

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Colobreathe 1.662.500 UI polvere per inalazione, capsule rigide.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 1.662.500 UI, che equivalgono approssimativamente a 125 mg di colistimetato di sodio.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione, capsula rigida (polvere per inalazione).
Capsule rigide di gelatina PEG trasparente contenenti una sottile polvere bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Colobreathe è indicato per la gestione delle infezioni polmonari croniche causate da *Pseudomonas aeruginosa* in pazienti con fibrosi cistica (FC) di età pari o superiore a 6 anni (vedere paragrafo 5.1). Si devono considerare le indicazioni ufficiali relative all'uso appropriato dei principi attivi antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e bambini di età pari o superiore a 6 anni

Una capsula da inalare due volte al giorno.

L'intervallo tra le dosi deve essere quanto più vicino possibile alle 12 ore.

L'efficacia di Colobreathe è stata dimostrata in uno studio della durata di 24 settimane. Il trattamento deve essere continuato fino a quando il medico non ritiene che il paziente ottenga un beneficio clinico.

Compromissione renale

Non sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Colobreathe nei bambini di età inferiore a 6 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Solo per uso inalatorio.

Le capsule Colobreathe devono essere utilizzate solo con l'inalatore a polvere Turbospin.

Le capsule non devono essere ingerite.

Per la corretta assunzione del medicinale, è necessario che un medico o altro operatore sanitario mostri al paziente come usare l'inalatore e che la prima dose venga assunta sotto supervisione medica.

Se vengono assunti altri trattamenti, devono rispettare l'ordine seguente:

- Broncodilatatori inalati

- Fisioterapia toracica
- Altri medicinali inalati
- Colobreathe

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, alla colistina solfato o alla polimixina B.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Broncospasmo e tosse

Dopo l'inalazione si possono osservare broncospasmo o tosse. Di solito queste reazioni scompaiono o si riducono significativamente con l'uso continuato e possono essere alleviate con opportuno pretrattamento con beta₂-agonisti prima o dopo l'inalazione di colistimetato di sodio polvere secca. Se il broncospasmo o la tosse rimangono problematici, sospendere il trattamento.

Emottisi

L'emottisi è una complicanza della fibrosi cistica ed è più frequente negli adulti. L'uso di colistimetato di sodio in pazienti con emottisi clinicamente significativa deve essere intrapreso o continuato solo se si ritiene che il beneficio del trattamento superi il rischio di indurre ulteriori emorragie.

Esacerbazione respiratoria acuta

Se si sviluppa esacerbazione respiratoria acuta, si deve effettuare una terapia aggiuntiva con un principio attivo antibatterico per via endovenosa od orale.

Superinfezione fungina orale

Dopo l'inalazione di Colobreathe, sciacquare la bocca con acqua. Non ingerire l'acqua usata per il risciacquo. Il risciacquo può ridurre il rischio di sviluppare superinfezioni fungine orali durante il trattamento e può ridurre il gusto sgradevole associato al colistimetato di sodio.

Nefrotossicità/neurotossicità

In seguito a inalazione di Colobreathe si verifica assorbimento transpolmonare molto basso di colistimetato (vedere paragrafo 5.2). Occorre comunque cautela nella somministrazione di Colobreathe a pazienti con predisposizione nota a eventi nefrotossici o neurotossici.

Usare prudenza nella co-somministrazione di Colobreathe e colistimetato di sodio per via parenterale o nebulizzato.

Usare prudenza nella co-somministrazione di colistimetato di sodio e medicinali potenzialmente nefrotossici o neurotossici, compresi i miorilassanti non depolarizzati (vedere paragrafo 4.5).

Altro

Colobreathe deve essere usato con estrema cautela in pazienti con miastenia gravis, a causa del possibile blocco neuromuscolare indotto da farmaci.

Si deve usare con estrema cautela il colistimetato di sodio in pazienti con porfiria.

Sicurezza ed efficacia sono state valutate in studi controllati per un massimo di 24 settimane (vedere paragrafo 5.1).

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Non esiste esperienza sull'uso di Colobreathe in concomitanza ad altri principi attivi antibatterici inalati.

