

Approuvé le 22/03/2017

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

COLOBREATHE 1 662 500 UI, poudre pour inhalation en gélule.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 1 662 500 UI, correspondant approximativement à 125 mg de colistiméthate de sodium.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation en gélule

Gélule en gélatine pégylée transparente contenant une fine poudre blanche.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Colobreathe est indiqué pour la prise en charge des infections pulmonaires chroniques dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus (voir rubrique 5.1).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des médicaments antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et enfants âgés de 6 ans et plus

Une gélule à inhaler deux fois par jour.

L'intervalle entre les doses doit être le plus proche possible de 12 heures.

L'efficacité de Colobreathe a été démontrée par une étude clinique d'une durée de 24 semaines. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le médecin considère qu'il existe un bénéfice clinique pour le patient.

Insuffisants rénaux

Aucun ajustement de la posologie n'est jugé nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisants hépatiques

Aucun ajustement de la posologie n'est jugé nécessaire (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Colobreathe chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Par voie inhalée uniquement.

Les gélules de Colobreathe doivent être uniquement utilisées avec l'inhalateur de poudre Turbospin.

Les gélules ne doivent pas être avalées.

Afin de garantir l'administration correcte du médicament, un médecin ou un autre professionnel de santé doit expliquer au patient comment utiliser l'inhalateur, la première dose étant administrée sous surveillance médicale.

Pour les patients recevant plusieurs traitements respiratoires différents, il est recommandé d'observer l'ordre suivant :

- Bronchodilatateurs inhalés
- Kinésithérapie respiratoire
- Autres médicaments inhalés
- Colobreathe

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, au sulfate de colistine ou à la polymyxine B.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Bronchospasme et toux

Un bronchospasme ou une toux peuvent survenir au cours de l'inhalation. Généralement, ces réactions disparaissent ou diminuent de manière significative à la poursuite du traitement et peuvent être améliorées par un traitement approprié avec des bêta-2-mimétiques administrés avant ou après l'inhalation de poudre sèche de colistiméthate de sodium. Si le bronchospasme ou la toux demeurent problématiques, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Hémoptysie

L'hémoptysie est une complication de la mucoviscidose et se manifeste plus fréquemment chez les adultes. L'utilisation de colistiméthate de sodium chez des patients présentant une hémoptysie cliniquement significative ne doit être envisagée ou poursuivie que si les bénéfices du traitement sont plus importants que les risques de déclencher une nouvelle hémorragie.

Exacerbation respiratoire aiguë

En cas de survenue d'exacerbations respiratoires aiguës, un traitement supplémentaire par un agent antibactérien, administré par voie intraveineuse ou orale, doit être envisagé.

Surinfection fongique buccale

Après chaque inhalation de Colobreathe, la bouche doit être rincée à l'eau. L'eau de rinçage ne doit pas être avalée. Le rinçage peut réduire le risque de développer une surinfection fongique buccale au cours du traitement et peut également réduire le goût désagréable associé au colistiméthate de sodium.

Néphrotoxicité/neurotoxicité

Après inhalation de Colobreathe, on observe une très faible absorption transpulmonaire de colistiméthate (voir rubrique 5.2). La prudence est recommandée en cas d'administration de Colobreathe chez des patients à risque de développer des atteintes néphrotoxiques ou neurotoxiques.

La prudence est recommandée en cas d'utilisation concomitante de Colobreathe et de colistiméthate de sodium administré par voie injectable ou par nébulisation.

La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de colistiméthate de sodium et de médicaments potentiellement néphrotoxiques ou neurotoxiques, notamment les myorelaxants non dépolarisants (voir rubrique 4.5).

Autres

Colobreathe doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients atteints de myasthénie en raison du risque de blocage neuromusculaire induit par le médicament.

Le colistiméthate de sodium doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients atteints de porphyrie.

La sécurité et l'efficacité ont été évaluées dans des études contrôlées pour une durée allant jusqu'à 24 semaines (voir rubrique 5.1).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Il n'existe aucune expérience de l'utilisation de Colobreathe de façon concomitante avec d'autres agents antibactériens inhalés.

La prudence est recommandée en cas d'utilisation concomitante avec d'autres formulations de colistiméthate de sodium dans la mesure où peu de données sont disponibles et qu'une toxicité cumulative est possible.

Aucune étude d'interactions *in vivo* n'a été réalisée.

Le colistiméthate de sodium et la colistine ont été étudiés *in vitro* afin de déterminer les effets de l'expression des enzymes du cytochrome P450 (CYP) en traitant des cultures primaires d'hépatocytes humains frais. Le traitement par colistiméthate de sodium ou colistine n'a pas induit l'activité des enzymes testées (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 et 3A4/5).

