

# Colobreathe 1.662.500 IE



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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 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

# Colobreathe 1.662.500 IE



## 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<sub>2</sub>-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).

## 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).

# Colobreathe 1.662.500 IE



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. Colistimethat-Natrium 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 beta<sub>2</sub>-Agonisten kontrolliert werden.

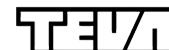
Entzündungen von Hals oder Mund wurden mit vernebeltem Colistimethat-Natrium berichtet und können mit Colobreathe auftreten. Dies kann mit einer *Candida albicans*-Infektion oder mit einer Überempfindlichkeit im Zusammenhang stehen. Ein Hautausschlag kann ebenfalls auf eine Überempfindlichkeit hindeuten, 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:

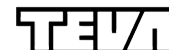
Die genannten Häufigkeiten entsprechen folgenden Inzidenzen: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren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

## Colobreathe 1.662.500 IE



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

## Colobreathe 1.662.500 IE



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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) 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

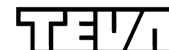
Pharmakotherapeutische Gruppe: antibakterielle Wirkstoffe zur systemischen Verwendung, andere antibakterielle Wirkstoffe.

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.

# Colobreathe 1.662.500 IE



## 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 FEV<sub>1</sub>-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 FEV<sub>1</sub>-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 FEV<sub>1</sub>-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 FEV<sub>1</sub>-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).

# Colobreathe 1.662.500 IE



## 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  $AUC_{0-6}$  ( $AUC_{0-6} / \text{Dosis}$ ) 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  $AUC_{0-6} / \text{Dosis} / \text{Körpergewicht}$  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  
Natriumlaurylsulfat

# Colobreathe 1.662.500 IE



## 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.



# Colobreathe 1.662.500 IE



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

Teva B.V  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Niederlande.

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/747/001 56 Hartkapseln (4 Blisterpackungen mit 14 Kapseln)  
EU/1/11/747/002 8 Hartkapseln (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: 13/02/2012  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26/09/2016

## 10. STAND DER INFORMATION

Februar 2017

---

# Colobreathe 1.662.500 IE



---

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