnettuun geenien hankinnan välittämään resistenssimekanismiin atstreonaamille kuuluu laajempikirjoisten beetalaktaamientsyymien (*extended spectrum beta-lactam enzymes*, ESBLs) hankinta, jotka hydrolysoivat neliosaisen, nitrogeeniä sisältävän atstreonaamirenkaan.

Luokkien A, B ja D beetalaktamaasien ESBL:t saattavat vaikuttaa atstreonaamiin. Luokan A beetalaktamaaseihin, joiden on raportoitu hydrolysoivan atstreonaamia, kuuluvat VEB-tyyppi (ensisijassa Kaakkois-Aasia), PER-tyyppi (Turkki) sekä GES- ja IBC-tyypit (Ranska, Kreikka ja Etelä-Afrikka). Atstreonaamille resistenteistä luokan B metallobeetalaktamaaseja (MBL) sisältävistä organismeista VIM-5 (*K. pneumoniae* ja *P. aeruginosa*-Turkki), VIM-6 (*P. putida*-Singapore) ja VIM-7 (*P. aeruginosa*-Yhdysvallat) on vähän raportteja. On kuitenkin mahdollista, että nämä organismit ilmensivät useita resistenssimekanismeja, minkä vuoksi havaittu resistenssi atstreonaamille ei johtunut MBL:stä. Atstreonaamia hydrolysoivien *P. aeruginosan* kliinisten isolaattien OXA-11 (Turkki) ja OXA-45 (Yhdysvallat) luokan D beetalaktamaaseista on vähän raportteja.

Mikrobiologia

KF-potilaan yhdessä yskösnäytteessä saattaa olla useita *P. aeruginosan* isolaatteja, ja jokaisen isolaatin *in vitro* -herkkyystaso atstreonaamille saattaa olla erilainen. Parenteraalisessa atstreonaamihoidossa käytettyjä *in vitro* antimikrobisen herkkyuden testimenetelmiä voidaan käyttää KF-potilaista eristetyn *P. aeruginosan* herkkyuden arvioimiseen.

Cayston-valmisteella tehdyissä faasin 3 lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa paikalliset atstreonaamin pitoisuudet ylittivät yleisesti atstreonaamin MIC-arvot *P. aeruginosalle* riippumatta *P. aeruginosan* herkkyuden tasosta.

Annettaessa enintään yhdeksässä 28 päivän jaksossa 75 mg 3 kertaa vuorokaudessa Cayston-hoito paransi kliinisesti merkittäväällä tavalla hengitystiesairauksien oireita, keuhkojen toimintaa ja ysköksen *P. aeruginosa* CFU-tiheyttä (*colony forming units*, pesäkkeen muodostavat yksiköt); *P. aeruginosa* MIC₅₀-arvojen suurenemista (± 2 laimennusastetta) ei havaittu, kun taas MIC₉₀ kohosi ajoittain 4 kertaa alkuperäisen MIC-arvon suuruiseksi. 24 viikkoa kestäneessä Cayston-valmisteella tehdyssä aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa tutkimuksessa ei havaittu *P. aeruginosa* MIC₅₀-arvojen suurenemista (± 2 laimennusastetta), kun taas MIC₉₀ suureni jopa 4-kertaiseksi verrattuna alkuperäiseen MIC-arvoon. Tutkimuksen lopussa niiden potilaiden osuus, joilla atstreonaamin MIC-arvo *P. aeruginosalle* oli parenteraalisen raja-arvon yläpuolella ($> 8 \mu\text{g/ml}$), nousi lähtötason 34 %:sta 49 %:iin. Niiden potilaiden lukumäärä, joilla *P. aeruginosa* oli resistentti ainakin yhdelle beetalaktaamiantibiootille, nousi lähtötason 56 %:sta 67 %:iin, ja niiden potilaiden lukumäärä, joilla *P. aeruginosa* oli resistentti kaikille kuudelle testatulle beetalaktaamiantibiootille, nousi lähtötason 13 %:sta 18 %:iin. On olemassa riski siitä, että *P. aeruginosa* -isolaatit saattavat kehittää resistenssiä atstreonaamille tai muille beetalaktaamiantibioteille Cayston-valmisteella hoidetuissa potilaissa. Sillä, että ilmaantuu parenteraalisen *P. aeruginosa* resistenssi atstreonaamille ja muille beetalaktaamiantibioteille, saattaa olla mahdollisia seurauksia hoidettaessa akuuttien keuhko-oireiden pahenemista systeemisillä antibiooteilla. Samanlaista keuhkojen toiminnan paranemista on kuitenkin havaittu Cayston-hoidon jälkeen potilailla, joilla on atstreonaamille herkkiä tai resistenttejä *P. aeruginosa* -isolaatteja.

Enintään yhdeksän 28 päivän Cayston-hoitojaksoista tehdyissä tutkimuksissa muiden gram-negatiivisten bakteeriperäisten hengityselinten patogeenien (*Burkholderia*-laji, *Stenotrophomonas maltophilia* ja *Alcaligenes*-laji) eristämistä ei havaittu kliinisesti merkittävää hoidon aikana ilmaantunutta lisääntymistä. GS-US-205-0110-tutkimuksen 6 kuukauden satunnaistetun vaiheen aikana MSSA:n ja MRSA:n hoidon aikana ilmaantunut eristäminen havaittiin yleisemmin atstreonaamilla hoidetuilla potilailla kuin tobramysiinisumutulinuoksella (TNS, *Tobramycin Nebuliser Solution*) hoidetuilla potilailla. Suurin osa hoidon aikana ilmaantuneista eristämistä oli ajoittaisia. Hoidon aikana ilmaantuneita pitkään jatkuneita MSSA:n eristämisiä (joka määriteltiin puuttuvaksi seulonnassa/lähtötasossa, sitten esiintyvänä kolmella tai useammalla peräkkäisellä käynnillä) esiintyi 6 %:lla atstreonaamilla hoidetuista potilaista, kun vastaava luku TNS:llä hoidetuilla potilailla oli 3 %. Hoidon aikana ilmaantunut ajoittainen MRSA:n eristäminen esiintyi 7 %:lla atstreonaamilla hoidetuista potilaista, kun vastaava luku TNS:lla hoidetuilla potilailla oli 1 %, ja hoidon aikana pitkään jatkuva MRSA:n eristäminen esiintyi 3 %:lla atstreonaamilla hoidetuista potilaista, kun taas TNS:lla hoidetuilla potilailla sitä ei esiintynyt. MRSA:n pitkään jatkuneen eristämisen ja vakavamman sairauden ja lisääntyneen kuolleisuuden välinen yhteys on raportoitu kirjallisuudessa. Cayston-valmisteen kliinisten tutkimusten aikana MRSA:n eristäminen ei johtanut keuhkojen toiminnan huononemiseen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Cayston-valmistetta verrattiin TNS:ään kolmen 28 päivän hoitjakson aikana satunnaistetussa, aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (GS-US-205-0110). Tähän tutkimukseen Euroopassa osallistuvilla potilailla, jotka olivat mukana loppuun asti vähintään yhden Cayston- tai TNS-jakson satunnaistetun vaiheen aikana, oli mahdollisuus sen jälkeen saada enintään kolme 28 päivän jaksoa Cayston-valmistetta avoimessa jatkotutkimusvaiheessa. Sisäänottokriteereitä olivat KF-sairaus, ennustettu FEV₁ ≤ 75 %, vakaa keuhkosairaus, *P. aeruginosa* positiivisuus hiljattain suoritettussa yskösviljelyssä sekä sellainen aikaisempi hoito inhaloitavilla antibiooteilla, jossa ei ilmennyt lääkeintoleranssia.