L'utilisation concomitante de colistiméthate de sodium inhalé avec d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques ou neurotoxiques, tels que les aminosides, les médicaments induisant un blocage neuromusculaire, comme les curares, doit être envisagée avec prudence.

L'utilisation concomitante du colistiméthate de sodium avec des macrolides tels que l'azithromycine et la clarithromycine, ou les fluoroquinolones telles que la norfloxacine et la ciprofloxacine, doit être envisagée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie (voir rubrique 4.4).

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou des données limitées sur l'utilisation du colistiméthate de sodium inhalé chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal en administration par voie parentérale ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Des études à dose unique par voie intraveineuse chez la femme enceinte montrent que le colistiméthate de sodium traverse la barrière placentaire et que par conséquent, il existe un risque de toxicité fœtale si le colistiméthate de sodium est administré au cours de la grossesse.

Le colistiméthate de sodium n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

Les données physico-chimiques suggèrent une excrétion du colistiméthate de sodium dans le lait maternel. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec le colistiméthate de sodium en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fécondité

Le colistiméthate de sodium n'a pas d'effet sur la fécondité chez le rat ou la souris mâle ou femelle.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

D'après le profil de sécurité d'emploi du colistiméthate de sodium, une neurotoxicité peut survenir et se manifester par des étourdissements, une confusion ou des troubles visuels. Les patients doivent être avertis de ne pas conduire ou utiliser des machines si cela se produit.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

La sécurité d'emploi de Colobreathe a été évaluée chez 237 sujets (225 patients atteints de mucoviscidose et 12 volontaires sains). Parmi eux, 187 patients âgés de 6 ans ou plus ont été exposés à une gélule de Colobreathe deux fois par jour dans une étude comparative de phase III de 24 semaines. Il y avait 32 patients âgés de 6 à 12 ans, 41 patients âgés de 13 à 17 ans et 114 patients âgés de 18 ans et plus. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par Colobreathe étaient : goût désagréable (62 %), toux (59,4 %), irritation de la gorge (43,9 %), dyspnée (16,6 %) et dysphonie (10,7 %). L'inhalation peut induire une toux ou un bronchospasme qui peuvent être contrôlés par un prétraitement par bêta-2-mimétiques inhalés.

Une irritation de la gorge ou de la bouche a été signalée avec du colistiméthate de sodium nébulisé et peut se produire avec Colobreathe. Cela peut être lié à une infection à *Candida albicans* ou à une hypersensibilité. Une éruption cutanée peut également indiquer une hypersensibilité et si cela se produit, le traitement doit être interrompu.

Tableau des effets indésirables

Dans l'étude clinique de 24 semaines, les effets indésirables suivants ont été observés quel que soit l'âge des patients.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante pour chaque catégorie de fréquence.

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité au médicament
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Fluctuation du poids, perte d'appétit
Affections psychiatriques			Anxiété
Affections du système nerveux		Troubles de l'équilibre, maux de têtes	Convulsions, somnolences
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Acouphènes	Congestion de l'oreille
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée, toux, dysphonie, irritation de la gorge	Hémoptysie, bronchospasme, asthme, respiration sifflante, gêne dans la	Douleur dans la poitrine, dyspnée exacerbée, douleur pharyngo-laryngée,

		poitrine, infection des voies aériennes inférieures, toux productive, crépitements dans le poumon	épistaxis, expectorations purulentes, bruits anormaux dans la poitrine, sécrétion accrue dans les voies aériennes supérieures
Affections gastro-intestinales	Dysgueusie	Vomissements, nausées	Diarrhée, douleurs dentaires, hypersécrétion salivaire, flatulence
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie	
Affections du rein et des voies urinaires			Protéinurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Pyrexie, asthénie, fatigue	Soif
Investigations		Volume expiratoire forcé diminué	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Erreur de médicament

Population pédiatrique

Dans l'étude clinique de 24 semaines au cours de laquelle Colobreathe a été administré deux fois par jour à des adultes et à des enfants âgés de 6 à 17 ans ; les effets indésirables identifiés dans la population pédiatrique ont été similaires à ceux de la population générale. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par Colobreathe étaient : toux (55 %), goût désagréable (51 %), irritation de la gorge (34 %), dyspnée (10 %) et dysphonie (10 %).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Symptômes

Il n'existe aucune expérience de surdosage avec Colobreathe. Toutefois, un surdosage peut éventuellement conduire à une exposition systémique plus élevée.

