

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

EXUBERA 1 mg adagolt inhalációs por

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden egyadagos buborékfólia 1 mg humán inzulint tartalmaz.

A humán inzulin expozíciója három 1 mg-os buborékfólia alkalmazása után lényegesen nagyobb, mint egyetlen 3 mg-os buborékfólia alkalmazását követően. Ezért, a 3 mg-os buborékfólia nem cserélhető fél három 1 mg-os buborékfóliával (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont).

Rekombináns DNS technológiával készül *Escherichia coli*-ban.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Adagolt inhalációs por.

Fehér por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az EXUBERA 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőtt betegek kezelésére javasolt, akiknek a vércukorszintjét orális antidiabetikumokkal nem lehet megfelelően beállítani, és inzulin-kezelést igényelnek.

Az EXUBERA 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő olyan felnőtt betegek kezelésére is javasolt, hosszú vagy közepes hatástartamú subcutan inzulin mellett, akiknél az inhalációs inzulin alkalmazásának várható előnyei meghaladják annak lehetséges biztonságossági kockázatait (lásd 4.4 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az EXUBERA (inhalációs humán inzulin) 1-es és 2-es típusú diabetes mellitus kezelésére szolgáló gyors hatású humán inzulin. Az inhalációs humán inzulin a vércukorszint optimális beállítására alkalmazható monoterápiában, valamint orális antidiabetikumokkal és/vagy hosszú vagy közepes hatástartamú subcutan adott inzulinokkal kombinálva is.

Az EXUBERA 1 mg-os és 3 mg-os egyadagos buborékfóliákban kapható, amelyeket kizárólag az inzulin inhalációs készülék segítségével, szájon át belélegezve, a tüdőn keresztül kell alkalmazni.

Három 1 mg-os egyadagos buborékfólia egymást követő inhalációja lényegesen magasabb inzulin-expozíciót eredményez, mint egy 3 mg-os egyadagos buborékfólia inhalációja. Ezért, három 1 mg-os egyadagos buborékfólia nem helyettesíthető egyetlen 3 mg-os egyadagos buborékfóliával (lásd 2, 4.4 és 5.2 pont).

Az inhalációs humán inzulin hatása gyorsabban alakul ki, mint a subcutan alkalmazott gyors hatású humán inzuliné. A hatás gyors kialakulása miatt az inhalációs humán inzulint 10 perccel az étkezés megkezdése előtt kell alkalmazni.

A kezdő és az azt követő adagolást (a dózist és az adagolási időpontokat) az orvosnak minden beteg esetén egyénileg kell meghatározni, és a beteg egyéni reakciója és igényei szerint (pl. diéta, fizikai aktivitás és életmód) módosítani.

Napi adagok és adagolási időpontok

Az inzulin adagolására vonatkozóan nincsenek rögzített szabályok. Mindamelllett, az ajánlott napi kezdő adag az alábbi képlet alapján határozható meg:

Testtömeg (kg) x 0,15 mg/kg = teljes napi dózis (mg). A teljes napi dózist három, étkezés előtti adagra kell osztani.

Az 1. táblázatban hozzávetőleges útmutató található az étkezés előtt alkalmazandó EXUBERA kezdő adagokhoz, a betegek testtömege alapján:

A beteg testtömege	Kezdőadag étkezésenként	Körülbelüli adag egységben (NE)	Az 1 mg-os buborékfóliák száma adagonként	A 3 mg-os buborékfóliák száma adagonként
30-39,9 kg	1 mg étkezésenként	3 NE	1	-
40-59,9 kg	2 mg étkezésenként	6 NE	2	-
60-79,9 kg	3 mg étkezésenként	8 NE	-	1
80-99,9 kg	4 mg étkezésenként	11 NE	1	1
100-119,9 kg	5 mg étkezésenként	14 NE	2	1
120-139,9 kg	6 mg étkezésenként	16 NE	-	2

1. táblázat: Hozzávetőleges útmutató az étkezés előtt alkalmazandó EXUBERA kezdő adagokra (a betegek testtömege alapján).

Az inhalációs humán inzulin 1 mg-os buborékfóliája hozzávetőlegesen egyenértékű 3 NE subcutan beadott gyors hatású humán inzulinnal. Az inhalációs humán inzulin 3 mg-os buborékfóliája hozzávetőlegesen egyenértékű 8 NE subcutan beadott gyors hatású humán inzulinnal. A fenti 1. táblázat bemutatja a mg-ban kifejezett, étkezés előtt alkalmazandó EXUBERA kezdőadagoknak megfelelő, nemzetközi egységben megadott, gyors hatású humán inzulin körülbelüli adagjait.

