

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Colobreathe 1.662.500 IE Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 1.662.500 IE, dies entspricht in etwa 125 mg Colistimethat-Natrium.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation (Pulver zur Inhalation).

Harte, transparente PEG-Gelatinekapseln, die ein feines weißes Pulver enthalten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Colobreathe ist bei Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 Jahren oder darüber zur Behandlung chronischer pulmonaler Infekte indiziert, die durch *Pseudomonas aeruginosa* verursacht werden (siehe Abschnitt 5.1).

Die offiziellen Richtlinien zur richtigen Verwendung antibakterieller Wirkstoffe sollte berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren

1 Kapsel zur Inhalation zweimal täglich.

Das Dosisintervall sollte so nah wie möglich an 12 Stunden liegen.

Die Wirksamkeit von Colobreathe wurde in einer Studie mit einer Dauer von 24 Wochen nachgewiesen. Die Therapie kann solange fortgeführt werden, wie der Patient nach Einschätzung des Arztes einen therapeutischen Nutzen davon hat.

Nierenfunktionsstörung

Es wird keine Dosisanpassung als erforderlich angesehen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Es wird keine Dosisanpassung als erforderlich angesehen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Colobreathe bei Kindern unter 6 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zur Inhalation.

Colobreathe-Kapseln dürfen nur mit dem Turbospin Pulverinhalator angewendet werden.

Die Kapseln dürfen nicht geschluckt werden.

Um die korrekte Anwendung des Arzneimittels zu gewährleisten, sollte ein Arzt oder eine andere medizinische Fachkraft dem Patienten zeigen, wie der Inhalator benutzt wird. Die erste Dosis sollte dabei unter ärztlicher Aufsicht angewendet werden.

Wenn andere Behandlungen angewendet werden, sollte dies in folgender Reihenfolge geschehen:

Inhalative Bronchodilatoren

Thorakale Physiotherapie

Andere inhalative Arzneimittel

Colobreathe

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Colistinsulfat oder Polymyxin B.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bronchospasmus und Husten

Wie bei anderen Inhalationen kann es bei der Inhalation zu Bronchospasmus oder Husten kommen. Für gewöhnlich verschwinden diese Reaktionen bei fortgesetzter Anwendung wieder oder gehen deutlich zurück und können durch entsprechende Vorbehandlung mit Beta₂-Agonisten vor oder nach der Inhalation von trockenem Colistimethat-Natrium-Pulver abgeschwächt werden. Wenn Bronchospasmus oder Husten problematisch bleiben, sollte ein Abbruch der Behandlung erwogen werden.

Hämoptyse

Hämoptyse ist eine Komplikation bei zystischer Fibrose, die bei Erwachsenen häufiger auftritt. Die Verwendung von Colistimethat-Natrium bei Patienten mit klinisch signifikanter Hämoptyse sollte nur erfolgen oder fortgesetzt werden, wenn davon ausgegangen wird, dass die Vorteile der Therapie die Risiken weiterer Blutungen überwiegen.

Akute respiratorische Verschlechterung

Wenn sich eine akute respiratorische Verschlechterung entwickelt, muss eine zusätzliche intravenöse oder orale Therapie mit einem antibakteriellen Wirkstoff erwogen werden.

Orale fungale Superinfektion

Nach jeder Colobreathe-Inhalation muss der Mund mit Wasser gespült werden. Die Flüssigkeit darf nicht geschluckt werden. Die Spülung kann das Risiko für die Entwicklung einer oralen fungalen Superinfektion während der Behandlung reduzieren und kann außerdem den unangenehmen Geschmack in Verbindung mit Colistimethat-Natrium vermindern.

Nephrotoxizität/Neurotoxizität

Nach der Inhalation von Colobreathe (siehe Abschnitt 5.2) besteht eine sehr geringe transpulmonale Resorption von Colistimethat. Dennoch sollte Colobreathe bei Patienten mit einer bekannten Disposition für nephrotoxische oder neurotoxische Ereignisse mit Vorsicht angewendet werden.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Colobreathe und parenteral oder über Verneblung angewendetem Colistimethat-Natrium ist Vorsicht geboten.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Colistimethat-Natrium und potenziell nephrotoxischen oder neurotoxischen Arzneimitteln, einschließlich nicht-depolarisierender Muskelrelaxanzien, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstiges

Colobreathe sollte bei Patienten mit Myasthenia gravis wegen der Möglichkeit einer Arzneimittel-induzierten neuromuskulären Blockade mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit Porphyrie sollte Colistimethat-Natrium mit extremer Vorsicht angewendet werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit wurde in kontrollierten Studien bis zu 24 Wochen lang beurteilt (siehe Abschnitt 5.1).

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es gibt keine Erfahrungen mit der gleichzeitigen Anwendung von Colobreathe und anderen inhalativen antibakteriellen Wirkstoffen.

Aufgrund fehlender Erfahrungen und des potenziellen Risikos einer kumulierten Toxizität ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Colistimethat-Natrium in anderen Arzneiformen Vorsicht geboten.

Es wurden keine *in-vivo*-Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Colistimethat-Natrium und Colistin wurden *in-vitro* untersucht, um die Wirkungen auf die Expression von Cytochrom P450 (CYP)-Enzymen auf die Behandlung von primären Kulturen frischer humaner Hepatozyten zu bestimmen. Die Behandlung mit Colistimethat-Natrium oder Colistin induzierte nicht die Aktivität eines untersuchten Enzyms (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 und 3A4/5).

Zusammen mit anderen Arzneimitteln, die potenziell nephrotoxisch oder neurotoxisch wirken (z. B. Aminoglycoside) oder neuromuskuläre Blockaden verursachen (z. B. Curare-artige Mittel), sollte Colistimethat-Natrium als Inhalation nur mit Vorsicht angewendet werden.