Cayston-valmistetta arvioitiin 28 hoitovuorokauden aikana (yksi jakso) kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (CP-AI-005 ja CP-AI-007). Näihin tutkimuksiin osallistuvilla potilailla oli mahdollisuus saada sen jälkeen Cayston-valmistetta monijaksoisesti avoimessa jatkotutkimuksessa (CP-AI-006). Tutkimuksen sisäänottokriteerinä oli muun muassa KF-sairauden lähtötason FEV₁ %:n ennuste alueella 25 % - 75 % ja krooninen *P. aeruginosa* aiheuttama keuhkoinfektio.

Näissä tutkimuksissa hoidettiin yhteensä 539 potilasta (78 % aikuista). Tutkimuksissa käytettiin Altera-sumutinjärjestelmää Cayston-valmisteen antamiseen.

GS-US-205-0110

GS-US-205-0110-tutkimuksessa 268 potilasta, joilla oli KF ja krooninen *P. aeruginosa* -keuhkoinfektio, satunnaistettiin, ja he saivat Cayston-valmistetta (n = 136) tai TNS:ää (n = 132). Tutkimukseen otettiin mukaan 59 pediatrista potilasta, joiden ikä oli 6–17 vuotta. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko atstreonaamia (75 mg), joka annettiin inhalaationa 3 kertaa vuorokaudessa tai TNS:ää (300 mg), joka annettiin 2 kertaa vuorokaudessa. Lääkehoitoja annettiin kolmen 28 päivän jakson ajan, joita seurasi 28 päivän lääketauko. Ensisijaiset päätepisteet olivat Cayston-valmisteen yhdenvertaisuus TNS:n kanssa suhteellisessa muutoksessa lähtötasosta 28. päivään FEV₁ %:n ennusteessa ja Cayston-valmisteen paremmuus TNS:ään verrattuna todellisessa muutoksessa lähtötasosta FEV₁ %:n ennusteessa kaikissa 3 hoitajaksoissa (kunkin hoitajakson lopussa havaittu todellisen muutoksen keskiarvo FEV₁ %:n ennusteessa).

Korjattu keskimääräinen prosentuaalinen muutos lähtötasosta 28. päivään FEV₁ %:n ennusteessa oli 8,35 Cayston-ryhmässä ja 0,55 TNS-ryhmässä (hoitojen välinen ero: 7,80; p = 0,0001; 95 % CI: 3,86; 11,73). Korjattu keskimääräinen todellinen muutos lähtötasosta FEV₁ %:n ennusteessa kaikilla 3 hoitajaksoilla oli 2,05 Cayston-ryhmässä ja -0,66 TNS-ryhmässä (hoitojen välinen ero: 2,70; p = 0,0023; 95 % CI: 0,98; 4,43). Atstreonaamihoitoa saaneilla potilailla kului pitempi aika pseudomonas-i.v.-antibioottien tarpeeseen hengitystietapahtumiin liittyen verrattuna TNS:llä hoidettuihin potilaisiin (p = 0,0025). Kaplan-Meier-estimaatit tälle tapahtumaprozentille viikolla 24 olivat 36 % atstreonaamilla hoidetuilla potilailla ja 54 % TNS:lla hoidetuilla potilailla. Lisäksi atstreonaamilla hoidetuilla potilailla oli vähemmän hengitystietapahtumista johtuvia sairaalaan ottoja (40 *versus* 58, p = 0,044) ja vähemmän hengitystietapahtumia, joiden hoitoon tarvittiin i.v.- tai inhaloitavia pseudomonas-antibiootteja (84 *versus* 121, p = 0,004) kuin TNS-hoitoa saaneilla potilailla. Atstreonaamihoitoa saaneilla potilailla myös hengitystiesairauksien oireiden CFQ-R-arvot paranivat keskimääräisesti enemmän verrattuna TNS-hoitoa saaneisiin potilaisiin kaikissa 3 hoitajaksoissa (6,30 *versus* 2,17, p = 0,019).

Suppeassa alaryhmässä, jossa olleet potilaat saivat inhaloitavaa tobramysiiniä alle 84 päivän ajan edellisten 12 kuukauden aikana (n = 40), keuhkojen toiminnan paranemiset 28. päivänä ja kaikkien kolmen 28 päivän hoitajakson ajan olivat lukumääräisesti vähäisempiä atstreonaamihoitoa saaneiden potilaiden joukossa kuin TNS-hoitoa saaneilla potilailla.

CP-AI-007

CP-AI-007 -tutkimukseen otettiin 164 aikuista (pääosin) ja lapsipotilasta, jotka satunnaistettiin 1:1-suhteessa ryhmiin, joissa verrattiin Cayston-annosta 75 mg (80 potilasta) ja lumelääkettä (84 potilasta), joita annettiin 3 kertaa vuorokaudessa 28 päivän ajan (yksi jakso). Potilailta edellytettiin, että heillä oli ollut vähintään 28 päivän lääketauko pseudomonas-antibiooteista ennen tutkimuslääkehoitoa.

Keuhkojen toiminta ja hengitystiesairauksien oireet paranivat merkittävästi lähtötason ja päivän 28 välisenä aikana yhdellä Cayston-jaksolla hoidetuilla potilailla.