Ezért, az EXUBERA fokozott körültekintéssel alkalmazandó alacsony testsúlyú betegek esetében. Az EXUBERA alkalmazása nem javasolt olyan betegek esetében, akik beállítása 1 mg-nál kevesebb inzulint igényel (lásd 4.4 pont).

Az elfogyasztott táplálék mennyiségétől és tápanyag-összetételétől, a napszaktól (reggelenkénti nagyobb inzulinigény), a táplálkozás előtti vércukorszinttől, továbbá a korábbi vagy a tervezett fizikai terheléstől függően az adag módosítására lehet szükség.

Interkurrens légúti megbetegedés (pl. bronchitis, felső légúti fertőzések) esetén a vércukorszint szoros ellenőrzésére és az adag egyéni módosítására lehet szükség (lásd 4.4 pont).

Az inzulin inhalációs készülék alkalmazásával kapcsolatos további részleteket lásd a használati utasításban.

Máj- és vesekárosodás

A máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegek inzulinigénye kisebb lehet.

Gyermekek és serdülők

Az inhalációs humán inzulin hosszú távú biztonságosságát cukorbetegségben szenvedő gyermekek esetében még nem igazolták, ezért 18 évnél fiatalabb betegeknél alkalmazása nem javasolt (lásd 5.2 pont).

Idősek

Az inhalációs humán inzulinról 75 éves vagy annál idősebb betegek esetében csak korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre.

Pangásos szívelégtelenség

Az inhalációs humán inzulinról pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében csak nagyon korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre, ezért alkalmazása nem javasolt olyan betegek esetében, akiknek jelentősen csökkent a légzésfunkciója.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Hypoglykaemia.

A betegek az EXUBERA-kezelés ideje alatt nem dohányozhatnak és legalább 6 hónappal az EXUBERA-kezelés megkezdése előtt abba kell hagyniuk a dohányzást. Ha a beteg dohányozni kezd vagy visszaszokik a dohányzásra, a hypoglykaemia kockázatának növekedése miatt az EXUBERA-kezelést azonnal abba kell hagyni, és alternatív kezelési eljárást kell alkalmazni (lásd 5.2 pont).

Nehezen kezelhető, instabil vagy súlyos asztma.

Súlyos (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD III-as vagy IV-es stádium) krónikus obstruktív légúti betegség (Chronic obstructive pulmonary disease – COPD).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az EXUBERA-kezelést elkezdett betegeknek részletes tájékoztatást kell kapniuk az inhalációs készülék használatáról (lásd a használati utasítást). A betegeknek egyetlen lassú és egyenletes légvétellel kell belélegezni az inzulin port a szájfeltétből. Ezután a betegeknek 5 másodpercig vissza kell tartaniuk a lélegzetüket majd kilélegezni a szokásos módon. Egyenletes és szabályos belégzési technikát kell alkalmazni az optimális és következetes gyógyszeradagolás biztosítása érdekében.

A betegeknek kerülniük kell, hogy a készítményt, annak adagolása közben magas nedvesség- vagy relatív páratartalmú körülményeknek tegyék ki, pl. egy páras fürdőszobában.

Ha az inzulin inhalációs készülék véletlenül túlzottan magas nedvességtartalmú körülményeknek van kitéve használat közben, akkor ez többnyire az inhalációs készülék által biztosított inzulin adag következményes csökkenéséhez vezet. Ebben az esetben a következő inhaláció előtt ki kell cserélni az inzulin kibocsátó egységet (lásd 6.6 pont).

Adagolás

A beteg átállítása egy másik típusú vagy másik termékcsaládból származó inzulinra csak szoros orvosi felügyelet mellett történhet, mivel ez az adagolás megváltoztatását eredményezheti.

Három 1 mg-os egyadagos buborékfólia egymást követő inhalációja lényegesen magasabb inzulin-expozíciót eredményez, mint egy 3 mg-os egyadagos buborékfólia inhalációja. Ezért, három 1 mg-os

egyadagos buborékfólia nem cserélhető fel egy 3 mg-os egyadagos buborékfóliára (lásd 2., 4.2 és 5.2 pont).

Ha a 3 mg-os buborékfólia átmenetileg nem áll rendelkezésre, akkor két 1 mg-os buborékfóliával kell helyettesíteni és a vércukorszintet szorosan monitorozni kell.