Die gleichzeitige Behandlung mit Colistimethat-Natrium und Makroliden wie Azithromycin und Clarithromycin, oder Fluoroquinolonen wie Norfloxacin und Ciprofloxacin sollte bei Patienten mit Myasthenia gravis mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von inhalativem Colistimethat-Natrium bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Studien mit intravenöser Einzeldosis bei schwangeren Frauen zeigen, dass Colistimethat-Natrium die Plazentaschranke überschreitet, folglich besteht ein Potenzial für fetale Toxizität bei Anwendung während der Schwangerschaft. Die Anwendung von Colistimethat-Natrium während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Physiko-chemische Daten deuten auf eine Ausscheidung von Colistimethat-Natrium in die Muttermilch hin. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Colistimethat-Natrium verzichtet werden soll/die Behandlung mit Colistimethat-Natrium zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Colistimethat-Natrium besitzt keine nennenswerten Wirkungen auf die Fruchtbarkeit bei männlichen oder weiblichen Ratten oder Mäusen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Basierend auf dem Sicherheitsprofil von Colistimethat-Natrium kann es zu Neurotoxizität mit der Möglichkeit von Schwindel, Verwirrtheit oder Sehstörungen kommen. Die Patienten müssen gewarnt werden, in diesem Fall nicht am Verkehr teilzunehmen oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Colobreathe wurde bei insgesamt 237 Probanden beurteilt (225 Patienten mit zystischer Fibrose und 12 gesunde Freiwillige). Davon wurden 187 Patienten im Alter von mindestens 6 Jahren im Rahmen einer 24-wöchigen Vergleichsstudie der Phase 3 mit zweimal täglich einer Kapsel Colobreathe behandelt. 32 Patienten waren 6-12 Jahre alt, 41 Patienten waren 13-17 Jahre alt und 114 Patienten waren 18 Jahre alt und älter. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, ausgedrückt als Prozent aller mit Colobreathe behandelten Patienten, waren: Unangenehmer Geschmack (62 %), Husten (59,4 %), Rachenreizung (43,9 %), Dyspnoe (16,6 %) und Dysphonie (10,7 %). Die Inhalation kann zu Husten und Bronchospasmus führen, diese können durch Vorbehandlung mit inhalativen beta₂-Agonisten kontrolliert werden.

Entzündungen von Hals oder Mund wurden mit vernebeltem Colistimethat-Natrium berichtet und können mit Colobreathe auftreten. Dies kann mit einer *Candida albicans*-Infektion oder mit einer Überempfindlichkeit im Zusammenhang stehen. Ein Hautausschlag kann ebenfalls auf eine Überempfindlichkeit hindeuten, in diesem Fall muss die Behandlung abgesetzt werden.

Tabellarisierte Liste unerwünschter Reaktionen

In der 24-wöchigen klinischen Studie wurden die folgenden über alle Altersgruppen hinweg beobachtet:

Die genannten Häufigkeiten entsprechen folgenden Inzidenzen: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen mit absteigendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems			Arzneimittel-Überempfindlichkeitsreaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Gewichtsschwankung, verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen			Angst
Erkrankungen des Nervensystems		Gleichgewichtsstörung, Kopfschmerzen	Konvulsionen, Somnolenz
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus	Verstopfte Ohren
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe, Husten, Dysphonie, Rachenreizung	Hämoptyse, Bronchospasmus, Asthma, Keuchen, thorakale Beschwerden, Infektion der unteren Atemwege, produktiver Husten, Lungenknistern	Brustschmerzen, Verschlimmerung einer Dyspnoe, pharyngolaryngeale Schmerzen, Epistaxis, purulentes Sputum, auffällige Thoraxgeräusche, vermehrte Sekretion in den oberen Atemwegen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Dysgeusie	Erbrechen, Übelkeit	Diarrhoe, Zahnschmerzen, Speichelhypersekretion, Flatulenz
Skelettmuskulatur- und Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Proteinurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Pyrexie, Asthenie, Müdigkeit	Durst
Untersuchungen		Verminderung des forcierten expiratorischen Volumens	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Medikationsfehler

Kinder und Jugendliche

In der 24-wöchigen klinischen Studie, in der Colobreathe bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 6 - 17 Jahren angewendet wurde, waren die bei der pädiatrischen Population identifizierten Nebenwirkungen mit denen für die Gesamtpopulation vergleichbar. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, ausgedrückt als Prozent, der mit Colobreathe behandelten Patienten, waren: Husten (55 %), unangenehmer Geschmack (51 %), Rachenreizung (34 %), Dyspnoe (10 %) und Dysphonie (10 %).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Derzeit gibt es keine Erfahrungen einer Überdosierung bei der Anwendung von Colobreathe. Eine Überdosierung kann jedoch möglicherweise zu einer höheren systemischen Aufnahme führen.

Eine Überdosis über den Inhalationsweg ist unwahrscheinlich, wurde jedoch nach der systemischen Anwendung festgestellt. Häufigere Zeichen und Symptome einer intravenösen Überdosierung umfassen Unsicherheit, Parästhesie und Schwindel. Sie kann zu einer neuromuskulären Blockade mit der Folge von Muskelschwäche, Apnoe und eventuell Atemstillstand führen. Eine Überdosierung kann außerdem ein akutes Nierenversagen verursachen, dass durch eine verminderte Urinausscheidung und eine erhöhte Serumkonzentration für BUN und Kreatinin charakterisiert ist.

Behandlung

Es gibt kein spezielles Antidot, daher sollte die Behandlung durch unterstützende Therapie erfolgen. Maßnahmen zur Erhöhung der Eliminationsrate von Colistimethat-Natrium, z. B. Mannitoldiurese, prolongierte Hämodialyse oder Peritonealdialyse können versucht werden, die Wirksamkeit ist jedoch unbekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antibakterielle Wirkstoffe zur systemischen Verwendung, andere antibakterielle Wirkstoffe.

ATC-Code: J01XB01

Wirkmechanismus

Colistimethat-Natrium (CMS) ist ein zyklischer antibakterieller Polypeptid-Wirkstoff, der vom *Bacillus polymyxa* var. *colistinus* abstammt und zur Polymyxin-Gruppe gehört. Polymyxine wirken über eine Schädigung der Zellmembran, und die resultierenden physiologischen Wirkungen sind für das Bakterium letal. Polymyxine sind für Gram-negative Bakterien mit hydrophober Außenmembran selektiv.