Le surdosage est peu susceptible de se produire par voie inhalée mais a été observé après un usage systémique. Les signes et symptômes les plus fréquents du surdosage par voie intraveineuse incluent un déséquilibre, des paresthésies et des étourdissements. Il peut également conduire à un blocage neuromusculaire pouvant entraîner une faiblesse musculaire, une apnée et un possible arrêt respiratoire. Le surdosage peut également provoquer une insuffisance rénale aiguë caractérisée par une diminution du débit urinaire et des concentrations sériques élevées d'urée et de créatinine.

Conduite à tenir

Il n'existe pas d'antidote spécifique, par conséquent la prise en charge doit être symptomatique. Des mesures pour augmenter le taux d'élimination du colistiméthate de sodium, par exemple une diurèse par mannitol, hémodialyse prolongée ou dialyse péritonéale peuvent être tentées mais leur efficacité n'est pas connue.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibactériens à usage systémique, autres antibactériens.

Code ATC : J01XB01

Mécanisme d'action

Le colistiméthate de sodium (CMS) est une substance active antibactérienne de type polypeptide cyclique, dérivé de *Bacillus polymyxa var. colistinus* et appartenant à la famille des polymyxines. Les polymyxines agissent en endommageant la membrane cellulaire et entraînent des effets physiologiques fatals pour la bactérie. Les polymyxines sont sélectives vis-à-vis des bactéries à Gram négatif comportant une membrane extérieure hydrophobe.

Résistance

Les bactéries résistantes sont caractérisées par la modification des groupes phosphates du lipopolysaccharide, qui se substituent en éthanolamine ou aminoarabinose. Les bactéries à Gram négatifelles que *Proteus mirabilis* et *Burkholderia cepacia*, présentent une substitution complète de leurs lipides phosphates en éthanolamine ou aminoarabinose.

Résistance croisée

Une résistance croisée entre le colistiméthate de sodium et la polymyxine B peut exister. Le mécanisme d'action des polymyxines étant différent de celui d'autres agents antibactériens, il n'est pas attendu qu'une résistance à la colistine et aux polymyxines selon le seul mécanisme décrit ci-dessus résulte en une résistance à d'autres classes de médicaments.

La valeur épidémiologique seuil pour le colistiméthate de sodium vis-à-vis du *Pseudomonas aeruginosa*, distinguant la population de type sauvage des isolats comportant des caractéristiques de résistance acquise, est de 4 mg/l.

Efficacité clinique

L'étude clinique de phase III était une étude randomisée, en ouvert, avec comparateur actif, comparant l'efficacité du colistiméthate de sodium à 1 662 500 UI en poudre sèche pour inhalation à celle d'une solution pour inhalation par nébuliseur de tobramycine à 300 mg/5 ml chez des patients atteints de mucoviscidose documentée, compliquée d'une infection pulmonaire chronique à *Pseudomonas aeruginosa*. Les sujets étaient âgés de 6 ans et plus et avaient un pourcentage de VEMS prédit de 25 à 75 %. Il était également requis que tous les sujets aient terminé avec succès au moins deux cycles de traitement par solution nébulisée de tobramycine au cours de la période avant la randomisation. Les sujets ont été randomisés pour recevoir soit une gélule de 1 662 500 UI de colistiméthate de sodium deux fois par jour, soit 300 mg de tobramycine deux fois par jour. Il est à noter que le traitement n'a pas été interrompu lorsque les patients recevaient un traitement concomitant par des substances actives antibactériennes par voie parentérale.

L'efficacité a été mesurée par le changement du pourcentage de VEMS prédit comparativement à la baseline sur une période de traitement de 24 semaines.

Les résultats de la population en intention de traiter (ITT) pour le critère d'évaluation primaire d'efficacité sont indiqués ci-dessous :

Changement du VEMS (% prédit) à la semaine 24 (population ITT) par rapport à la baseline

Groupe de patients	Colobreathe (Moyenne)	Tobramycine (Moyenne)	Différence ajustée	IC à 95 %
Tous les patients disposant d'une valeur LOCF	-0,90 (n = 183)	0,35 (n = 190)	-0,97	-2,74, 0,86
Patients ayant terminé le traitement	0,39 (n = 153)	0,78 (n = 171)	-0,29	-2,21, 1,71