Az inhalációs humán inzulin 1 mg-os buborékfóliája hozzávetőlegesen egyenértékű 3 NE subcutan beadott gyorshatású humán inzulinnal. Ezért, az EXUBERA fokozott körültekintéssel alkalmazandó alacsony testtömegű betegek esetében. Az EXUBERA alkalmazása nem javasolt olyan betegek esetében, akik beállítása 1 mg-nál kevesebb inzulint igényel (lásd 4.2 pont).

Hypoglykaemia

Általában a hypoglykaemia a leggyakoribb nemkívánatos hatás az inzulin-, így az EXUBERA-kezelés és sok orális antidiabetikummal folytatott terápia során, amely akkor alakulhat ki, ha az alkalmazott inzulin adagja túl magas az inzulinigényhez képest. A súlyos hypoglykaemiás rohamok – különösen ha ismétlődnek – neurológiai károsodáshoz vezethetnek. Az elhúzódó vagy súlyos hypoglykaemiás epizódok életveszélyesek lehetnek.

A hypoglykaemia tünetei rendszerint hirtelen jelentkeznek. Ezek lehetnek a hideg veríték, a hűvös, sápadt bőr, kimerültség, idegesség vagy tremor, szorongás, szokatlan fáradtság vagy gyengeség, zavartság, koncentrációs nehézség, álmosság, túlzott éhségérzet, látászavarok, fejfájás, hányinger és palpitáció. A súlyos hypoglykaemia eszméletvesztéshez és/vagy görcsök kialakulásához vezethet, és az agyműködés átmeneti vagy maradandó károsodását, sőt, a beteg halálát is eredményezheti.

A hypoglykaemia azonnali szénhidrátbevitellel rendszerint korrigálható. Az azonnali beavatkozás lehetősége érdekében a betegnek mindig kell magánál tartania glükózt.

Egy étkezés kimaradása vagy nem tervezett, megterhelő testmozgás hypoglykaemiához vezethet. Azoknál a betegeknél, akiknek a vércukor beállítása pl. az intenzív inzulinkezelés következtében jelentősen javult, megváltozhatnak a hypoglykaemia megszokott figyelmeztető tünetei, ezért őket ennek megfelelően kell felvilágosítani.

A diabétesz hosszú fennállása esetén a megszokott figyelmeztető tünetek elmaradhatnak.

Néhány beteg, aki az állati eredetű inzulinról humán inzulinra történő átálláskor hypoglykaemiás reakciókat tapasztalt, arról számolt be, hogy a hypoglykaemia korai tünetei kevésbé voltak kifejezettek vagy eltértek attól, amit a korábban alkalmazott inzulin esetén tapasztaltak.

A betegnek azt kell tanácsolni, hogy különböző időzónák közötti utazás előtt konzultáljon kezelőorvosával, mivel ez azzal járhat, hogy a betegnek eltérő időpontokban kell táplálkoznia és inzulint beadnia.

A nem megfelelő adagolás vagy a kezelés felfüggesztése – különösen inzulinfüggő diabétesz esetén – hyperglykaemiához és diabéteszes ketoacidózishoz, vagyis potenciálisan halálos állapotok kialakulásához vezethet.

Ha más antidiabetikumokkal együtt alkalmazzák, akkor a kívánt farmakológiai hatás eléréséhez szükséges optimális dózis meghatározása érdekében minden egyes gyógyszer adagját körültekintően kell beállítani.

Az inzulinszükséglet egyidejűleg kialakuló állapotok, pl. betegség, érzelmi zavarok vagy stressz esetén változhat.

Biztonságosság a tüdő vonatkozásában

Légzőrendszeri alapbetegségek

Az EXUBERA nem alkalmazható olyan tüdőbetegségekben szenvedő betegek esetében, mint az asztma és COPD, mivel korlátozott mennyiségű adat támasztja alá a biztonságos alkalmazást ezekben a betegekben.

Hörgőtágítók mint pl. szalbutamol egyidejű alkalmazása fokozhatja az EXUBERA felszívódását, ezért növelheti a hypoglykaemia veszélyét amikor akut légúti tünetek enyhítésére alkalmazzák (lásd 4.5 pont).

Légzőrendszeri

Ritkán bronchospasmus alakulhat ki. Bármely betegnél, akinél ilyen reakció lép fel, az EXUBERA-kezelést fel kell függeszteni, és azonnal orvosi vizsgálatot kell végezni. Az EXUBERA ismételt alkalmazása alapos kockázatértékelést igényel, és csak szoros orvosi ellenőrzés és megfelelő klinikai háttér mellett végezhető.