Resistenz

Resistente Bakterien sind durch eine Modifikation der Phosphatgruppen des Lipopolysaccharids gekennzeichnet, die durch Ethanolamin oder Aminoarabinose ersetzt werden. Natürlich resistente Gram-negative Bakterien wie *Proteus mirabilis* und *Burkholderia cepacia* zeigen einen vollständigen Austausch ihres Lipidphosphats durch Ethanolamin oder Aminoarabinose.

Kreuzresistenz

Zwischen Colistimethat-Natrium und Polymyxin B wäre eine Kreuzresistenz zu erwarten. Da sich der Wirkmechanismus der Polymyxine von dem anderer antibakterieller Wirkstoffe unterscheidet, wäre nicht zu erwarten, dass eine Resistenz gegen Colistin und Polymyxin allein durch den o.g. Mechanismus zu einer Resistenz gegen andere Arzneimittelklassen führt.

Der epidemiologische Cut-Off-Wert (ECOFF) für Colistimethat-Natrium für *Pseudomonas aeruginosa*, der die Wildtyppopulation von Isolaten mit erworbenen Resistenz-Merkmalen beträgt 4 mg/l.

Klinische Wirksamkeit

Die klinische Studie der Phase 3 war eine randomisierte, aktive Open-Label-Vergleichsstudie zum Vergleich der Wirksamkeit von Colistimethat-Natrium 1.662.500 IE Trockenpulver zur Inhalation mit Tobramycin Verneblerlösung zur Inhalation, 300 mg/5 ml, an 380 Probanden mit dokumentierter zystischer Fibrose mit Komplikation durch eine chronische pulmonale Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*. Die Probanden waren 6 Jahre und älter und wiesen einen vorhergesagten prozentualen FEV₁-Wert von 25-75 % auf. Alle Probanden mussten außerdem vor der Randomisierung mindestens 2 Zyklen mit vernebelter Tobramycinlösung als Anfangsmedikation erfolgreich abgeschlossen haben. Die Probanden wurden randomisiert und erhielten entweder 1 Kapsel Colistimethat-Natrium 1.662.500 IE zweimal täglich oder 300 mg Tobramycin zweimal täglich. Anzumerken ist, dass die Behandlung nicht unterbrochen wurde, wenn Patienten gleichzeitig parenterale antibakterielle Wirkstoffe erhielten.

Die Wirksamkeit wurde anhand der Veränderung des vorhergesagten prozentualen FEV₁-Wertes in Prozent gegenüber der Baseline nach einem 24-wöchigen Behandlungszeitraum gemessen.

Die Ergebnisse der Intent-To-Treat (ITT)-Population für das primäre Wirksamkeitsergebnis sind nachfolgend dargestellt:

Veränderung des FEV1-Wertes (% vorhergesagt) gegenüber Baseline in Woche 24 (ITT-Population)

Patientengruppe	Colobreathe (Mittel)	Tobramycin (Mittel)	Adjustierter Behandlungsunterschied	95 % KI
Alle Patienten mit LOCF	-0,90 (n=183)	0,35 (n=190)	-0,97	-2,74, 0,86
Abgeschlossene Patienten	0,39 (n=153)	0,78 (n=171)	-0,29	-2,21, 1,71

Die Daten des primären Ergebnisparameters, des vorhergesagten prozentualen FEV₁-Wertes sind nicht normal verteilt. Der bereinigte Behandlungsunterschied und das 95 % Konfidenzintervall wurden von log-transformierten Daten zurück transformiert. Die ITT-Population schloss Patienten aus, die behandelt worden waren, jedoch keine Nachweise einer chronischen Infektion demonstrierten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Colobreathe eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in pulmonaler *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion/Kolonisierung bei Patienten mit zystischer Fibrose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Colistimethat wird nach der Inhalation von Colobreathe nur in unerheblichem Umfang von der Lunge resorbiert. Nach Anwendung von 1.662.500 IE zweimal täglich über 7 Tage an Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit zystischer Fibrose wurden bei der Colistimethat-Gesamtkonzentration durchschnittliche C_{max}-Werte bis 455 ng/ml (Durchschnitt bei Erwachsenen) beobachtet. Der T_{max}-Wert für Gesamt-Colistimethat wurde 30 Minuten bis 1 Stunde nach der Dosis erreicht. Auch wenn die Populations-PK-Analyse gezeigt hat, dass das Alter eine statistisch signifikante Kovariate ist, waren die Werte für die AUC₀₋₆ und die dosisangepasste AUC₀₋₆ (AUC₀₋₆/Dosis) für CMS insgesamt und freies Colistin insgesamt bei Kindern und Jugendlichen gleich, während in der Erwachsenenengruppe ein höherer AUC₀₋₆-Wert beobachtet wurde. Bei einer Anpassung der AUC₀₋₆ nach Dosis und Körpergewicht wurde bei Kindern ein geringfügig höherer Wert für AUC₀₋₆/Dosis/Körpergewicht für CMS insgesamt und freies Colistin insgesamt beobachtet. In allen drei Gruppen wurde eine hohe Variabilität der PK beobachtet. Aus diesem Grund wird eine Dosisanpassung in den Gruppen niedrigen Alters nicht für notwendig erachtet.

In allen Altersgruppen wurden am Tag 8 nach zweimal täglicher Dosierung über 7 Tage 1 Stunde nach der Dosis hohe Gesamtkonzentrationen von freiem Colistin (durchschnittlich 23,5 mg/l) und Colistimethat (durchschnittlich 178 mg/l) im Sputum beobachtet.

Die Resorption von Colistimethat aus dem Magen-Darm-Trakt tritt bei normalen Menschen nicht in erheblichem Umfang auf.

Verteilung

Die Proteinbindung ist niedrig. Polymyxine persistieren in Leber, Nieren, Gehirn, Herz und Muskulatur. Eine Studie mit Patienten mit zystischer Fibrose gibt das Steady-State-Verteilungsvolumen mit 0,09 l/kg an.

Biotransformation

Colistimethat-Natrium wird *in-vivo* zur Base umgewandelt. Da 80 % der parenteralen Dosis unverändert im Urin nachgewiesen werden können und keine Ausscheidung über die Galle stattfindet, kann angenommen werden, dass das verbliebene Arzneimittel in den Geweben inaktiviert wird. Der Mechanismus ist nicht bekannt.