Usare prudenza con l'uso concomitante di altre formulazioni di colistimetato di sodio poiché l'esperienza d'uso è limitata e vi è la possibilità di tossicità additiva.

Non sono stati condotti studi di interazione *in vivo*.

Il colistimetato di sodio e la colistina sono stati esaminati *in vitro* allo scopo di determinare gli effetti sull'espressione degli enzimi del citocromo P450 (CYP) del trattamento di colture primarie di epatociti umani freschi. Il trattamento con colistimetato di sodio o colistina non induce l'attività di alcuno degli enzimi esaminati (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 e 3A4/5).

Occorre cautela con l'uso concomitante di colistimetato di sodio per inalazione con altri medicinali potenzialmente nefrotossici o neurotossici come gli aminoglicosidi o i medicinali bloccanti neuromuscolari come i principi attivi curariformi.

Il trattamento concomitante con colistimetato di sodio e macrolidi come azitromicina e claritromicina o fluorochinoloni come norfloxacina e ciprofloxacina deve essere intrapreso con cautela in pazienti con miastenia gravis (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso del colistimetato di sodio in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi su animali utilizzando la somministrazione parenterale hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Studi sulla dose singola somministrata per via endovenosa durante la gravidanza in esseri umani indicano che il colistimetato di sodio attraversa la placenta e conseguentemente può provocare tossicità fetale se somministrato durante la gravidanza.

Il colistimetato di sodio non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Dati fisico-chimici suggeriscono l'escrezione del colistimetato di sodio nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento con latte materno o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con colistimetato di sodio tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Il colistimetato di sodio non evidenzia effetti rilevanti sulla fertilità in ratti o topi maschio o femmina.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sulla base del profilo di sicurezza del colistimetato di sodio si può verificare neurotossicità, con possibili capogiri, confusione o disturbi visivi. I pazienti devono essere avvisati di non guidare o usare macchinari in tale eventualità.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

La sicurezza di Colobreathe è stata valutata in un totale di 237 soggetti (225 pazienti con fibrosi cistica e 12 volontari sani). Tra questi, 187 pazienti di età pari o superiore a 6 anni sono stati esposti a Colobreathe alla dose di una capsula due volte al giorno in uno studio comparativo di fase 3 della durata di 24 settimane. 32 pazienti avevano da 6 a 12 anni, 41 pazienti avevano da 13 a 17 anni e 114 pazienti avevano un'età superiore a 18 anni. Le reazioni avverse segnalate più comunemente, come percentuale di tutti i pazienti trattati con Colobreathe, sono state gusto sgradevole (62%), tosse (59,4%), irritazione della gola (43,9%), dispnea (16,6%) e disfonia (10,7%). L'inalazione può indurre tosse o broncospasmo controllabile mediante pretrattamento con beta₂-agonisti inalati.

È stato segnalato mal di gola o dolore alla bocca con il colistimetato di sodio nebulizzato e può verificarsi con Colobreathe. Può essere correlato a infezioni da *Candida albicans* o ipersensibilità. Le eruzioni cutanee possono inoltre indicare ipersensibilità; se si verificano, il trattamento deve essere sospeso.

Tabella delle reazioni avverse

Nello studio clinico della durata di 24 settimane sono state osservate le seguenti reazioni avverse, in tutte le fasce di età:

La frequenza è definita come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto rara ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Nell'ambito di ciascuna fascia di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità al farmaco
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Fluttuazioni ponderali, diminuzione dell'appetito
Disturbi psichiatrici			Ansia
Patologie del sistema nervoso		Disturbi dell'equilibrio, cefalea	Convulsioni, sonnolenza
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Tinnito	Congestione auricolare
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea, tosse, disfonia, irritazione della gola	Emottisi, broncospasmo, asma, respiro sibilante, fastidio toracico, infezione delle vie respiratorie inferiori, tosse produttiva, crepitii polmonari	Dolore toracico, dispnea esacerbata, dolore faringolaringeo, epistassi, espettorato purulento, suoni polmonari anomali, aumento della secrezione delle vie respiratorie superiori
Patologie gastrointestinali	Disgeusia	Vomito, nausea	Diarrea, mal di denti, ipersecrezione salivare, flatulenza
Patologie del sistema muscoloscheletrico e		Artralgia	

del tessuto connettivo			
Patologie renali e urinarie			Proteinuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Piressia, astenia, stanchezza	Sete
Esami diagnostici		Diminuzione del volume espiratorio forzato	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Errore farmacologico