CP-AI-005

CP-AI-005 -tutkimukseen otettiin 246 aikuista (pääosin) ja lapsipotilasta. Kaikkia potilaita hoidettiin tobramysiinisumutiniinliuoksella 300 mg 2 kertaa vuorokaudessa neljän viikon ajan välittömästi ennen Cayston-valmisteen tai lumelääkkeen antamista joko 2 tai 3 kertaa vuorokaudessa 28 päivän ajan. Potilaat jatkoivat lähtötilan lääkeyksityksen ottamista, mukaan lukien makrolidiantibiootteja. Potilaat satunnaistettiin 2:2:1:1-suhteessa saamaan hoitoa atstreonaamiannoksella 75 mg 2 tai 3 kertaa vuorokaudessa tai saman verran lumelääkettä 2 tai 3 kertaa vuorokaudessa 28 päivän ajan välittömästi sitä ennen annetun avoimen tobramysiinisumutiniinliuosjakson jälkeen.

Atstreonaamihoito johti merkittävään keuhkojen toiminnan ja hengitystiesairauksien oireiden paranemiseen päivänä 28 niillä 66 potilaalla, joiden hoitajakso sisälsi Cayston-annoksen 75 mg 3 kertaa vuorokaudessa.

CP-AI-006

CP-AI-006 oli tutkimusten CP-AI-005 ja CP-AI-007 avoin jatkotutkimus, jossa arvioitiin toistuvan atstreonaamille altistumisen turvallisuutta ja vaikutusta sairauteen liittyviin päätepisteisiin monien 28 päivän jaksojen aikana. Potilaat saivat Cayston-valmistetta samalla antotiheydellä (2 tai 3 kertaa vuorokaudessa) kuin he ottivat Cayston-valmistetta tai lumelääkettä satunnaistetuissa tutkimuksissa. Potilaat jatkoivat lähtötilan lääkeyksityksen ottamista, ja tarvittaessa lisäantibiootteja käytettiin suurimmalla osalla potilaista pahenemisvaiheiden hoitamiseksi. Jokaista 28 päivän Cayston-jaksoa seurasi 28 päivän lääketauko. Yhdeksän 28 päivän hoitajakson aikana keuhkojen toiminnan (FEV₁) arvoista, hengitystiesairauksien oireiden CFQ-R-arvoista ja *P. aeruginosa* ysköstiheyksissä todettiin suuntaus parantumiseen potilaiden saadessa hoitoa verrattuna hoitotaukoon. Tutkimuksen kontrolloimattoman luonteen ja samanaikaisten lääkitysten vuoksi havaitun lyhytaikaisen hyödyn pysyvyydestä myöhempien hoitajaksojen aikana ei kuitenkaan voida tehdä johtopäätöksiä.

Pediatriset potilaat

Yhteensä 137 pediatria potilasta, jotka olivat iältään 6-17 vuotiaita, joilla oli krooninen *P. aeruginosa* -infektio ja joiden FEV₁:n ennustettiin olevan $\leq 75\%$, sai Cayston-valmistetta faasin 2 ja faasin 3 kliinisissä tutkimuksissa. Pediatrisilla potilailla atstreonaamin käyttö sai aikaan klinisiä parannuksia, kun sitä mitattiin FEV₁:n suurenemisella, hengitystiesairauksien CFQ-R-arvojen parannamisella sekä *P. aeruginosa* ysköstiheyden vähenemisellä. Cayston on tarkoitettu käytettäväksi 6-vuotiaille ja sitä vanhemmille pediatrisille potilaille toistuvissa 28 päivän hoitajaksoissa, joita seuraa 28 päivän Cayston-hoitotauko yllä selostettuun kliiniseen kokemukseen perustuen.

Faasin 2 avoimessa tutkimuksessa (GS-US-205-0162) 105 pediatria potilasta, iältään 3 kuukautta - < 18 vuotta (3-kuukautisia-< 2-vuotiaita potilaita oli 24, 2-< 6-vuotiaita potilaita oli 25, 6-< 18-vuotiaita potilaita oli 56), joilla oli KF sekä dokumentoitu ensi kertaa todettu / uudelleen ilmenevä *P. aeruginosa* -infektio/kolonisaatio, sai Cayston-valmistetta 3 kertaa vuorokaudessa yhden 28 päivän hoitajakson ajan.

Niistä 101 potilaasta, joilla kaikilla *P. aeruginosa* -viljelytulos oli positiivinen tutkimukseen ottamista edeltäneen 30 päivän aikana, joista 56:lla (55,4 %) ei ollut *P. aeruginosaa* lähtötasossa, jotka saivat 28 päivän hoitajakson päätökseen, 89,1 %:lla (n = 90) ei ollut *P. aeruginosaa* hoidon päätyttyä (päivä 28) ja 75,2 %:lla (n = 76) ei ollut *P. aeruginosaa* 1 kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä (päivä 56). Yhteensä 79:ää potilasta, jotka saivat 28 päivän hoitajakson päätökseen ja jotka eivät saaneet hoitajakson aikana lisäksi pseudomonas-antibioottia, seurattiin 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen; näistä 58,2 %:lla (n = 46) ei ollut *P. aeruginosaa* koko tämän jakson aikana.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Cayston-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, joilla on *Pseudomonas aeruginosa* -keuhkoinfektio/kolonisaatio (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ysköspitoisuudet

Yksittäisten potilaiden atstreonaamin ysköspitoisuuksissa todettiin huomattavia vaihteluita. Yhdistetyissä faasin 3 lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa keskimääräiset ysköspitoisuudet 195 KF-potilaalla olivat kymmenen minuutin kuluttua päivinä 0, 14 ja 28 annetusta inhaloidusta

atstreonaamin 75 mg:n kerta-annoksesta 726 µg/g, 711 µg/g ja 715 µg/g, mikä viittaa siihen, että atstreonaamin kerääntyminen ei lisääny toistettujen annosten jälkeen.

Pitoisuudet plasmassa

Yksittäisten potilaiden plasman atstreonaamipitoisuuksissa todettiin huomattavia vaihteluita.

Yhden tunnin kuluttua inhaloidun atstreonaamin 75 mg:n kerta-annoksen antamisesta (likimääräinen huippupitoisuus plasmassa) KF-potilaiden keskimääräinen plasman pitoisuus oli 0,59 µg/ml. Keskimääräiset plasman huippupitoisuudet jakson päivinä 0, 14 ja 28 annettaessa inhaloitu atstreonaamiannos 75 mg:aa 3 kertaa vuorokaudessa olivat 0,55 µg/ml, 0,67 µg/ml ja 0,65 µg/ml, mikä viittaa siihen, että 3 kertaa vuorokaudessa annosteltuna atstreonaami ei kerääny elimistöön. Sitä vastoin seerumin atstreonaamipitoisuus on injektiona annetun atstreonaamin (500 mg) jälkeen on noin 54 µg/ml.

Plasman atstreonaamipitoisuudet 3 kuukauden - < 6 vuoden ikäisillä pediatriisilla potilailla ovat verrattavissa > 6-vuotiaiden lasten, nuorten ja aikuisten pitoisuuksiin.