Elimination

In einer Studie zur systemischen Resorption wurde eine minimale Ausscheidung über den Urin beobachtet, wobei weniger als 3 % der Colobreathe-Dosis als Colistimethat-Natrium und Colistin über den Urin ausgeschieden wurden. Daher wird eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht für notwendig erachtet. Die geschätzte durchschnittliche terminale Halbwertszeit für CMS insgesamt bzw. freies Colistin insgesamt betrug 3,0 bzw. 6,4 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Tierstudien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität von wiederholten Dosen oder zur Toxizität für die Fruchtbarkeit, mit Verabreichungswegen, die eine systemische Exposition garantieren, zeigten keine spezielle Gefahr. Es gab keine nennenswerten Wirkungen auf die Fruchtbarkeit oder Reproduktionsleistung bei männlichen oder weiblichen Ratten oder Mäusen. Bei Studien mit Mäusen zur embryofetalen Entwicklung wurden Resorptionen und verminderte Ossifikation beobachtet, bei Ratten verminderte fetale Gewichte, verminderte Ossifikation, und unter der hohen Dosis von 10 mg Colistinbase pro Tag ein vermindertes postnatales Überleben. Eine embryofetale Studie mit Kaninchen berichtete keine Wirkungen bei intravenösen Dosen von bis zu 80 mg/kg Colistimethat-Natrium (32 mg Colistinbase/kg).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Bestandteile der PEG-Gelatine-Hartkapseln:

Gelatine
Polyethylenglykol
Gereinigtes Wasser
Natriumdodecylsulfat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Bis unmittelbar vor der Anwendung in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Kapseln befinden sich in Blisterpackungen aus OPA/Aluminium/PVC mit einer abziehbaren Deckfolie aus Polyester/Aluminium, die jeweils 8 oder 14 Hartkapseln enthalten.

Colobreathe ist in Packungen mit 8 oder 56 Hartkapseln erhältlich.

Jede Packung mit 56 Kapseln enthält einen Turbospin Pulverinhalator und 7 Blisterpackungen mit 8 Kapseln oder Turbospin Pulverinhalator und 4 Blisterpackungen mit 14 Kapseln (56 Hartkapseln), ausreichend für eine Anwendung über 4 Wochen.

Jede Packung mit 8 Kapseln enthält einen Turbospin-Pulverinhalator und 1 Blisterpackung mit 8 Hartkapseln, ausreichend für eine Anwendung über 4 Tage.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Kapseln: keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung. Der Turbospin-Inhalator ist nach dem Aufbrauchen der Behandlungspackung zu entsorgen.

Colobreathe-Kapseln dürfen nur mit dem Turbospin Inhalator angewendet werden.

So wenden Sie Colobreathe mithilfe des Turbospin-Inhalators an

Bei der Anwendung von Colobreathe sollte der Patient die folgenden Anweisungen beachten:

Den Turbospin vorbereiten

1. Entfernen Sie den Deckel. Er lässt sich leicht abziehen.
2. Schrauben Sie das Mundstück ab, so dass die Kammer des Turbospin-Inhalators sichtbar wird.
3. Entnehmen Sie eine einzelne Kapsel aus der Blisterpackung. Nach dem Herausnehmen muss die Kapsel sofort verwendet werden.
4. Die Kapsel vorsichtig mit dem breiteren Ende voran in die Kammer hineinstecken. Sie müssen dazu keine Kraft aufwenden.
5. Dann das Mundstück wieder anschrauben.

Durchbohren der Kapsel und Inhalieren des Arzneimittels

6. So wird die Kapsel durchbohrt:
 - Halten Sie den Inhalator mit dem Mundstück nach oben. Drücken Sie den Kolben leicht nach oben, bis die sichtbare Linie erreicht wird und Sie einen Widerstand spüren. Dadurch rastet die Kapsel ein und kann durchbohrt werden. Halten Sie das Gerät in dieser Position, bevor Sie mit dem Durchbohren beginnen.

- Jetzt, nachdem die Kapsel eingerastet ist, drücken Sie den Kolben ganz durch und lassen ihn dann wieder los.
 - Die Kapsel ist jetzt durchbohrt und der Inhalt kann inhaliert werden.
 - Die Kapsel **nur einmal** durchstechen. Möglicherweise sehen Sie nach dem Durchstechen einen kleinen Pulverstoß, der aus der Kammer freigesetzt wird. Dies ist normal.
7. Atmen Sie langsam aus und nehmen Sie dann das Mundstück zwischen Lippen und Zähne. Ihre Lippen müssen das Mundstück dicht umschließen. Achten Sie darauf, dass Sie die Luftschlitze während des Inhalierens nicht mit den Fingern oder dem Mund verschließen.
 8. Dann langsam und tief durch den Mund einatmen, so dass Sie hören oder spüren können, wie sich die Kapsel dreht.
 9. Nehmen Sie den Turbospin-Inhalator aus dem Mund und halten Sie Ihren Atem ca. 10 Sekunden oder solange wie ohne Anstrengung möglich an. Atmen Sie dann langsam aus.
 10. Wenn Sie nicht hören, dass die Kapsel sich dreht, steckt sie möglicherweise in dem Fach fest. Klopfen Sie in dem Fall leicht gegen die Kammer des Inhalators, um die Kapsel zu lösen. Versuchen Sie nicht, die Kapsel durch erneutes Drücken auf den Kolben zu lösen. Wenn die Kapsel nicht gelöst und das Pulver nicht inhaliert werden kann, entsorgen Sie die beschädigte Kapsel und die verbliebenen Pulverreste und verwenden Sie eine neue Kapsel.
 11. Wiederholen Sie die Schritte 7 und 8, um das Arzneimittel noch einmal zu inhalieren und sicherzustellen, dass die Kapsel vollständig geleert wurde.
 12. Sie können das Mundstück abschrauben, um zu prüfen, ob die Kapsel leer ist. Falls sie nicht leer ist, wiederholen Sie die Schritte 7, 8 und 9, bis der gesamte Inhalt inhaliert wurde.
 13. Danach den Mund gut mit Wasser ausspülen und das Wasser ausspucken.