Les données du critère de jugement principal, le changement estimé du pourcentage de VEMS prédit par rapport à la valeur initiale à l'inclusion, ne sont pas réparties selon une distribution normale. La différence ajustée entre les traitements et l'intervalle de confiance à 95 % ont été retransformés à partir des données issues d'une transformation logarithmique. La population ITT excluait les patients qui avaient été traités mais sans montrer de signe d'infection chronique.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Colobreathe dans un ou plusieurs des sous-groupes de la population pédiatrique dans l'infection pulmonaire/colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption systémique par voie pulmonaire du colistiméthate après inhalation de Colobreathe n'est pas significative. Après administration de 1 662 500 UI deux fois par jour pendant 7 jours chez des patients adultes, adolescents et pédiatriques atteints de mucoviscidose, des valeurs moyennes de la C_{max} du colistiméthate total allant jusqu'à 455 ng/ml (moyenne chez l'adulte) ont été observées. Le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale (T_{max}) du colistiméthate total a été de 0,5 à 1 heure après administration de la dose. Bien que l'analyse PK de population ait montré que l'âge est une covariable statistiquement significative, l' ASC_{0-6} et l' ASC_{0-6} ajustée à la dose (ASC_{0-6}/D) du CMS total et de la colistine libre totale ont été comparables chez les enfants et les adolescents, tandis que des valeurs de l' ASC_{0-6} plus élevées ont été observées chez les adultes. Lorsque l' ASC_{0-6} a été ajustée selon la dose et le poids corporel, des valeurs légèrement supérieures de l' $ASC_{0-6}/D/P$ du CMS total et de la colistine libre totale ont été observées chez les enfants. Une variabilité PK élevée a été constatée dans les trois groupes. Par conséquent, un ajustement de la posologie chez les patients les plus jeunes n'est pas jugé nécessaire.

Des concentrations élevées de colistine libre totale (23,5 mg/l en moyenne) et de colistiméthate total (178 mg/l en moyenne) ont été observées dans les expectorations 1 heure après l'administration de la dose au Jour 8, suite à un traitement deux fois par jour pendant 7 jours, et ce, quel que soit le groupe d'âge.

L'absorption du colistiméthate par le tractus gastro-intestinal est négligeable chez une personne normale.

Distribution

La liaison aux protéines est faible. Les polymyxines persistent dans le foie, les reins, le cerveau, le cœur et les muscles. Une étude menée auprès de patients atteints de mucoviscidose indique un volume de distribution à l'état d'équilibre de 0,09 l/kg.

Biotransformation

Le colistiméthate de sodium est converti en base *in vivo*. Une dose de 80 % par voie parentérale peut être retrouvée inchangée dans l'urine et il n'y a pas d'excrétion biliaire ; on peut donc présumer que le médicament restant est inactivé dans les tissus. Le mécanisme n'est pas connu.

Elimination

Une étude de l'absorption systémique a montré une excrétion urinaire minimale, moins de 3 % de la dose de Colobreathe étant retrouvés dans les urines sous la forme de colistiméthate de sodium et de colistine. Par conséquent, un ajustement de la posologie chez des patients atteints d'insuffisance rénale n'est pas jugé nécessaire. Les demi-vies d'élimination terminale moyennes estimées du colistiméthate de sodium total et de la colistine libre totale étaient respectivement de 3,0 et 6,4 h.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée ou de toxicité pour les fonctions de reproduction menées chez l'animal, utilisant des voies d'administration assurant une exposition systémique n'ont révélé aucun risque particulier. Il n'y a pas eu d'effets remarquables sur la fertilité ou la reproduction en général chez le rat ou la souris, mâle ou femelle. Dans des études sur le développement embryo-fœtal chez la souris, des résorptions et une ossification réduite ont été observées et chez le rat des poids fœtaux réduits, une ossification réduite ont été observés, et à la dose élevée de 10 mg de colistine base par jour une survie post-natale réduite. Une étude du développement embryo-fœtal menée chez le lapin n'a rapporté aucun effet à des doses intraveineuses allant jusqu'à 80 mg/kg de colistiméthate de sodium (32 mg de colistine de base/kg).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Composants des gélules en gélatine pégylée :

Gélatine
Polyéthylène glycol
Eau purifiée
Laurilsulfate de sodium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité jusqu'au moment précédant immédiatement leur utilisation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules sont conditionnées dans des plaquettes en OPA/aluminium/PVC avec opercule détachable en polyester/aluminium contenant chacune 8 ou 14 gélules.

Colobreathe est disponible en emballages de 8 ou 56 gélules.

Chaque emballage de 56 gélules contient un inhalateur de poudre Turbospin et 7 plaquettes de 8 gélules ou un inhalateur de poudre Turbospin et 4 plaquettes de 14 gélules (56 gélules) pour une utilisation pendant 4 semaines.