Jakautuminen

Atstreonaamin sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 77 % kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla plasmassa.

Aineenvaihdunta

Atstreonaamista metaboloituu ihmisessä vain pieni osuus. Pääasiallinen metaboliitti (SQ26,992) on inaktiivinen ja muodostuu beetalaktaamirenkaan avautuessa hydrolyysin seurauksena. Saantotiedot osoittavat, että noin 10 % annoksesta erittyy tänä metaboliittina.

Eliminaatio

Inhalaationa annostellun atstreonaamin eliminaation puoliintumisaika seerumissa on noin 2,1 tuntia, eli verrattavissa injektiona annetusta atstreonaamista saatuun aikaan. Noin 10 % kokonaisesta inhaloidusta atstreonaamiannoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana lääkeaineena, kun vastaava prosenttiosuus injektiona annettavan atstreonaamin laskimonsisäisen annon jälkeen on 60-65 %. Elimistöön imeytynyt atstreonaami eliminoituu lähes yhtäläisesti aktiivisen tubulaarisen erityksen ja glomerulussuodatuksen kautta.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Ikä ja sukupuoli

Iällä tai sukupuolella ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta atstreonaamin farmakokinetiikkaan.

Heikentynyt munuaisten ja maksan toiminta

Heikentynyttä munuaisten tai maksan toimintaa sairastavilla potilailla ei ole suoritettu farmakokineettisiä tutkimuksia.

Injektiona annetun atstreonaamin farmakokinetiikka

Atstreonaamin huippupitoisuudet saavutetaan noin yhden tunnin kuluttua im-annosta. Yhtä suurten im- tai iv-kerta-annosten jälkeen pitoisuudet seerumissa ovat verrattavissa 1 tunnin kuluttua (1,5 tunnin kuluttua iv-infuusion aloittamisesta), ja seerumin pitoisuudet laskevat sen jälkeen yhtä nopeasti. Atstreonaamin puoliintumisaika seerumissa oli annoksesta ja antoreitistä riippumatta keskimäärin 1,7 tuntia henkilöillä, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Terveillä henkilöillä

60 - 70 % im- tai iv-kerta-annoksesta havaittiin virtsassa 8 tunnin kuluttua, ja erittyminen virtsaan oli pääasiassa päättynyt 12 tunnin kuluttua.

Pediatriset potilaat

Faasien 2 ja 3 lumelääkekontrolloiduissa, myyntilupaa varten tehdyissä tutkimuksissa oli mahdollista tehdä plasmapitoisuuksien vertailu 1 tunti Cayston-annoksen jälkeen iän mukaan (6-12-vuotiaat, 13-17-vuotiaat ja ≥ 18 -vuotiaat). Näistä tutkimuksista saaduista tiedoista ilmenee erittäin pieniä eroja atstreonaamin keskimääräisissä pitoisuuksissa plasmassa ikäryhmien välillä potilailla, jotka saavat Cayston-annoksen 3 kertaa vuorokaudessa.

Faasien 2 ja 3 myyntilupaa varten tehdyistä tutkimuksista saaduista yhdistetyistä ysköspitoisuus-tiedoista ilmeni jonkin verran näyttöä pienemmistä keskimääräisistä ysköspitoisuuksista 13-17-vuotiailla potilailla yhden, 3 kertaa vuorokaudessa saadun Cayston-annoksen jälkeen. Kaikki keskimääräiset ysköspitoisuudet liitettiin kuitenkin suhteellisen suureen keskihajontaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

104 viikkoa kestäneessä rotilla suoritetussa toksikologisessa inhalaatiotutkimuksessa, jossa arvioitiin atstreonaamin suurenevien annosten karsinogeenisuutta, ei osoitettu lääkkeeseen liittyvää pahanlaatuisten kasvainten lisääntymistä.

Atstreonaamilla tehdyt geenitoksisuutta (kromosomipoikkeavuutta ja hiiren lymfooman mutaatiokoetta) koskevat tutkimukset olivat negatiivisia.

I.v.-injektiona annetulla atstreonaamilla tehtiin hedelmällisyys-, teratologia- sekä perinataali- ja postnataali-tutkimuksia rotilla annosten ollessa enintään 750 mg/kg vuorokaudessa ilman, että haittavaikutuksia raportoitiin. Eloönjäämisluku imetysaikana oli hieman pienempi suurimman annoksen saaneiden rottien jälkeläisillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Jauhe

L-lyysiini

Liuetin

Natriumkloridi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Jauhetta sisältävä injektio-pullo: 4 vuotta.

Liuetin: 3 vuotta.

On suositeltavaa käyttää Cayston välittömästi käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käyttövalmiiksi saatettu liuos tulee säilyttää 2°C - 8°C:n lämpötilassa ja käyttää 8 tunnin kuluessa. Käytön aikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Jauhetta sisältävä injektiopullo ja liuotinta sisältävä ampulli: Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Voidaan säilyttää poissa jääkaapista, mutta alle 25°C:n lämpötilassa enintään 28 päivää.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Jauhetta sisältävä injektiopullo: Ruskea (tyyppi I) lasi-injektiopullo, jossa on silikonisoitu harmaa kumitulppa ja alumiininen repäisykorkki sinisellä korkilla.

Liuotin: matalatiheyksisestä polyetyleenistä valmistettu 1 ml:n ampulli.

Jokainen 28 päivän Cayston-pakkaus sisältää 84 injektiopulloa kylmäkuivattua atstreonaamia ja 88 liuotinta sisältävää ampullia. Neljä ylimääräistä liuotinta sisältävää ampullia toimitetaan liuottimen läikkymisen varalta.

Seuraavat pakkauskoot ovat saatavana:

- 28 päivän Cayston-pakkaus
- pakkaus, joka sisältää yhden 28 päivän Cayston-pakkauksen ja yhden Altera-sumutinlaitteen

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttövalmiiksi saattaminen

Cayston tulee saattaa käyttövalmiiksi vain mukana toimitetulla liuottimella. Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen Cayston on kirkas, väritön tai hieman värillinen liuos.

On suositeltavaa käyttää Cayston välittömästi sen jälkeen, kun se on saatettu liuottimella käyttövalmiiksi. Cayston-valmistetta ei tule saattaa käyttövalmiiksi, ennen kuin annos on valmis annettavaksi. Yksi Cayston-valmistetta sisältävä lasi-injektiopullo avataan poistamalla varovasti sininen korkki ja metallirengas ja sitten harmaa kumitulppa. Yhden liuotinta sisältävän ampullin neste puristetaan lasi-injektiopulloon. Injektiopulloa pyöritellään varovasti, kunnes sisältö on liennut kokonaan. Käyttövalmiiksi saatettu Cayston kaadetaan Altera-sumutinlaitteeseen ja annos käytetään.