Entfernen der leeren Kapsel aus dem Turbospin

14. Wenn die Kapsel leer ist, das Mundstück abschrauben und die leere Kapsel herausnehmen und entsorgen.

Zusatzinformationen

Beim langsamen Einatmen wird durch das Gehäuse des Turbospin-Inhalators Luft in die Kapselkammer gesaugt. Die winzig kleinen Arzneimittelteilchen in der Kapsel werden dabei vom Luftstrom erfasst und über die Atemwege in die Lunge transportiert.

Gelegentlich können sehr kleine Teilchen der Kapselhülle in den Mund oder die Atemwege gelangen.

- In dem Fall können Sie die Teilchen möglicherweise auf der Zunge oder in den Atemwegen spüren.
- Die Kapselhülle besteht aus Gelatine, die beim Verschlucken oder Einatmen für den Menschen unschädlich ist.
- Eine Kapsel kann leichter zerbrechen, wenn sie in Schritt 6 mehr als einmal durchbohrt wurde.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Essential Pharma Limited,
Vision Exchange Building,
Triq it-Territorjals, Zone 1,
Central Business District,
Birkirkara, CBD 1070, Malta

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/747/001 56 Hartkapseln (4 Blisterpackungen mit 14 Kapseln)
EU/1/11/747/002 8Hartkapseln (1 Blisterpackung mit 8 Hartkapseln)
EU/1/11/747/003 56 Hartkapseln (7 Blisterpackungen mit 8 Kapseln)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. Februar 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. September 2016

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Teva Pharmaceuticals Europe BV
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande

Millmount Healthcare Limited
Block 7, City North Business Campus
Stamullen
Co Meath
K32 YD60
Irland

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Str-3
89143 Blaubeuren
Deutschland

Laboratorios Licons, S.A.
Avda. Miralcampo, 7, Pol. Ind.
Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares (Guadalajara)
Spanien

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten

Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

• **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stimmt das Format und den Inhalt des Informationspakets für medizinisches Fachpersonal und Patienten mit der zuständigen nationalen Behörde vor der Einführung im Mitgliedsstaat ab.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass alle Ärzte, die Colobreathe erwartungsgemäß verschreiben oder anwenden werden, ein Informationspaket für medizinisches Fachpersonal und Patienten mit folgendem Inhalt erhalten:

- Die Fachinformation
- Das Patienteninformationsblatt
- Die „DVD Arzt“
- Die „DVD Patient“
- „DVD Arzt“-Informationen als „Informationsblatt“ für Ärzte, die keine Abspielmöglichkeit für die DVD haben
- „DVD Patient“-Informationen als „Informationsblatt“ für Patienten, die keine Abspielmöglichkeit für die DVD haben

Die „DVDs/Informationsblätter“ für Ärzte und Patienten sollten die folgenden wichtigen Elemente und Mitteilungen enthalten:

- Einführung zum Arzneimittel: Informationen zum Inhalt der Packung, d. h. dass eine 28-tägige Behandlung aus 56 Kapseln und einem Inhalator besteht. Erklärung, dass der Inhalator nach 28 Tagen entsorgt werden muss. Erklärung des Turbospins und seiner Funktionsweise.
- Information zur Notwendigkeit, die Behandlung einzuhalten, um den größtmöglichen Nutzen zu erzielen. Erklärung, dass inhalierte Antibiotika den Bedarf an intravenösen Antibiotika verringern können.
- Genaue Anweisungen zur Anwendung des Arzneimittels: vom Auspacken des Arzneimittels und bis zur Entsorgung der leeren Kapseln und des Inhalators. Einzelheiten zur Reinigung des Turbospin-Inhalators.
- Erörterung häufiger Nebenwirkungen, insbesondere Husten und Geschmacksstörungen: Erläuterung,
 - dass diese für die meisten Patienten lediglich lästig sind.
 - dass Patienten die Behandlung fortsetzen sollten.

- dass der Husten mit wiederholter Anwendung des Arzneimittels nachlässt und sich ungefähr nach dem ersten Monat stabilisieren sollte.

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Colobreathe 1.662.500 IE Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation
Colistimethat-Natrium

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 1.662.500 IE (dies entspricht in etwa 125 mg) Colistimethat-Natrium.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation.

8 Kapseln mit einem Turbospin Inhalator (1 Streifen mit 8 Hartkapseln)

56 Kapseln mit einem Turbospin Inhalator (4 Streifen mit 14 Kapseln)

56 Kapseln mit einem Turbospin Inhalator (7 Streifen mit 8 Kapseln)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Nur zur Inhalation.

Wie von Ihrem Arzt verordnet anwenden.

Die Kapseln nicht schlucken.

Nur zur Anwendung mit dem Turbospin Inhalator.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

Bis unmittelbar vor der Anwendung in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Essential Pharma Limited,
Vision Exchange Building,
Triq it-Territorjals, Zone 1,
Central Business District,
Birkirkara, CBD 1070, Malta

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/747/001 56 Hartkapseln (4 Streifen mit 14 Kapseln)
EU/1/11/747/002 8 Hartkapseln (1 Streifen mit 8 Hartkapseln)
EU/1/11/747/003 56 Hartkapseln (7 Streifen mit 8 Kapseln)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Colobreathe

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
--

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Colobreathe 1.662.500 IE Pulver zur Inhalation
Colistimethat-Natrium
Zur Inhalation

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

Essential Pharma Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Colobreathe 1.662.500 IE Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation Colistimethat-Natrium

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Colobreathe und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Colobreathe beachten?
3. Wie ist Colobreathe anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Colobreathe aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Colobreathe und wofür wird es angewendet?

Colobreathe enthält Colistimethat-Natrium, ein Antibiotikum das zur Gruppe der Polymyxine gehört.

Colobreathe wird bei erwachsenen Patienten und Kindern im Alter ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose zur Kontrolle von persistierenden Lungeninfektionen angewendet, die durch das Bakterium *Pseudomonas aeruginosa* verursacht werden. *Pseudomonas aeruginosa* ist ein sehr häufiges Bakterium, das nahezu alle Patienten mit zystischer Fibrose im Laufe ihres Lebens infiziert. Einige Menschen bekommen diese Infektion in jungen Jahren, andere viel später. Wenn diese Infektion nicht richtig kontrolliert wird, verursacht sie Lungenschäden.