Légzésfunkció-csökkenés

A klinikai vizsgálatok során a légzésfunkció csökkenésében (főképpen az egy másodperc alatti erőltetett kilégzési térfogatban – FEV₁ – Forced Expiratory Volume) kicsi, de következetes, az összehasonlító szerrel kezelt betegeknek kedvező különbségeket figyeltek meg a kezelési csoportok között. A legfeljebb 2 évig tartó klinikai vizsgálatok során 3-6 hónap után nem tapasztaltak gyorsult csökkenést. Ezek a kezelési csoportok közötti kis különbségek a 2 évig tartó kezelés felfüggesztését követő 6 héten belül megszűntek (lásd 4.8 és 5.1 pont).

Az EXUBERA-kezelést elkezdett minden betegnél egy kiindulási légzésfunkciós vizsgálatot (pl. spirometria a FEV₁ mérésére) kell végezni. Az inhalációs humán inzulin hatásosságát és biztonságosságát nem bizonyították azoknál a betegeknek, akiknél a kiindulási FEV₁ várhatóan kisebb mint 70%, és az inhalációs humán inzulin alkalmazása ebben a populációban nem javasolt. A kezelés első hat hónapját követően egy ellenőrző légzésfunkciós vizsgálatot ajánlott végezni. Ha 6 hónap elteltével kevesebb, mint 15%-os FEV₁-csökkenés figyelhető meg, akkor a spirometriát egy évnél majd ezt követően évente meg kell ismételni. Ha 6 hónap elteltével a kiindulási légzésfunkció 15-20%-os vagy 500 ml-t meghaladó csökkenése figyelhető meg, akkor a spirometriát 3 hónap múlva meg kell ismételni.

Azoknál a betegeknek, akiknél igazoltan (azaz legalább két egymást követő vizsgálattal, 3-4 hét különbséggel) a kiindulási értékhez képest 20%-nál nagyobb a FEV₁ csökkenés, az EXUBERA-kezelést fel kell függeszteni és a betegeket monitorozni kell, ahogy az klinikailag indokolt. Az EXUBERA-kezelés újraindításával nincs tapasztalat azoknál, akiknél a légzésfunkció rendeződik.

Azoknál a betegeknek, akiknél az EXUBERA-kezelés alatt dyspnoe lép fel, meg kell vizsgálni a kardiális vagy pulmonális eredetű kiváltó okokat. Amennyiben tüdőödéma, vagy klinikailag jelentős légzésfunkció-csökkenés áll fenn, az EXUBERA-kezelést fel kell függeszteni és a beteget injekciós inzulinra kell átállítani.

Interkurrens légzőrendszeri betegség

A klinikai vizsgálatok során, egyidejűleg fellépő légúti betegségben (pl. bronchitis, felső légúti fertőzések) szenvedő betegeknek adtak EXUBERA-t. Nem figyeltek meg fokozott hypoglykaemia veszélyt vagy a glykaemiás kontroll romlását ezekben a vizsgálatokban. Egyidejűleg fellépő légúti betegség esetén – egyéni elbírálás alapján – a vércukorszint szoros ellenőrzése és az adag módosítása válhat szükségessé (lásd 4.2 pont). Az EXUBERA-val nincs tapasztalat tüdőgyulladásban szenvedő betegek esetében.

Korábban dohányzók:

Az Exuberával végzett klinikai vizsgálatokban az Exuberával kezelt betegek között 6 újonnan diagnosztizált primer malignus tüdődaganatos eset, és a komparátorral kezelt betegek között 1 újonnan diagnosztizált eset volt. A forgalomba hozatalt követően is jelentettek 1 primer malignus tüdődaganatos esetet egy Exuberával kezelt betegnél. Az Exuberával végzett kontrollos klinikai vizsgálatok során a 100 beteg-évre vonatkoztatott vizsgált gyógyszer-expozíció mellett az új primer tüdőrák incidenciája 0,130 (5 eset 3800 beteg-év alatt) volt az Exubera-kezelésben részesülő és 0,03 (1 eset 3900 beteg-év alatt) volt a komparátorral kezelt betegekénél. Túl kevés az eset annak a megítéléséhez, hogy ezen események kialakulása összefügg-e az Exuberával. Az összes beteg korábbi anamnézisében, akiknél tüdőrákot diagnosztizáltak, szerepelt a cigarettázás.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Számos anyag befolyásolja a glükóz-anyagcserét, és szükségessé teheti az inzulin adagjának módosítását:

A következő anyagok fokozhatják a vércukorszint-csökkentő hatást és növelhetik a hypoglykaemiára való hajlamot: orális antidiabetikumok, angiotenzin-konvertáló enzim (ACE - angiotensin converting enzyme) gátlók, monoamino-oxidáz (MAO) gátlók, nem-szelektív béta-blokkoló szerek, szalicilátok és szulfonamid típusú antibiotikumok.