Popolazione pediatrica

Nello studio clinico di 24 settimane, durante il quale Colobreathe è stato somministrato due volte al giorno ad adulti e bambini di 6-17 anni di età, le reazioni avverse identificate nella popolazione pediatrica sono state simili a quelle della popolazione generale. Le reazioni avverse segnalate più comunemente, come percentuale dei pazienti trattati con Colobreathe, sono state tosse (55%), gusto sgradevole (51%), irritazione della gola (34%), dispnea (10%) e disfonia (10%).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Attualmente non vi è esperienza di sovradosaggio con l'uso di Colobreathe. Tuttavia, il sovradosaggio potrebbe determinare una maggior esposizione sistemica.

Il sovradosaggio è poco probabile con l'inalazione, ma è stato riconosciuto con l'uso sistemico. I segni e sintomi più comuni del sovradosaggio per via endovenosa includono instabilità, parestesia e capogiri. Può inoltre provocare blocco neuromuscolare, che può determinare debolezza muscolare, apnea e possibile arresto respiratorio. Il sovradosaggio può anche causare insufficienza renale acuta, caratterizzata da una minor produzione di urina e da un innalzamento delle concentrazioni sieriche di BUN e creatinina.

Gestione

Poiché non esistono antidoti specifici, un eventuale sovradosaggio deve essere gestito con terapia di sostegno. Possono essere tentate misure atte ad aumentare il tasso di eliminazione del colistimetato di sodio, come diuresi del mannitolo, prolungata emodialisi o dialisi peritoneale, la cui efficacia tuttavia non è nota.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico, altri antibatterici.

Codice ATC: J01XB01

Meccanismo d'azione

Il colistimetato di sodio (CMS) è un principio attivo costituito da un polipeptide ciclico antibatterico derivato dal *Bacillus polymyxa var. colistinus*, appartenente al gruppo delle polimixine. Le polimixine agiscono danneggiando la membrana cellulare; i risultanti effetti fisiologici sono letali per il batterio. Le polimixine sono selettive per i batteri Gram-negativi con membrana esterna idrofoba.

Resistenza

I batteri resistenti sono caratterizzati da modificazioni dei gruppi fosfato dei lipopolisaccaridi, sostituiti da etanolammina o amminoarabinosio. I batteri Gram-negativi resistenti naturalmente, come *Proteus mirabilis* e *Burkholderia cepacia*, evidenziano una sostituzione completa dei fosfati lipidici con etanolammina o amminoarabinosio.

Resistenza crociata

È da attendersi resistenza crociata tra colistimetato di sodio e polimixina B. Dal momento che il meccanismo d'azione delle polimixine differisce da quello di altri principi attivi antibatterici, non si prevede che la resistenza alla colistina e alla polimixina mediante il solo meccanismo di cui sopra determini resistenza ad altre classi di farmaci.

Il cut-off epidemiologico del colistimetato di sodio per *Pseudomonas aeruginosa*, che differenzia la popolazione wild type da isolati con tratti di resistenza acquisita, è di 4 mg/ml.

Efficacia clinica

Lo studio di fase 3 era uno studio randomizzato, in aperto, con comparatore attivo, volto a confrontare l'efficacia di colistimetato di sodio 1.662.500 UI polvere secca per inalazione rispetto a tobramicina soluzione per inalazione per nebulizzatore, 300 mg/5 ml, in 380 soggetti con fibrosi cistica documentata complicata da infezione polmonare cronica da *Pseudomonas aeruginosa*. I soggetti erano di età pari o superiore a 6 anni e presentavano una FEV₁ % predetta del 25-75%. Tutti i soggetti dovevano inoltre aver completato con successo un minimo di due cicli di run-in con soluzione nebulizzata di tobramicina prima della randomizzazione. I soggetti sono stati randomizzati a ricevere una capsula da 1.662.500 UI di colistimetato di sodio, due volte al giorno, oppure 300 mg di tobramicina, due volte al giorno. Va notato che il trattamento non è stato interrotto quando i pazienti ricevevano in concomitanza principi attivi antibatterici per via parenterale.