Cayston-valmistetta inhaloidaan 2 - 3 minuuttia käyttäen Cayston-valmisteelle erityisesti sopivaa Altera-sumutinlaitetta ja Altera-aerosoligeneraattoria, jotka on kiinnitetty eBase Controller- tai eFlow rapid-ohjauksikköön. Cayston-valmistetta ei tule käyttää muuntotyypisten sumutinlaitteiden tai aerosoligeneraattoreiden kanssa. Cayston-valmistetta ei tule sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa Altera-sumutinlaitteessa. Älä laita muita lääkevalmisteita Altera-sumutinlaitteeseen.

Älä saata Cayston-valmistetta käyttövalmiiksi tai sekoita sitä muiden liuottimien tai lääkevalmisteiden kanssa. Älä saata käyttövalmiiksi useampaa kuin yhtä annosta kerrallaan. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21 syyskuuta 2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26 toukokuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

CAYSTON ULKOPAKKAUS
(Blue Boxilla - Ei pakkauksille, jotka sisältävät Altera-sumutinlaitteen)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cayston 75 mg jauhe ja liuotin sumutinliuosta varten
atstreonaami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen jauhetta sisältävä injektiopullo sisältää 75 mg atstreonaamia.
Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen yksi ml sumutinliuosta sisältää 75 mg atstreonaamia (lysiininä).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Jauhetta sisältävä injektiopullo sisältää myös L-lysiiniä

Liuotinta sisältävä ampulli sisältää natriumkloridia, injektionesteisiin käytettävää vettä

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Jauhe ja liuotin sumutinliuosta varten

84 kertakäyttöistä injektiopulloa
88 liuotinta sisältävää kertakäyttöistä 1 ml:n ampullia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain inhalaatioon. Saata käyttövalmiiksi ennen käyttöä.

Jauhe tulee sekoittaa vain mukana toimitetulla liuottimella.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Voidaan säilyttää poissa jääkaapista, mutta alle 25°C:n lämpötilassa enintään 28 päivää.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/543/001; 28 päivän Cayston-pakkaus

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Cayston 75 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

(Blue Box ulkopakkaus, joka sisältää yhden 28 päivän Cayston-pakkauksen ja yhden Altera-sumutinlaitteen)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cayston 75 mg jauhe ja liuotin sumutinliuosta varten
atstreonaami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen jauhetta sisältävä injektiopullo sisältää 75 mg atstreonaamia.
Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen yksi ml sumutinliuosta sisältää 75 mg atstreonaamia (lysiininä).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Jauhetta sisältävä injektiopullo sisältää myös L-lysiiniä

Liuotinta sisältävä ampulli sisältää natriumkloridia, injektioneiteisiin käytettävää vettä

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Jauhe ja liuotin sumutinliuosta varten

84 kertakäyttöistä injektiopulloa

88 liuotinta sisältävää kertakäyttöistä 1 ml:n ampullia

Tämä pakkaus sisältää yhden Altera-sumutinlaitteen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain inhalaatioon. Saata käyttövalmiiksi ennen käyttöä.

Jauhe tulee sekoittaa vain mukana toimitetulla liuottimella.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Voidaan säilyttää poissa jääkaapista, mutta alle 25°C:n lämpötilassa enintään 28 päivää.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/543/002; 28 päivän Cayston-pakkaus ja yksi Altera-sumutinlaite

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Cayston 75 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

CAYSTON ULKOPAKKAUS

(Ei Blue Boxia - käytettäväksi ainoastaan pakkauksille, jotka sisältävät Altera-sumutinlaitteen)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cayston 75 mg jauhe ja liuotin sumutinliuosta varten
atstreonaami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen jauhetta sisältävä injektiopullo sisältää 75 mg atstreonaamia.
Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen yksi ml sumutinliuosta sisältää 75 mg atstreonaamia (lysiininä).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Jauhetta sisältävä injektiopullo sisältää myös L-lysiiniä

Liuotinta sisältävä ampulli sisältää natriumkloridia, injektionesteisiin käytettävää vettä

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Jauhe ja liuotin sumutinliuosta varten

84 kertakäyttöistä injektiopulloa

88 liuotinta sisältävää kertakäyttöistä 1 ml:n ampullia

Tätä pakkausta ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain inhalaatioon. Saata käyttövalmiiksi ennen käyttöä.

Jauhe tulee sekoittaa vain mukana toimitetulla liuottimella.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Voidaan säilyttää poissa jääkaapista, mutta alle 25°C:n lämpötilassa enintään 28 päivää.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/543/002; 28 päivän Cayston-pakkaus ja yksi Altera-sumutinlaite

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Cayston 75 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

CAYSTON SISÄPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cayston 75 mg jauhe ja liuotin sumutinliuosta varten
atstreonaami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen jauhetta sisältävä injektio­pullo sisältää 75 mg atstreonaamia.
Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen yksi ml sumutinliuosta sisältää 75 mg atstreonaamia (lysiininä).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Jauhetta sisältävä injektio­pullo sisältää myös L-lysiiniä

Liuotinta sisältävä ampulli sisältää natriumkloridia, injektio­ne­steisiin käytettävää vettä

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Jauhe ja liuotin sumutinliuosta varten

42 kertakäyttöistä injektio­pulloa
44 liuotinta sisältävää kertakäyttöistä 1 ml:n ampullia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain inhalaatioon. Saata käyttövalmiiksi ennen käyttöä.

Jauhe tulee sekoittaa vain mukana toimitetulla liuottimella.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Voidaan säilyttää poissa jääkaapista, mutta alle 25°C:n lämpötilassa enintään 28 päivää.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/543/001: 28 päivän Cayston-pakkaus
EU/1/09/543/002: 28 päivän Cayston-pakkaus ja yksi Altera-sumutinlaite

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Cayston 75 mg

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
Cayston INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Cayston 75 mg jauhe sumutinliuosta varten
atstreonaami

Vain inhalaatioon.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

75 mg

6. MUUTA

GILEAD

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LIUOTINTA SISÄLTÄVÄN AMPULLIN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Solvent for Cayston
Sodium Chloride 0.17%

2. ANTOTAPA

Inhalation use only

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

4. ERÄNUMERO

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml

6. MUUTA

GILEAD SCIENCES

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Cayston 75 mg jauhe ja liuotin sumutinliuosta varten atstreonaami

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Cayston on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Caystonia
3. Miten Caystonia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Caystonin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Cayston on ja mihin sitä käytetään