Az EXUBERA alkalmazása előtt adott szalbutamol fokozott inzulin-felszívódást eredményezhet (lásd 5.2 pont).

Az EXUBERA alkalmazása előtt adott flutikazon úgy tűnik, nem befolyásolja az inzulin felszívódását (lásd 5.2 pont).

Az aktív dohányzás nagymértékben fokozza, míg a cigarettafüst passzív belégzése nem dohányzóknál csökkenti az EXUBERA felszívódás sebességét és mértékét (lásd 4.3 és 5.2 pont).

A következő anyagok csökkenthetik a vércukorszint-csökkentő hatást: kortikoszteroidok, danazol, orális fogamzásgátlók, pajzsmirigyhormonok, növekedési hormon, szimpatomimetikus szerek és tiazidok. Az oktreotid/lanreotid egyaránt csökkentheti, illetve fokozhatja is az inzulinigényt.

A béta-blokkolók elfedhetik a hypoglykaemia tüneteit. Az alkohol fokozhatja és megnyújthatja az inzulin hypoglykaemiás hatását.

Enyhe-mérsékelt fokú asztmában szenvedő nem-diabéteszes betegekénél a szalbutamolra bekövetkező hörgőtágulást nem befolyásolta a szalbutamol alkalmazása előtt 10 perccel alkalmazott EXUBERA.

Egyéb olyan gyógyszereket, amelyek módosíthatják a pulmonális abszorpciót vagy a tüdő permeabilitását, még nem vizsgáltak. A vércukorszint szoros ellenőrzése és szükség szerint az adag módosítása javasolt, ha ilyen betegekénél az inhalációs humán inzulin alkalmazására kerül sor. Az ilyen gyógyszerek és az EXUBERA együttes alkalmazása esetén fokozott körültekintéssel kell eljárni.

4.6 Terhesség és szoptatás

Nem áll rendelkezésre klinikai tapasztalat az EXUBERA terhesség alatti alkalmazásával kapcsolatban. Az inhalációs inzulin gyakran idéz elő antitest-képződést, melynek kockázata a magzatra nézve ismeretlen, ezért, az EXUBERA terhesség alatt nem alkalmazható. Amennyiben egy EXUBERA-val kezelt beteg teherbe esik, az inhalációs inzulint megfelelő subcutan inzulinnal kell helyettesíteni.

Szoptató nőknél az étrend és az inzulin adag módosítása szükséges lehet.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Mint más inzulinok esetén, hypoglykaemia következtében romolhat a betegek koncentráció- és reakcióképessége. Ez kockázatot jelenthet olyan helyzetekben, amikor ezek a képességek különösen fontosak (pl. gépjármű vezetése vagy gép üzemeltetése).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az EXUBERA biztonságosságát monoterápiában, illetve subcutan inzulinnal vagy orális készítménnyel kombinálva értékelték a klinikai vizsgálatok során, amelyekben több, mint 2700 1-es vagy 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő beteg vett részt. Közülük több mint 1975 felnőtt 6 hónapnál, és több mint 745 felnőtt 2 évnél hosszabb ideig kapta a kezelést.

Az alábbi táblázat a több mint 1970 EXUBERA-val kezelt beteg bevonásával végzett, kontrollós klinikai vizsgálatok során észlelt nemkívánatos hatásokat tartalmazza.

Szervrendszer	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)
Fertőző betegségek és parazitafertőzések			pharyngitis
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek	hypoglykaemia		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek	köhögés	dyspnoe produktív köhögés torok irritáció torok szárazság	orrvérzés bronchospasmus ziháló légzés dysphonia garat-, gégefájdalom tonsillákat érintő rendellenesség
Emésztőrendszeri betegségek			szájszárazság
Általános tünetek, a beadást követő helyi reakciók			mellkasi fájdalom

Megjegyzés: a teljes klinikai programban, beleértve a nem-kontrollós kiterjesztéses vizsgálatokat, két jelentés érkezett pleurális folyadékgyülem előfordulásáról, amelyeknek a kezeléssel való összefüggése nem zárható ki.

Hypoglykaemia

Mint más inzulinok esetében, az EXUBERA-val kezelt betegeknél is a hypoglykaemia volt a leggyakrabban megfigyelt nemkívánatos hatás.

Köhögés

A köhögés az inzulin inhalációját követően általában másodperceken-perceken belül jelentkezett, súlyosságát tekintve túlnyomó többségében enyhe formában. Ez a köhögés idővel csökkent. A betegek 1%-a hagyta abba az EXUBERA-kezelést köhögés miatt.