L'efficacia è stata misurata dalla variazione della FEV₁ % predetta rispetto al basale dopo un periodo di trattamento di 24 settimane.

I risultati per la popolazione intent-to-treat (ITT) relativi all'outcome primario di efficacia sono indicati di seguito:

Variazione della FEV₁ (% predetta) rispetto al basale alla Settimana 24 (popolazione ITT)

Gruppo di pazienti	Colobreathe (media)	Tobramicina (media)	Differenza tra trattamenti corretta	IC 95%
Tutti i pazienti usando la LOCF	-0,90 (n=183)	0,35 (n=190)	-0,97	-2,74, 0,86
Pazienti completati	0,39 (n=153)	0,78 (n=171)	-0,29	-2,21, 1,71

I dati relativi al parametro di outcome primario, la variazione della FEV₁ % predetta, non presentano una distribuzione normale. La differenza tra trattamenti corretta e l'intervallo di confidenza al 95% sono stati riconvertiti dai dati trasformati. La popolazione ITT ha escluso pazienti trattati ma che non hanno manifestato evidenze di infezione cronica.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Colobreathe in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per l'infezione polmonare/colonizzazione da *Pseudomonas aeruginosa* in pazienti con fibrosi cistica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito all'inalazione di Colobreathe, il colistimetato non viene assorbito in misura significativa dai polmoni. In seguito alla somministrazione di Colobreathe alla dose di 1.662.500 UI due volte al giorno per 7 giorni in pazienti adulti, adolescenti e pediatrici con fibrosi cistica sono stati osservati valori medi di C_{max} per il colistimetato totale fino a 455 ng/ml (media negli adulti). La T_{max} per il colistimetato totale è stata registrata in un intervallo post-dose compreso tra 30 minuti e 1 ora. Benché l'analisi PK di popolazione abbia dimostrato che l'età è una covariata statisticamente significativa, l' AUC_{0-6} e l' AUC_{0-6} aggiustata per la dose (AUC_{0-6}/D) per il CMS totale e la colistina libera totale sono risultate simili nei bambini e negli adolescenti, mentre valori più elevati di AUC_{0-6} sono stati osservati negli adulti. Quando l' AUC_{0-6} è stata aggiustata per dose e peso corporeo, nei bambini è stata osservata una $AUC_{0-6}/D/P$ per il CMS totale e la colistina libera totale leggermente più elevata. Tutti i tre gruppi hanno mostrato un'alta variabilità PK. Pertanto, l'aggiustamento della dose nei gruppi di età inferiore non è considerato necessario.

Alte concentrazioni di colistina libera totale (media 23,5 mg/l) e di colistimetato totale (media 178 mg/l) sono state riscontrate nell'espettorato 1 ora post-dose in tutti i gruppi di età il Giorno 8, in seguito a somministrazione BID per 7 giorni.

Nei soggetti normali l'assorbimento del colistimetato nel tratto gastrointestinale non avviene in quantità apprezzabile.

Distribuzione

Il legame alle proteine è basso. Le polimixine persistono nel fegato, nei reni, nel cervello, nel cuore e nei muscoli. Uno studio su pazienti con fibrosi cistica riporta un volume di distribuzione allo stato stazionario di 0,09 l/kg.

Biotrasformazione

Il colistimetato di sodio è convertito alla base *in vivo*. Poiché l'80% di una dose parenterale può essere recuperato immutato nell'urina e non si ha escrezione biliare, si può ritenere che il farmaco rimanente è inattivato nei tessuti. Il meccanismo è sconosciuto.

Eliminazione

Uno studio sull'assorbimento per via sistemica di Colobreathe ha documentato un'escrezione urinaria minima, con meno del 3% della dose di Colobreathe escreta nelle urine sotto forma di colistimetato di sodio e colistina. Pertanto, l'aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale non è considerato necessario. L'emivita terminale media stimata per il CMS totale e la colistina libera totale è risultata rispettivamente di 3,0 e 6,4 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di genotossicità.