Caystonin sisältämä vaikuttava aine on atstreonaami. Cayston on antibiootti, jota käytetään estämään *Pseudomonas aeruginosa* -bakteerin aiheuttamaa kroonista keuhkoinfektiota kystistä fibroosia sairastavilla 6-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla. Kystinen fibroosi, joka myös tunnetaan nimellä mukoviskidoosi, on hengenvaarallinen perinnöllinen sairaus, joka vaikuttaa sisäelinten limarauhasiin, erityisesti keuhkoihin, mutta myös maksaan, haimaan ja ruoansulatusjärjestelmään. Kystinen fibroosi keuhkoissa johtaa niiden tukkiutumiseen paksulla, tahmealla limalla. Tämä vaikeuttaa hengittämistä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Caystonia

Älä käytä Caystonia

- **jos olet allerginen** atstreonaamille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Caystonia:

- jos olet **allerginen jollekin muulle antibiootille** (kuten penisilliineille, kefalosporiineille ja/tai karbapeneemeille)
- jos et siedä muita inhaloituja lääkkeitä tai tunnet puristavaa tunnetta rinnassa niiden käyttämisen jälkeen
- jos sinulla on **munuaisten toimintahäiriöitä**
- jos olet joskus **yskinyt verta**
- jos sinulla on joskus ollut **heikkoja tuloksia keuhkojen toimintaa mittaavissa kokeissa**.

Jos jokin näistä koskee sinua, **kerro siitä lääkärille**, ennen kuin käytät Caystonia.

Koska Cayston on inhaloitava lääke, se saattaa saada sinut yskimään, mikä voi johtaa veren yskimiseen. Jos olet joskus yskinyt verta, käytä Caystonia vain, jos lääkärin mielestä tämän lääkkeen ottamisesta saatava hyöty on suurempi kuin veren yskimisen riski.

Keuhkojen toimintaa mittavien kokeiden tulokset saattavat väliaikaisesti heikentää Cayston-hoidon aikana, mutta tämä vaikutus ei yleensä ole pitkäkestoinen.

Lapset

Caystonia ei ole tarkoitettu käyttöön alle 6-vuotiaille lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja Cayston

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Caystonin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa, joten sinun ei tulisi käyttää Caystonia raskauden aikana, ellei siitä ole erityisesti keskusteltu lääkärin kanssa.

Jos aiot imettää, kysy lääkäriltä neuvoa ennen Caystonin käyttöä. Voit imettää Cayston-hoidon aikana, sillä imetyksen aikana lapseesi todennäköisesti siirtyvän Caystonin määrä on hyvin pieni.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Caystonin ei odoteta vaikuttavan ajokykyysi tai koneiden käyttökykyysi.

3. Miten Caystonia käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu annos on:

- **Käytä Caystonia 3 kertaa vuorokaudessa toistuvissa 28 päivän hoitjaksoissa, joita seuraa 28 päivän tauko Cayston-hoidosta.** Kaikki kolme annosta tulee ottaa inhaloimalla vähintään neljän tunnin välein Altera-sumutinlaitetta käyttäen. Voit käyttää joko eBase Controller- tai eFlow rapid-ohjausyksikköä Altera-sumutinlaitteen kanssa.
- Jokainen annos sisältää yhden injektiopullon Caystonia ja yhden ampullin liuotinta. Cayston on sekoitettava liuottimen kanssa ennen kuin se inhaloidaan Altera-sumuttimella.

Laita valmistettu Cayston-liuos Altera-sumutinlaitteeseen (ks. jäljempänä). Jokaisen hoitoannoksen inhalointi kestää noin 2 - 3 minuuttia.

Käytä hengitysteitä laajentavaa lääkettä (bronkodilataattoria) ennen jokaista Cayston-annosta. Lyhytvaikutteisia hengitysteitä laajentavia lääkkeitä voidaan käyttää 15 minuuttia - 4 tuntia ja pitkävaikutteisia hengitysteitä laajentavia lääkkeitä 30 minuuttia - 12 tuntia ennen jokaista Cayston-annosta.

Jos käytät muitakin kystisen fibroosin inhaloitavia (hengitettäviä) hoitoja, suositeltava käyttöjärjestys on seuraavanlainen:

1. hengitysteitä laajentava lääke
 2. mukolyytit (keuhkoissa muodostuneen paksun liman liuottamisessa auttava lääke)
- ja lopuksi:

3. Cayston.

Älä sekoita Caystonia muiden lääkkeiden kanssa Altera-sumutinlaitteessa.

- Älä laita muita lääkkeitä Altera-sumutinlaitteeseen.
- Älä laita Altera-sumutinlaitteeseen atstreonaamin laskimonsisäistä (pistoksena annettavaa) muotoa. Laskimonsisäinen atstreonaami ei sovi inhaloitavaksi.

Miten Caystonia käytetään Altera-sumutinlaitteella

Tarvitset seuraavat:

- yksi ruskea Caystonia sisältävä injektioampulli sinisellä korkilla.
- yksi muovinen liuotin ampulli (0,17 % w/v natriumkloridiliuos). Liuotin ampulliin merkityt tiedot ovat vain englanniksi (ks. kohta 6).
- Altera-sumutinlaite, joka koostuu 178-tyyppiseen (eFlow rapid) tai 678-tyyppiseen (eBase Controller) eFlow-ohjausyksikköön liitetystä Altera-aerosoligeneraattorista.

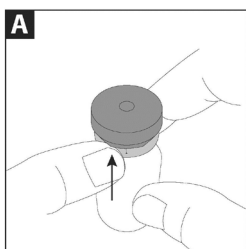
Sinun on käytettävä Altera-aerosoligeneraattorin sisältävää, Caystonille erityisesti sopivaa Altera-sumutinlaitetta. Älä yritä käyttää Caystonia muuntyyppisellä sumutinlaitteella (mukaan lukien eFlow rapid-sumutinlaite).

Varmista, että sumutin toimii asianmukaisesti ennen kuin aloitat hoidon Caystonilla. Lue Altera-sumutinjärjestelmän mukana toimitetut valmistajan laatimat käyttöohjeet huolellisesti.

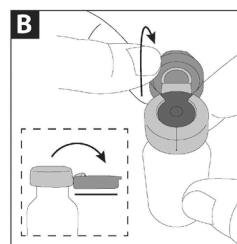
Caystonin valmistaminen inhalaatiota varten

- Älä valmista Caystonia, ennen kuin olet valmis käyttämään annoksen.
- Älä käytä Caystonia, jos huomaat, että pakkaus on vahingoittunut.
- Älä käytä Caystonia, jos sitä on säilytetty poissa jääkaapista yli 28 päivää.
- Älä käytä liuotinta tai valmistettua Caystonia, jos se on sameaa tai jos liuoksessa on hiukkasia.