Dyspnoe

Az esetek döntő többségében (> 95%) a jelentések enyhe, illetve közepes fokú dyspnoeról számoltak be. Az EXUBERA-val kezelt betegek 0,4%-a hagyta abba a kezelést a dyspnoe miatt.

Mellkasi fájdalom

Egy sor, különböző mellkasi tünetet, mint a kezeléssel összefüggő nemkívánatos hatást jelentettek, amelyeket nem specifikus mellkasi fájdalomként tüntettek fel. A jelentések alapján az események döntő többsége (> 95%) enyhe, illetve mérsékelt fokú volt. Az EXUBERA és az összehasonlító csoportból is egy-egy beteg függesztette fel a kezelést mellkasi fájdalom miatt. Fontos megjegyezni, hogy a koszorúér-betegséggel kapcsolatos, bármilyen okozati összefüggést mutató nemkívánatos esemény, így az angina pectoris és a myocardialis infarctus előfordulási gyakorisága nem növekedett az EXUBERA alkalmazásával.

Egyéb reakciók

FEV₁-csökkenés

Az EXUBERA csoportban kezelési csoportok közötti kis FEV₁ csökkenés-különbségeket figyeltek meg az összehasonlító kezeléshez képest. A legfeljebb 2 évig tartó klinikai vizsgálatok során, 3-6 hónapon túl nem tapasztalták a csökkenés gyorsulását. A 2 évig tartó kezelés felfüggesztése a kezelési csoportok közötti különbségek megszűnését eredményezte 6 héten belül (lásd. 4.4 és 5.1 pont).

A kiindulási értékhez képest 15%-nál nagyobb FEV₁ csökkenés az 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek közül az EXUBERA-val kezelték 1,3%-ánál és a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek közül az EXUBERA-val kezelték 5,0%-ánál fordult elő.

Inzulinellenes antitestek

Minden inzulinnal, így az EXUBERA-val folytatott kezelés alatt is kialakulhatnak inzulinellenes antitestek. A klinikai vizsgálatokban az inzulinellenes antitestek gyakrabban jelentkeztek és átlagos szintjük magasabb volt azoknál a betegeknél, akik subcutan humán inzulinról váltottak EXUBERA-ra, mint azoknál, akik subcutan humán inzulin-kezelésen maradtak. Az inzulinellenes antitestek szintje magasabb volt az 1-es típusú, mint a 2-es típusú diabéteszes betegeknél, és a plató mindkét csoportban a 6-12 hónapos expozíció során alakult ki. Ezen ellenanyagok klinikai jelentősége nem ismert.

Túlérzékenységi reakciók

Akárcsak más inzulinok esetén, nagyon ritkán előfordulhatnak generalizált allergiás reakciók. Ilyen, az inzulinra vagy a segédanyagokra adott reakciók lehetnek pl. generalizált bőrreakciók, angioödéma, bronchospasmus, hypotensio és shock, amelyek életveszélyesek lehetnek (lásd 4.4 pont, Légzőrendszeri).

A szem ödémája és fénytörési zavarai

Az inzulin-kezelés nátrium visszatartást és ödémát okozhat. A szem fénytörési zavarai jelentkezhetnek az inzulin-kezelés megkezdésekor. Ezek a hatások rendszerint átmeneti jellegűek.

4.9 Túlادagolás

A táplálékfelvételhez, az energia-felhasználáshoz vagy mindkettőhöz mérten túlzott mennyiségű inzulin alkalmazása hypoglykaemia kialakulásához vezethet.

Az enyhe hypoglykaemiás epizódok szájon át adott szénhidrátokkal rendszerint jól kezelhetők. A gyógyszeradagolás, az étkezési szokások vagy a fizikai terhelés módosítására lehet szükség.

A kómával, görcsrohammal vagy neurológiai károsodással járó súlyosabb epizódokat intramuscularisan/subcutan adott glukagonnal (0,5-1 mg), vagy intravénásan adott glukózkoncentrátummal lehet kezelni. Glükózt is kell adni intravénásan, ha a beteg 10-15 percen belül nem reagál a glukagonra.

