Colobreathe 1.662.500 IE-Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Kapsel enthält 1.662.500 IE, dies entspricht in etwa 125 mg Colistimethatnatrium.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel mit Pulver zur Inhalation (Pulver zur Inhalation).
Harte, transparente 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

Um die korrekte Anwendung des Arzneimittels zu gewährleisten, sollte ein Arzt oder eine andere medizinische Fachkraft dem Patienten zeigen, wie der Inhalator zu benutzen ist. Die erste Dosis sollte dabei unter ärztlicher Aufsicht angewendet werden.
Die Wirksamkeit von Colobreathe wurde in einer Studie mit einer Dauer von 24 Wochen demonstriert. Die Therapie kann fortgeführt werden, solange der Arzt glaubt, dass der Patient einen therapeutischen Nutzen davon hat.

Erwachsene

1 Kapsel zur Inhalation zweimal täglich.
Das Dosisintervall sollte so nah wie möglich an 12 Stunden liegen.

Kinder und Jugendliche

Kinder im Alter von 6 Jahren und älter

Für Kinder im Alter von 6 Jahren und darüber gelten die gleichen Dosisempfehlungen wie für Erwachsene.

Kinder im Alter unter 6 Jahren und jünger

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Colobreathe bei Kindern im Alter von unter 6 Jahren ist bisher nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Art der Anwendung

Nur zur Inhalation.
Colobreathe-Kapseln dürfen nur mit dem Turbospin Pulverinhalator angewendet werden.
Wenn andere Behandlungen angewendet werden, sollte dies in folgender Reihenfolge geschehen:
Inhalative Bronchodilatatoren
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 Beta$_2$-Agonisten vor oder nach der Inhalation von trockenem Colistimethat-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 Colobreathe 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 Colistimethatnatrium 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 Colistimethatnatrium ist Vorsicht geboten.

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

Sonstiges

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

Bei Patienten mit Porphyrie sollte Colistimethatnatrium mit extremer Vorsicht angewendet werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit wurde in kontrollierten Studien bis zu 24 Wochen lang beurteilt. Colobreathe wurde nur bei Patienten mit (prozentual vorhergesagten) FEV1-Werten zwischen 25% und 75% und ohne Belege für eine akute Verschlimmerung bei der Aufnahme in die Studie beurteilt (siehe Abschnitt 5.1).

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 in anderen Arzneiformen Vorsicht geboten.

Es wurden keine in-vivo-Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Colistimethatnatrium 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 Colistimethatnatrium 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 Colistimethatnatrium als Inhalation nur mit Vorsicht angewendet werden.

Die gleichzeitige Behandlung mit Colistimethatnatrium 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

Es liegen keine ausreichenden Daten für die Anwendung von inhalativem Colistimethatnatrium bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Studien mit intravenöser Einzeldosis bei schwangeren Frauen zeigen, dass Colistimethatnatrium die Plazentaschranke überschreitet, folglich besteht ein Potenzial für fetale Toxizität bei Verabreichung während der Schwangerschaft. Colistimethatnatrium sollte während der Schwangerschaft nur dann eingenommen werden, wenn der Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fötus übertrifft.

Stillzeit

Resorbiertes Colistimethatnatrium kann in die Muttermilch ausgeschieden werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Colistimethatnatrium verzichtet werden soll/die Behandlung mit Colistimethatnatrium zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Colistimethatnatrium 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

Es wurden keine Studien über die Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Basierend auf dem Sicherheitsprofil von Colistimethatnatrium kann es jedoch 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 be-

handelt. 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 beta$_2$-Agonisten kontrolliert werden.

Entzündungen von Hals oder Mund wurden mit vernebeltem Colistimethatnatrium 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 (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥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.

Sehr häufig	***Häufig***	***Gelegentlich***
Erkrankungen des Immunsystems		
		Medikamenten-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 Erwachsenen und Kindern im Alter von 6 – 17 Jahren verabreicht 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

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.
Es gibt kein spezielles Antidot, die Behandlung erfolgt durch unterstützende Therapie. Maßnahmen zur Erhöhung der Eliminationsrate von Colistimethatnatrium, 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

Colistimethatnatrium (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 Colistimethatnatrium 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 Medikamentenklassen führt.
Der epidemiologische Cut-Off-Wert (ECOFF) für Colistimethatnatrium 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 Colistimethatnatrium 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 Colistimethatnatrium 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 Behandlungs-unterschied*	*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-Infection/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 AUC_{0-6} und die dosisangepasste AUC_{0-6} (AUC_{0-6}/Dosis) für CMS insgesamt und freies Colistin insgesamt bei Kindern und Jugendlichen gleich, während in der Erwachsenengruppe ein höherer AUC_{0-6}-Wert beobachtet wurde. Bei einer Anpassung der AUC_{0-6} nach Dosis und Körpergewicht wurde bei Kindern ein geringfügig höherer Wert für AUC_{0-6}/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

Colistimethatnatrium 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 Medikament 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 Colistimethatnatrium 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 Colistimethatnatrium (32 mg Colistinbase/kg).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25ºC lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Colobreathe ist in Packungen mit 8 bzw. 56 Hartkapseln erhältlich.

Die Kapseln befinden sich in Aluminium-Blisterstreifen mit jeweils 8 oder 14 Hartkapseln. Die Blisterverpackung besteht aus OPA/Aluminium/PVC mit einer abziehbaren Deckfolie aus Polyester/Aluminium.

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

über 4 Wochen.
Jede Packung mit 8 Kapseln enthält einen Turbospin-Pulverinhalator und 1 Streifen mit 8 Hartkapseln, ausreichend für eine Anwendung über 4 Tage.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.
Der Turbospin ist ein durch Einatmen betriebener Trockenpulver-Inhalator aus Polypropylen und rostfreiem Stahl.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Für Kapseln gibt es keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung. Das Turbospin-Gerät sollte nach dem Aufbrauchen der Behandlungspackung entsorgt werden.
Colobreathe-Kapseln dürfen nur mit dem Turbospin Inhalator verabreicht werden.

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 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 Medikaments

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 Medikament 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

Forest Laboratories UK, Ltd.
Whiddon Valley

Barnstaple
North Devon
EX32 8NS
Großbritannien

8. Zulassungsnummer

EU/1/11/747/001-003

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

13. Februar 2012

10. Stand der Information

November 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.