Wie es wirkt

Colobreathe zerstört die Zellmembranen der Bakterien, wodurch sie abgetötet werden.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Colobreathe beachten?

Colobreathe darf nicht angewendet werden

- wenn Sie/Ihr Kind allergisch gegen Colistimethat-Natrium, Colistinsulfat oder Polymyxine sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Colobreathe anwenden.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen/Ihrem Kind jemals Folgendes aufgetreten ist:

- wenn Sie/Ihr Kind zuvor auf inhalative Trockenpulver-Arzneimittel negativ reagiert haben, falls dies nicht bereits mit Ihrem Arzt besprochen wurde;
- wenn Sie/Ihr Kind bereits an einer Muskelerkrankung mit der Bezeichnung Myasthenia gravis oder an der vererbten Erkrankung Porphyrie leiden;
- wenn Blut in Ihrem Sputum/dem Sputum Ihres Kindes ist (die Substanz, die Sie aufhusten)

Nach jeder Inhalation von Colobreathe sollten Sie den Mund mit Wasser ausspülen. Das Wasser nicht herunterschlucken. Durch die Mundspülung wird das Risiko, dass während der Behandlung eine

Superinfektion mit Pilzen im Mund auftritt, verringert. Auch der unangenehme Geschmack des Colistimethat-Natriums kann so gemildert werden.

Wenn Sie/Ihr Kind mit der Anwendung von Colobreathe beginnen, können Sie/Ihr Kind Husten, Kurzatmigkeit, Engegefühl in der Brust oder Keuchen haben. Die Anzahl dieser Nebenwirkungen kann sich bei der fortgesetzten Anwendung des Inhalators vermindern. Ihr Arzt kann Ihnen auch einen Bronchodilatator zur Anwendung vor oder nach der Anwendung von Colobreathe verordnen. Falls eine dieser Nebenwirkungen problematisch wird, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, der dann unter Umständen die Behandlung ändern wird. Wenn Sie oder Ihr Kind eine Nieren- oder Nervenerkrankung haben, ist bei der Anwendung von Colobreathe Vorsicht geboten. Informieren Sie Ihren Arzt darüber.

Wenn Sie oder Ihr Kind Colistimethat in anderer Form anwenden müssen, entweder als Injektion oder mit Hilfe eines Verneblers, ist Vorsicht geboten. Informieren Sie Ihren Arzt darüber.

Kinder

Geben Sie Colobreathe nicht Kindern unter 6 Jahren, da es nicht für sie geeignet ist.

Anwendung von Colobreathe zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie/Ihr Kind andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, insbesondere:

- wenn Sie oder Ihr Kind Aminoglykosid-Antibiotika zur Behandlung von Infektionen anwenden, ist Vorsicht geboten.
- wenn Sie oder Ihr Kind an Myasthenia gravis leiden und Makrolid-Antibiotika wie Azithromycin und Clarithromycin, oder Flurochinolone wie Norfloxacin und Ciprofloxacin einnehmen. Die gleichzeitige Einnahme von Colobreathe und dieser Arzneistoffe kann zu Problemen führen, wenn Sie oder Ihr Kind an Muskelschwäche leiden.
- wenn bei Ihnen oder Ihrem Kind Colistimethat als Injektion oder mit Hilfe eines Verneblers angewendet wird, ist Vorsicht geboten.
- wenn Sie oder Ihr Kind eine Vollnarkose erhalten müssen, ist Vorsicht geboten.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Es existieren keine Informationen über die Sicherheit von Colobreathe bei schwangeren Frauen. Ihr Arzt sollte Sie vor der Anwendung von Colobreathe darüber informieren, ob die Vorteile des Arzneimittels die Risiken überwiegen.

Colistimethat-Natrium kann in die Muttermilch übergehen. Bitte besprechen Sie die Anwendung von Colobreathe mit Ihrem Arzt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist möglich, dass Sie während der Anwendung von Colobreathe Schwindel und Verwirrtheit erleben oder Sehprobleme haben. Sie dürfen kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen, bis die Symptome verschwunden sind.

Colobreathe enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Colobreathe anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie/Ihr Kind sich nicht sicher sind.

Die erste Dosis sollte unter medizinischer Überwachung angewendet werden.

Die empfohlene Dosis beträgt

Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren

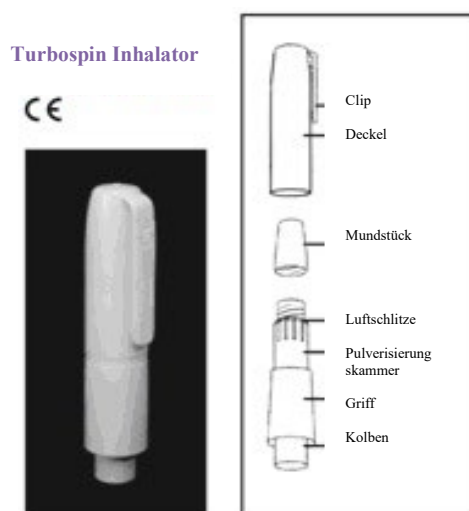
- Der Inhalt einer Colobreathe-Kapsel sollte zweimal täglich mit dem Turbospin Inhalator inhaliert werden.
- Zwischen den Dosen sollte ein Zeitraum von 12 Stunden liegen.

Reihenfolge, in der andere Behandlungen angewendet oder durchgeführt werden sollten

Wenn Sie/Ihr Kind andere Behandlungen für zystische Fibrose anwenden, sollten Sie/Ihr Kind diese in der folgenden Reihenfolge anwenden:

- Inhalative Bronchodilatoren
- Thorakale Physiotherapie
- Andere inhalative Arzneimittel
- Dann Colobreathe

Sie/Ihr Kind sollten sich die Reihenfolge Ihrer Behandlungen von Ihrem Arzt bestätigen lassen.