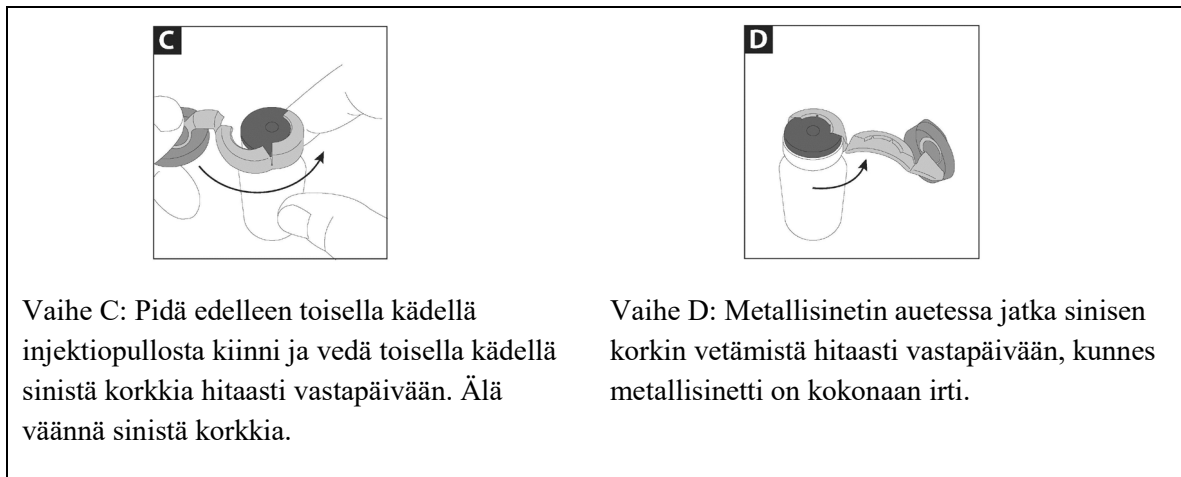
1. **Ota rasiasta yksi ruskea Caystonia sisältävä injektioampulli ja yksi liuotin ampulli.** Liuotin ampullit tulee irrottaa vetämällä ne varovasti irti toisistaan.
2. **Naputa** Caystonia sisältävää **ruskeaa injektioampulloa varovasti** niin, että jauhe asettuu pohjalle. Tämä auttaa varmistamaan, että saat oikean lääkeannoksen.
3. **Avaa ruskea injektioampullo noudattamalla alla olevan kuvan 1 vaiheita A–D:**



Vaihe A: Aseta injektioampullo tasaiselle alustalle siten, että sinisen korkin kieleke on itseesi päin. Pidä toisella kädellä injektioampullostakin kiinni ja napsauta toisella kädellä sininen korkki hitaasti ylös.



Vaihe B: Vedä sininen korkki vaakatasoon (jolloin sinisen korkin pohja osoittaa ylöspäin) siten, että metallisinetti on valmis irrotettavaksi. Älä repäise metallisinettiä kokonaan irti.



Kuva 1

4. Hävitä metallisetin turvallisesti. Poista kumitulppa varovasti (mutta älä vielä hävitä sitä).
5. **Avaa liuotin ampulli** kääntämällä kärki irti. Purista koko sisältö injektiopulloon (kuva 2). Pyörittele sitten injektiopulloa varovasti, kunnes jauhe on liuennut kokonaan ja neste on kirkasta.

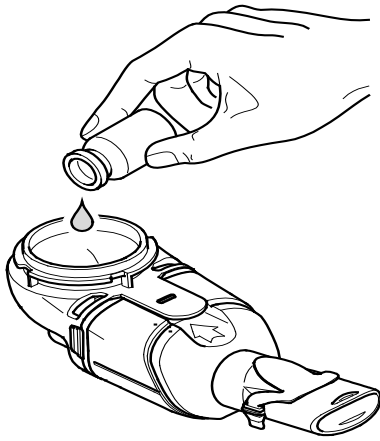
Cayston on paras käyttää välittömästi liuoksen valmistamisen jälkeen. Jos et kuitenkaan voi käyttää valmistettua annosta heti, laita injektiopullon tulppa takaisin paikalleen ja säilytä pullo jääkaapissa. Käytä valmistettu liuos 8 tunnin kuluessa.



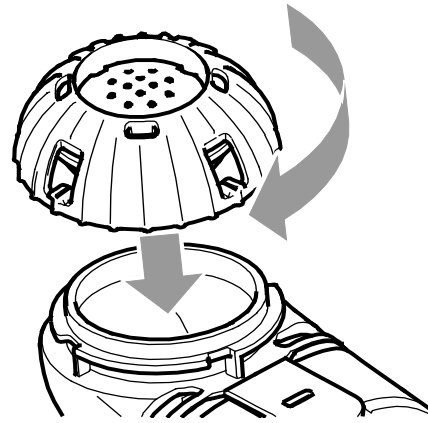
Kuva 2

Altera-sumuttimen valmistaminen Caystonin käyttöä varten

1. **Aseta Altera-sumutinlaite** tasaiselle ja vakaalle alustalle.
2. **Poista lääkesäiliön** kansi kääntämällä vastapäivään.
3. **Kaada valmistettu Cayston kokonaan injektiopullosta** Altera-sumutinlaitteen lääkesäiliöön (kuva 3a). Varmista, että tyhjennät injektiopullon kokonaan. Naputa injektiopulloa tarvittaessa varovasti lääkesäiliön reunaa vasten.
4. **Sulje lääkesäiliö** kohdistamalla lääkesäiliön kannen ulokkeet säiliön loviin. Paina kantta alas ja käännä myötäpäivään vasteeseen saakka (kuva 3b).



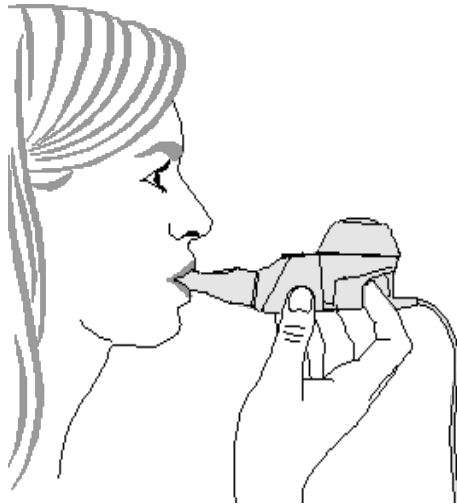
Kuva 3a



Kuva 3b

Altera-sumuttimen käyttäminen Caystonin inhaloimiseen

1. **Aloita hoito.** Istu rentoutuneessa, pystysuorassa asennossa. Pidä sumutinlaitetta vaakasuorassa asennossa, aseta suukappale suuhusi ja paina huulet sen ympärille (kuva 4).