Studi su animali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute o tossicità per la riproduzione, con vie di somministrazione che hanno assicurato l'esposizione sistemica, non hanno rivelato rischi particolari. Non sono emersi effetti rilevabili sulla fertilità o sulle prestazioni riproduttive generali in ratti o topi maschio o femmina. In studi dello sviluppo embrio-fetale nel topo sono stati osservati

riassorbimenti e ridotta ossificazione, e nel ratto pesi fetali ridotti, ossificazione ridotta e, alla dose elevata di 10 mg di colistina base/die, ridotta sopravvivenza post-natale. Uno studio embrio-fetale nel coniglio non ha riportato effetti a dosi endovenose di colistimetato di sodio fino a 80 mg/kg (32 mg di colistina base/kg).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Componenti delle capsule rigide in gelatina PEG:

Gelatina
Polietilenglicole
Acqua purificata
Sodio laurilsolfato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

Conservare nella confezione originale fino al momento dell'uso per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le capsule sono contenute in blister di oPA/alluminio/PVC con pellicola staccabile di poliestere/alluminio. Ciascun blister contiene 8 oppure 14 capsule rigide.

Colobreathe è disponibile in confezioni contenenti 8 o 56 capsule rigide.

Ogni confezione da 56 capsule contiene un inalatore a polvere Turbospin e 7 blister di 8 capsule o un inalatore a polvere Turbospin e 4 blister di 14 capsule (56 capsule rigide), sufficienti per 4 settimane.

Ogni confezione da 8 capsule contiene un inalatore a polvere Turbospin e 1 blister di 8 capsule rigide sufficienti per 4 giorni.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Capsule: non vi sono istruzioni particolari per lo smaltimento. Il dispositivo Turbospin deve essere smaltito al termine dell'utilizzo della confezione di trattamento.

Le capsule di Colobreathe devono essere somministrate esclusivamente utilizzando l'inalatore Turbospin.

Uso di Colobreathe con l'inalatore Turbospin

I pazienti in trattamento con Colobreathe devono osservare le seguenti istruzioni:

Preparazione dell'inalatore Turbospin

1. Rimuovere il tappo. È sufficiente sfilarlo delicatamente.
2. Svitare il boccaglio, esponendo la camera dell'inalatore Turbospin.
3. Estrarre una sola capsula dal blister. Una volta estratta, la capsula deve essere usata immediatamente.
4. Inserire delicatamente la capsula nella camera esponendo per prima l'estremità più grande. Non occorre esercitare alcuna pressione.
5. Ora avvitare nuovamente il boccaglio sull'inalatore.

Foratura della capsula e inalazione del medicinale

6. Per forare la capsula:
 - Tenendo l'inalatore con il boccaglio verso l'alto, spingere delicatamente il pistone verso l'alto fino a raggiungere la linea visibile. La resistenza che si avverte indica che la capsula è correttamente posizionata e pronta per essere forata. Mantenere il dispositivo in questa posizione prima di procedere con la foratura.
 - Ora, con la capsula inserita all'interno della camera, continuare a spingere il pistone fino in fondo e quindi rilasciare.
 - A questo punto la capsula è stata forata ed è possibile inalarne il contenuto.
 - **Non** forare la capsula più di una volta. Una volta forata la capsula, dalla camera può fuoriuscire un po' di polvere. È normale.
7. Espirare lentamente. Collocare il boccaglio tra le labbra e i denti. Serrare le labbra attorno al boccaglio. Fare attenzione a non coprire le fessure per l'aria con le dita durante l'inalazione.
8. Quindi, inspirare lentamente e profondamente con la bocca in misura sufficiente a sentire la capsula ruotare nel dispositivo.
9. Allontanare il dispositivo Turbospin dalla bocca e trattenere il respiro per circa 10 secondi o per il tempo confortevole, quindi espirare lentamente.
10. Se non si sente la capsula ruotare, è possibile che sia bloccata. Per sbloccarla, battere delicatamente con le dita sulla camera dell'inalatore. Non cercare di sbloccare la capsula premendo ripetutamente il pistone. Se è impossibile sbloccare la capsula e inalare la polvere, eliminare la capsula rotta e l'eventuale polvere residua e usare una nuova capsula.
11. Inalare nuovamente il medicinale ripetendo i punti 7 e 8 per assicurarsi che la capsula sia vuota.
12. Per verificare che la capsula sia vuota, svitare il boccaglio e controllarla. Se non è vuota, ripetere i punti 7, 8 e 9 fino a inalare l'intero contenuto.
13. Una volta inalato l'intero contenuto, sciacquare bene la bocca con acqua e sputarla.