Art der Anwendung

Colobreathe wird mit dem Turbospin genannten Inhalator als Pulver aus der Kapsel in die Lungen inhaliert. Colobreathe kann nur mit diesem Inhalator angewendet werden.

Die Colobreathe-Kapseln nicht schlucken.

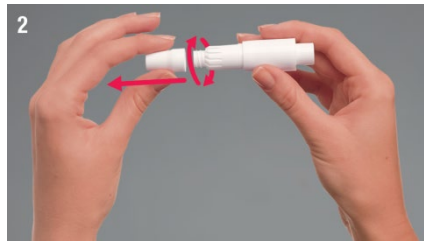
Folgen Sie der nachfolgend beschriebenen Vorgehensweise, um Colobreathe aus der Kapsel mit dem Turbospin Inhalator zu inhalieren. Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal sollte Ihnen/Ihrem Kind zeigen, wie das Arzneimittel inhaliert wird, wenn Sie/Ihr Kind mit der Behandlung beginnen:

So wenden Sie Colobreathe mithilfe des Turbospin-Inhalators an

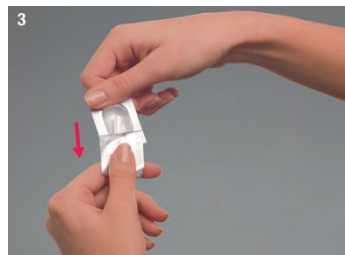
Den Turbospin vorbereiten



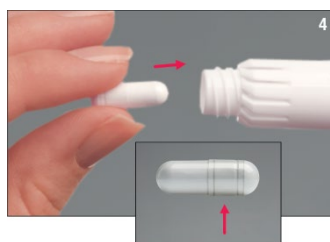
1. Entfernen Sie den Deckel. Er lässt sich leicht abziehen.



2. Schrauben Sie das Mundstück ab, so dass die Kammer des Turbospin-Inhalators sichtbar wird.



3. Entnehmen Sie eine einzelne Kapsel aus der Blisterpackung. Nach dem Herausnehmen muss die Kapsel sofort angewendet werden.

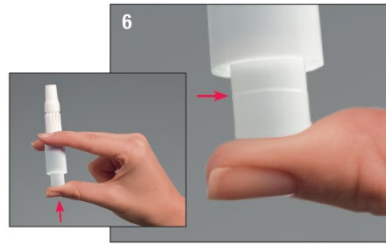


4. Die Kapsel vorsichtig mit dem breiteren Ende voran in die Kammer hineinstecken. Sie müssen dazu keine Kraft aufwenden.



5. Dann das Mundstück wieder aufschrauben.

Durchbohren der Kapsel und Inhalieren des Arzneimittels



6. So wird die Kapsel durchbohrt:
- Halten Sie den Inhalator mit dem Mundstück nach oben. Drücken Sie den Kolben leicht nach oben, bis die sichtbare Linie erreicht wird und Sie einen Widerstand spüren. Dabei rastet die Kapsel ein und kann durchbohrt werden. Halten Sie den Inhalator in dieser Position, bevor Sie mit dem Durchbohren beginnen.
 - Jetzt, nachdem die Kapsel eingerastet ist, drücken Sie den Kolben ganz durch und lassen ihn dann wieder los.
 - Die Kapsel ist jetzt durchbohrt und der Inhalt kann inhaliert werden.
 - Die Kapsel **nur einmal** durchstechen. Möglicherweise sehen Sie nach dem Durchstechen einen kleinen Pulverstoß, der aus der Kammer freigesetzt wird. Dies ist normal.



7. Atmen Sie langsam aus und nehmen Sie dann das Mundstück zwischen Lippen und Zähne. Ihre Lippen müssen das Mundstück dicht umschließen. Achten Sie darauf, dass Sie die Luftschlitze während des Inhalierens nicht mit den Fingern oder dem Mund verschließen.
8. Dann langsam und tief durch den Mund einatmen, so dass Sie hören oder spüren können, wie sich die Kapsel dreht.
9. Nehmen Sie den Turbospin-Inhalator aus dem Mund und halten Sie Ihren Atem ca. 10 Sekunden oder solange wie ohne Anstrengung möglich an. Atmen Sie dann langsam aus.
10. Wenn Sie nicht hören, dass die Kapsel sich dreht, steckt sie möglicherweise in dem Fach fest. Klopfen Sie in dem Fall leicht gegen die Kammer des Inhalators, um die Kapsel zu lösen. Versuchen Sie nicht, die Kapsel durch erneutes Drücken auf den Kolben zu lösen. Wenn die Kapsel sich nicht löst und das Pulver nicht inhaliert werden kann, entsorgen Sie die zerstörte Kapsel und die verbliebenen Pulverreste und verwenden eine neue Kapsel.
11. Wiederholen Sie die Schritte 7 und 8, um das Arzneimittel noch einmal zu inhalieren und sicherzustellen, dass die Kapsel vollständig geleert wurde.
12. Sie können das Mundstück abschrauben um zu prüfen, ob die Kapsel leer ist. Falls sie nicht leer ist, wiederholen Sie die Schritte 7, 8 und 9, bis der gesamte Inhalt inhaliert wurde.
13. Danach den Mund gut mit Wasser ausspülen und das Wasser ausspucken.

Entfernen der leeren Kapsel aus dem Turbospin

14. Wenn die Kapsel leer ist, das Mundstück abschrauben und die leere Kapsel herausnehmen und entsorgen.

Weitere Informationen

Beim langsamen Einatmen wird durch das Gehäuse des Turbospin-Inhalators Luft in die Kapselkammer gesaugt. Die winzig kleinen Arzneimittelteilchen in der Kapsel werden dabei vom Luftstrom erfasst und über die Atemwege in die Lunge transportiert.

Gelegentlich können sehr kleine Teilchen der Kapselhülle in den Mund oder die Atemwege gelangen.

- In dem Fall können Sie die Teilchen möglicherweise auf der Zunge oder in den Atemwegen spüren.
- Die Kapselhülle besteht aus Gelatine, die beim Verschlucken oder Einatmen für den Menschen unschädlich ist.
- Eine Kapsel kann leichter zerbrechen, wenn sie in Schritt 6 mehr als einmal durchbohrt wurde.