Miután a beteg visszanyerte az eszméletét, orális szénhidrátbevitel javasolt a relapszus megelőzése érdekében.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

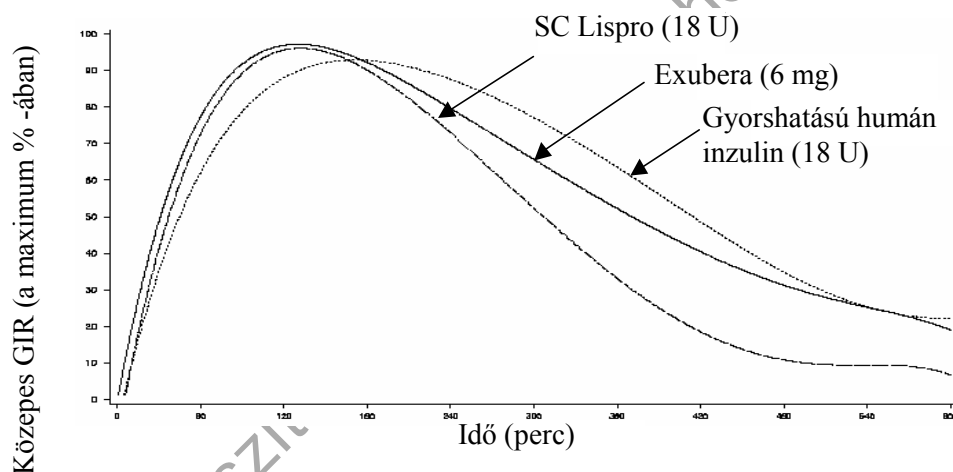
5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A cukorbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszerek, ATC kód: A10AF01

Hatásmód

A humán inzulin csökkenti a vércukorszintet, elősegíti az anabolikus-, valamint csökkenti a katabolikus hatásokat, növeli a sejtekbe történő glükóztranszportot, valamint az izmokban és a májban zajló glikogénképzést, és javítja a piruváthasznosítást. Gátolja a glikogenolízist és a glukoneogenezist, fokozza a lipogenezist a májban és a zsírszövetben, valamint gátolja a lipolízist. Elősegíti még az aminosavak sejtekbe történő felvételét és a fehérjeszintézist, továbbá fokozza a sejtek káliumfelvételét.

Az inhalációs inzulinnak – a gyors hatású inzulinanalógokhoz hasonlóan – gyorsabban alakul ki a vércukorszint-csökkentő hatása, mint a subcutan adott oldható humán inzuliné. Az inhalációs humán inzulin vércukorszint-csökkentő hatásának időtartama a subcutan adott gyors hatású humán inzulinéhoz hasonló, és hosszabb, mint a gyors hatású inzulinanalógoké (lásd 1. ábra).



1. ábra: A GIR_{max} -hoz normalizált glükózinfúzió sebesség (GIR: Glucose Infusion Rate) középértékek alakulása az egyes kezelési módok esetében az idő függvényében, egészséges önkéntesekben.

A humán inzulin inhalációját követően a vércukorszint-csökkentő hatás 10-20 percen belül bekövetkezik, és maximális hatását az inhalációt követően mintegy 2 órával fejt ki. Hatástartama kb. 6 óra.

Az 1-es vagy 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél – összehasonlítva a subcutan adott gyors hatású humán inzulinnal – az inhalációs humán inzulin vércukorszint-csökkentő hatása gyorsabban jelentkezik, az adagolást követő első órákat tekintve.

Az 1-es és a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél az inhalációs humán inzulin vércukorszint-csökkentő hatásának egyéni variabilitása általában hasonló volt a subcutan adott gyors hatású humán inzulinéhoz.

Az inhalációs humán inzulin alkalmazása összefügg az inzulin ellenes antitestek nagyobb előfordulási gyakoriságával és magasabb szintjével. Egy 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél végzett prospektív, hat hónapig tartó feltáró vizsgálatban inhalációs humán inzulin alkalmazásakor nem figyeltek meg változást a glükóz farmakodinámiájában.

Klinikai vizsgálatok adatai

Az 1-es vagy 2-es típusú cukorbetegségben végzett kontrollos klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy az EXUBERA-val összevethető hatékonyságú vércukor-kontroll érhető el és tartható fenn, mint subcutan alkalmazott gyors hatású humán inzulin esetén.

1-es típusú diabétesz

Az 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban az EXUBERA-kezelést hosszú- vagy közepes hatású inzulinnal kombinálva a HbA_{1c}-szint hasonló csökkenését érték el, mint a csak subcutan inzulinnal kezelt betegeknél. A < 7,0%-os HbA_{1c} célértéket elérő betegek százalékaránya a terápiás csoportokban hasonló volt.

Az éhomi plazma glükózsíntek szignifikánsan alacsonyabbak voltak az EXUBERA-t is tartalmazó kombinációval kezelt betegeknél, mint a csak subcutan adott gyors hatású humán inzulinnal kezelt betegeknél.