Rimozione della capsula vuota dal dispositivo Turbospin

14. Quando la capsula è vuota, svitare il boccaglio, quindi rimuovere la capsula vuota e gettarla.

Ulteriori informazioni

Mentre lei inspira lentamente, l'aria entra nell'inalatore Turbospin fino alla camera che alloggia la capsula. Le minuscole particelle di medicinale contenuto nella capsula vengono catturate dal flusso d'aria e, attraverso le vie respiratorie, raggiungono i polmoni.

Talvolta minuscoli frammenti dell'involucro della capsula possono arrivare in bocca o entrare nelle vie respiratorie.

- Se ciò dovesse accadere, lei potrà percepire questi frammenti sulla lingua o nelle vie respiratorie.
- L'involucro della capsula è in gelatina, una sostanza che, se ingerita o inalata, è innocua per l'uomo.

- Le probabilità che la capsula si rompa in più parti aumentano se viene forata più di una volta durante il punto 6.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/747/001 56 capsule rigide (4 blister di 14 capsule)
EU/1/11/747/002 8 capsule rigide (1 blister di 8 capsule)
EU/1/11/747/003 56 capsule rigide (7 blister di 8 capsule)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13/02/2012
Data del rinnovo più recente: 26/09/2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Penn Pharmaceutical Services Ltd.
23-24 Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar, Gwent NP2 3AA
Regno Unito

Teva Pharmaceuticals Europe BV
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Paesi Bassi

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell’Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio concorderà il formato e il contenuto del pacchetto informativo per il personale sanitario e per il paziente con l’autorità competente nazionale prima del lancio del prodotto in uno Stato Membro.

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio assicurerà che fornirà a tutti i medici che si prevede prescriveranno o utilizzeranno Colobreathe un pacchetto informativo per il personale sanitario e per il paziente contenente il seguente materiale:

- Il riassunto delle caratteristiche del prodotto
- L’opuscolo informativo per il paziente
- Il “DVD per il medico”
- Il “DVD per il paziente”
- Le informazioni contenute nel “DVD per il medico” in forma di “opuscolo” per quei medici che non hanno accesso a un lettore DVD
- Le informazioni contenute nel “DVD per il paziente” in forma di “opuscolo” per quei pazienti che non hanno accesso a un lettore DVD

“DVD/opuscoli informativi” per il medico e il paziente devono comprendere i seguenti elementi chiave e messaggi:

- Presentazione del prodotto: fornire informazioni sul contenuto della confezione, cioè che un trattamento di 28 giorni è costituito da 56 capsule e da 1 dispositivo. Spiegare che il dispositivo deve essere eliminato dopo 28 giorni. Illustrazione di Turbospin e di come agisce.
- Informazioni sulla necessità di attenersi al trattamento al fine di massimizzare i potenziali benefici. Spiegazione del fatto che l’uso di antibiotici inalati può ridurre il bisogno di antibiotici somministrati per via endovenosa.
- Istruzioni dettagliate riguardo l’uso del medicinale: iniziare dall’apertura della confezione del prodotto e finire con lo smaltimento della capsula e del dispositivo utilizzati. Alcuni dettagli riguardo la pulizia del dispositivo Turbospin.
- Discussione riguardo gli effetti indesiderati comuni e in particolare tosse e anomalie del gusto:
Spiegare che:
 - Questi per la maggioranza dei pazienti sono solo fastidiosi
 - Enfatizzare che i pazienti devono persistere con il trattamento.
 - Che la tosse diminuisce con l’uso ripetuto del prodotto e che si dovrebbe stabilizzare dopo circa il primo mese.