Reinigung des Turbospin Inhalators

Reinigen Sie den Turbospin Inhalator nach jeder Dosis wie folgt:

1. Den Kolben einige Male tief drücken, während die Kammer mit der Öffnung nach unten gehalten wird.
2. Die Kammer mit einem Tuch oder Wattestäbchen reinigen. Kein Wasser verwenden.
3. Das Mundstück wieder fest aufschrauben, den Deckel wieder aufsetzen, dann ist der Inhalator zur Anwendung für Ihre nächste Dosis bereit.

Wenn Sie/Ihr Kind eine größere Menge Colobreathe angewendet haben, als Sie/Ihr Kind sollten, oder wenn Sie versehentlich die Kapsel verschluckt haben, fragen Sie sofort Ihren Arzt um Rat.

Wenn Sie/Ihr Kind die Anwendung von Colobreathe vergessen haben

Wenn Sie/Ihr Kind vergessen haben, eine Colobreathe-Dosis anzuwenden, sollten Sie/Ihr Kind Ihre vergessene Dosis anwenden, sobald Sie/Ihr Kind sich daran erinnern. Sie/Ihr Kind dürfen keine 2 Dosen innerhalb von 12 Stunden anwenden. Danach die Behandlung gemäß den Anweisungen fortsetzen.

Wenn Sie/Ihr Kind die Anwendung von Colobreathe abbrechen

Brechen Sie Ihre Behandlung nicht ab, bevor Ihr Arzt Ihnen dies erlaubt. Ihr Arzt entscheidet, wie lange Ihre Behandlung/die Behandlung Ihres Kindes dauern sollte.

Wenn Sie/Ihr Kind weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Allergische Reaktionen

Eine allergische Reaktion auf Colobreathe ist möglich (typischerweise können ernste allergische Reaktionen Hautausschläge, Schwellungen von Gesicht, Zunge und Hals, Unfähigkeit zu Atmen durch Verengung der Luftwege und Bewusstlosigkeit verursachen). **Wenn Sie/Ihr Kind Zeichen einer allergischen Reaktion erleben, müssen Sie dringend medizinische Hilfe in Anspruch nehmen.**

Andere mögliche Nebenwirkungen

Sie/Ihr Kind können nach der Inhalation von Colobreathe einen unangenehmen Geschmack im Mund bekommen.

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Atemprobleme
- Husten, Rachenreizung
- Raue, schwache Stimme oder sogar Stimmverlust
- Unangenehmer Geschmack

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Kopfschmerzen
- Klingende oder summende Geräusche im Ohr, Gleichgewichtsstörung
- Bluthusten, Keuchen, Brustbeschwerden, Asthma, produktiver Husten (mit aufgehustetem Schleim), Infektionen der Lunge, Lungenknistern (dies hört Ihr Arzt, wenn er Ihre Lungen mit einem Stethoskop abhört)
- Erbrechen, Übelkeit
- Veränderungen Ihrer Lungenfunktion (Diagnose durch Tests)
- Gelenkschmerzen
- Energiemangel, Müdigkeit
- Erhöhte Temperatur

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Allergische (Überempfindlichkeits-) Reaktionen, Zeichen dafür können u. a. Hautausschlag und Juckreiz sein
- Gewichtsschwankungen, verminderter Appetit
- Angst
- Anfälle
- Schläfrigkeit
- Verstopfte Ohren
- Schmerzen in der Brust
- Kurzatmigkeit
- Nasenbluten, Katarrh (Schleim in Ihrer Nase, wodurch sie sich verstopft anfühlen kann), Aufhusten von dickem grünem Schleim, Schmerzen in Rachen und Nebenhöhlen
- Ungewöhnliche Geräusche in der Brust (diese hört Ihr Arzt, wenn er Ihre Lungen mit einem Stethoskop abhört)
- Diarrhoe, Blähungen
- Übermäßige Speichelproduktion
- Zahnschmerzen
- Protein im Urin (Diagnose durch Tests)
- Durst

Die oben genannten Nebenwirkungen wurden bei Menschen jeden Alters mit vergleichbarer Häufigkeit beobachtet.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Colobreathe aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Colobreathe nicht über 25 °C lagern.

Bis unmittelbar vor der Anwendung in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Wenn Sie/Ihr Kind versehentlich die Folie abziehen und Kapseln freiliegen, diese Kapseln bitte entsorgen.

Entsorgen Sie den Turbospin-Inhalator nach dem Aufbrauchen einer Behandlungspackung.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Colobreathe enthält

Der Wirkstoff ist Colistimethat-Natrium. Jede Kapsel enthält 1.662.500 IE (dies entspricht in etwa 125 mg) Colistimethat-Natrium.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Kapselhülle

Gelatine

Polyethylenglykol

Natriumdodecylsulfat

Gereinigtes Wasser

Wie Colobreathe aussieht und Inhalt der Packung

Colobreathe Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation (Pulver zur Inhalation) wird als kleine, durchsichtige Gelatine-Hartkapsel geliefert, die ein feines weißes Pulver enthält.

Der Turbospin ist ein durch Einatmen betriebener Trockenpulver-Inhalator aus Polypropylen und rostfreiem Stahl.

Die Kapseln befinden sich in Blisterpackungen, die in Umkartons verpackt sind. Diese enthalten:

- 56 Hartkapseln und einen Turbospin-Pulverinhalator, ausreichend für eine Anwendung über 4 Wochen.
- 8 Hartkapseln und einen Turbospin-Pulverinhalator, ausreichend für eine Anwendung über 4 Tage.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Essential Pharma Limited,
Vision Exchange Building,
Triq it-Territorjals, Zone 1,
Central Business District,
Birkirkara, CBD 1070, Malta

Hersteller

Teva Pharmaceuticals Europe BV
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande

Millmount Healthcare Limited
Block 7, City North Business Campus
Stamullen
Co Meath
K32 YD60
Irland

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Str-3
89143 Blaubeuren
Deutschland

Laboratorios Liconsa, S.A.
Avda. Miralcampo, 7, Pol. Ind.
Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares (Guadalajara)
Spanien

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Februar 2024.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.