Kuva 4

Pidä sumutinlaite vaakasuorassa.

2. **Paina ohjausyksikön On/Off-näppäintä** muutama sekunti. Kuulet äänimerkin (1 ääni) ja merkkivalo muuttuu vihreäksi.
3. **Muutaman sekunnin kuluttua** aerosolisumua alkaa virrata Altera-sumutinlaitteen sumutinkammioon. Jos aerosolisumua ei ala virrata, katso lisätietoja Altera-sumuttimen käyttöohjeesta.
4. **Hengitä normaalisti** (sisään ja ulos) suukappaleen läpi. Vältä hengittämistä nenän kautta. Jatka sisään- ja uloshengittämistä mukavasti hoidon loppuun saakka.
5. **Kun koko lääke on annosteltu**, kuulet äänimerkin, joka tarkoittaa "hoito päättynyt" (2 ääntä).
6. **Kun hoito on päättynyt**, avaa lääkeäiliön kansi ja varmista, että lääke on käytetty kokonaan. Säiliöön saattaa jäädä muutama pisara lääkettä hoidon lopussa. Jos jäljellä on enemmän kuin muutama pisara nestettä, aseta lääkeäiliön kansi takaisin paikalleen ja aloita hoito uudelleen.

7. **Kun hoito on päättynyt**, irrota ohjausyksikkö ja pura Altera-sumutinlaite puhdistamista ja desinfiointia varten. Yksityiskohtaiset puhdistus- ja desinfiointiohjeet ovat Altera-sumutinlaitteen mukana toimitetussa valmistajan laatimassa käyttöohjeessa.

Entä jos minun on keskeytettävä hoito ennen kuin olen valmis?

8. Jos sinun on jostakin syystä keskeytettävä hoito ennen aikaisesta, paina On/Off-näppäintä yhden sekunnin ajan. Voit käynnistää hoidon uudelleen painamalla On/Off-painiketta yhden sekunnin ajan.

Altera-sumutinlaitteen vaihtaminen

Altera-sumutinlaite on tarkoitettu kestäväksi kolme 28 päivän Cayston-hoitojaksoa, kun sitä käytetään ohjeiden mukaisesti. Vaihda tämän ajan kuluttua Altera-sumutinlaite mukaan lukien aerosoligeneraattori. Jos huomaat muutoksia tehossa ennen tämän ajan umpeutumista (esimerkiksi sumun tuottaminen kestää yli 5 minuuttia), katso lisätietoja Altera-sumuttimen käyttöohjeesta.

Jos käytät enemmän Caystonia kuin sinun pitäisi

Jos olet käyttänyt enemmän Caystonia kuin sinun pitäisi, käänny välittömästi lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Jos unohtat käyttää Caystonia

Jos unohtat annoksen, voit silti käyttää kaikki 3 päivittäistä annosta, kunhan niiden välillä on vähintään 4 tuntia. Jos et voi pitää 4 tunnin taukoa, jätä unohtamasi annos väliin.

Jos lopetat Caystonin käytön

Älä lopeta Caystonin käyttöä keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos saat ihottumaa, kerro välittömästi lääkärille, sillä se saattaa tarkoittaa, että sinulla on allerginen reaktio Caystonille.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (yli 1 käyttäjällä kymmenestä)

- yskä
- tukkoinen nenä
- hengityksen vinkuminen
- kurkkukipu
- hengenahdistus
- kuume. Tämä saattaa olla lapsilla yleisempää kuin aikuisilla.

Yleiset haittavaikutukset (1-10 käyttäjällä sadasta)

- hengitysvaikeudet
- epämiellyttävä tunne rinnassa
- nenän valuminen
- veren yskiminen
- ihottuma
- nivelsärky

- heikommat tulokset keuhkojen toimintaa mittavissa kokeissa.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (1-10 käyttäjällä tuhannesta)

- nivelturvotus

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu injektiona annetun atstreonaamin käytön jälkeen, muttei Caystonin käytön jälkeen: kasvojen, huulien, kielen ja/tai kurkun turvotus sekä nielemis- tai hengitysvaikeudet, hikoilu, ihon ärsytys ja hilseily, kutiava ihottuma, punoitus, pienet punaiset läikät sekä hyvin harvoin rakkuloiden muodostuminen iholla. Kaikki nämä voivat olla merkkejä allergisesta reaktiosta.

Kerro lääkärille, jos sinulle ilmaantuu jokin näistä haittavaikutuksista.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Caystonin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullon etiketissä, liuotin ampullissa ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Jauhetta sisältävä injektiopullo ja liuotin ampulli:

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Avaamattomia injektiopulloja voidaan myös säilyttää poissa jääkaapista, mutta alle 25°C:n lämpötilassa enintään 28 päivää.

Käytä tämä lääke välittömästi valmistamisen jälkeen. Jos sitä ei käytetä välittömästi, valmistettu liuos tulee säilyttää 2°C - 8°C:n lämpötilassa ja käyttää 8 tunnin kuluessa. Älä valmista useampaa kuin yhtä annosta kerrallaan.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että pakkaus on vahingoittunut.

Älä käytä tätä lääkettä, jos sitä on säilytetty poissa jääkaapista yli 28 päivää.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Cayston ja liuotin sisältävät

- Jauhetta sisältävä injektiopullo sisältää 75 mg atstreonaamia (lysiininä).
- Liuotin ampulli sisältää injektioneesteisiin käytettävää vettä ja natriumkloridia. Ampulliin merkityt tiedot ovat vain englanniksi. Ampullin sisältämät tiedot on esitetty seuraavassa:

Liutin Cayston-valmisteelle
Natriumkloridi 0,17 %
Vain inhalaatioon
1 ml
GILEAD SCIENCES

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Cayston on valkoinen tai melkein valkoinen jauhe ja liuotin sumutinliuosta varten.

Cayston toimitetaan 2 ml:n ruskeassa lasi-injektiopullossa, jossa on harmaa kumitulppa ja alumiininen repäisykorkki sinisellä korkilla.

1 ml:n liuotin toimitetaan muoviampullissa.

Jokainen 28 päivän Cayston-pakkaus sisältää 84 injektiopulloa kylmäkuivattua Caystonia ja 88 liuotin ampullia. Neljä ylimääräistä liuotin ampullia toimitetaan liuottimen läikkymisen varalta.

Seuraavat pakkauskoot ovat saatavana:

- 28 päivän Cayston-pakkaus
- pakkaus, joka sisältää yhden 28 päivän Cayston-pakkauksen ja yhden Altera-sumutinlaitteen

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

Valmistaja:

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.