Chaque emballage de 8 gélules contient un inhalateur de poudre Turbospin et 1 plaquette de 8 gélules, pour 4 jours d'utilisation.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Gélules : pas d'exigences particulières pour l'élimination. L'inhalateur Turbospin doit être éliminé au terme du traitement.

Les gélules de Colobreathe ne doivent être administrées qu'avec l'inhalateur Turbospin.

Inhalation de Colobreathe avec l'inhalateur Turbospin

Le patient doit suivre les instructions ci-dessous lors de l'inhalation de Colobreathe :

Préparation de l'inhalateur Turbospin

1. Retirez le capuchon en tirant doucement.
2. Dévissez l'embout buccal, ce qui expose la chambre de l'inhalateur Turbospin.
3. Sortez une seule gélule de la plaquette. Une fois la gélule sortie, elle doit être utilisée immédiatement.
4. Insérez avec précaution la gélule dans la chambre, avec l'extrémité la plus large en avant. Il n'est pas nécessaire de forcer.
5. Remplacez maintenant l'embout buccal en le revissant.

Perçage de la gélule et inhalation du médicament

6. Pour percer la gélule :
 - En tenant l'inhalateur avec l'embout buccal dirigé vers le haut, poussez doucement le piston jusqu'à la ligne visible, vous sentirez alors une résistance et cela fixera la gélule en place pour le perçage. Maintenez cette position avant de continuer l'étape de perçage.
 - Maintenant, la gélule étant fixée en place, continuez à pousser le piston aussi loin que possible puis relâchez-le.
 - La gélule est maintenant percée et le contenu peut être inhalé.
 - **Ne percez pas** la gélule plus d'une fois. Vous pouvez voir une petite quantité de poudre libérée de la chambre lorsque la gélule a été percée. C'est normal.
7. Expirez lentement. Placez l'embout buccal entre les lèvres et les dents, en serrant les lèvres autour de l'embout buccal. Veillez à ne pas couvrir les fentes d'aération avec vos doigts ou votre bouche pendant l'inhalation.
8. Inspirez ensuite lentement et profondément par la bouche à une vitesse suffisante pour entendre ou sentir la gélule tourner.
9. Retirez l'inhalateur Turbospin de votre bouche et retenez votre inspiration pendant environ 10 secondes ou aussi longtemps que vous n'éprouverez pas de gêne, puis expirez lentement

10. Si vous n'entendez pas la gélule tourner, elle peut être coincée dans la chambre. Dans ce cas, vous pouvez la décoincer en tapotant doucement la chambre. N'essayez pas de la décoincer en appuyant plusieurs fois sur le piston. Si la gélule ne peut pas être décoincée et que la poudre ne peut pas être inhalée, éliminez la gélule percée et toute la poudre restante et utilisez une autre gélule.
11. Inhalez à nouveau le médicament en répétant les étapes 7 et 8 pour garantir que vous avez vidé la gélule.
12. Vous pouvez vérifier que la gélule est vide en dévissant l'embout buccal et en contrôlant la gélule. Si elle n'est pas vide, répétez les étapes 7, 8 et 9 jusqu'à ce que tout le contenu ait été inhalé.
13. Lorsque tout le contenu a été inhalé, rincez-vous bien la bouche avec de l'eau puis crachez l'eau.

Pour retirer la gélule vide de l'inhalateur Turbospin

14. Lorsque la gélule est vide, dévissez l'embout buccal, puis retirez et éliminez la gélule vide.

Informations supplémentaires

Lorsque vous inhalez doucement, l'air est aspiré à travers le corps de l'inhalateur Turbospin dans la chambre de la gélule. Les minuscules particules de médicament contenues dans la gélule sont captées dans l'air inhalé et transportées vers les poumons par les voies respiratoires.

Occasionnellement, de très petits morceaux de l'enveloppe de la gélule peuvent pénétrer dans la bouche ou les voies respiratoires.

- Dans ce cas, vous pourrez sentir ces morceaux sur votre langue ou dans vos voies respiratoires.
- L'enveloppe de la gélule est en gélatine, qui est sans danger pour l'homme si elle est avalée ou inhalée.
- La probabilité que la gélule se brise en morceaux est augmentée si la gélule est percée plus d'une fois pendant l'étape 6.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas.

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/747/001 56 gélules (4 plaquettes de 14 gélules)
EU/1/11/747/002 8 gélules (1 plaquette de 8 gélules)
EU/1/11/747/003 56 gélules (7 plaquettes de 8 gélules)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 13/02/2012
Date du dernier renouvellement : 26/09/2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.