2-es típusú diabétesz

Egy 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatban az EXUBERA-kezelést hosszú- vagy közepes hatású inzulinnal kombinálva a HbA_{1c}-szint hasonló csökkenését érték el, mint a csak subcutan inzulinnal kezelt betegeknél.

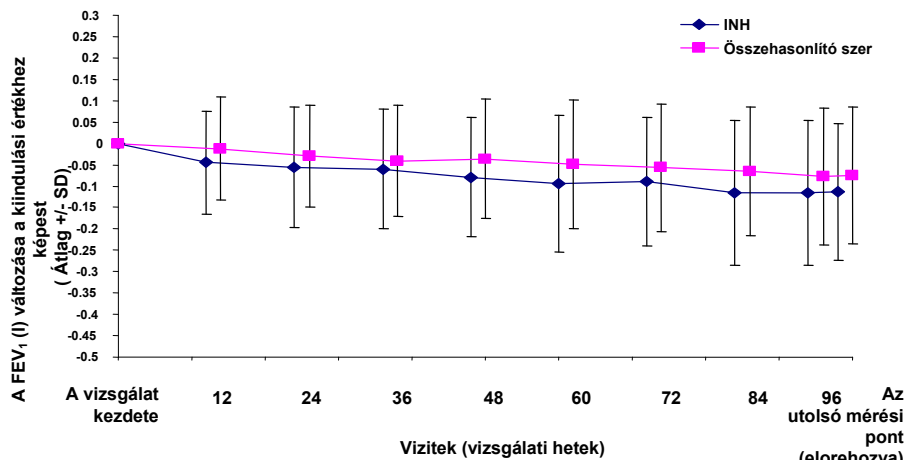
Az éhomi glükóz plazmaszint szignifikánsan alacsonyabb volt az EXUBERA-t is tartalmazó kombinációval kezelt betegeknél, mint a csak subcutan adott inzulin-kezelésben részesülteké.

A kizárólag orális antidiabetikumokkal nem kellően beállítható, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban az EXUBERA-val monoterápiában vagy orális antidiabetikummal kiegészítve kezelt betegeknél a HbA_{1c} nagyobb mértékű javulását észlelték, mint a csak orális antidiabetikumokkal kezelt betegeknél. E vizsgálatok többségében a HbA_{1c} < 7% szintet elérő betegek aránya magasabb volt az EXUBERA-t is magukban foglaló kezelések esetén, mint a csak orális antidiabetikumot kapóknál. Az éhomi vércukorszint hasonló vagy alacsonyabb volt az EXUBERA-t is magukban foglaló kezelések esetén, mint a csak orális antidiabetikumot kapók körében. Orális antidiabetikumokkal megfelelően beállított 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek esetében az inhalációs humán inzulin nem hozott további glikémiás kontroll javulást.

FEV₁ csökkenés

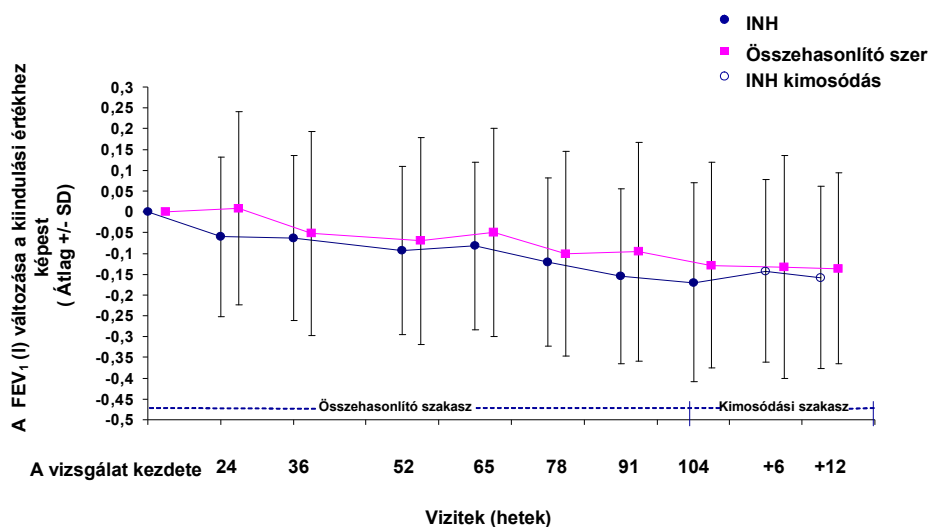
Nyílt, randomizált, párhuzamos csoportos vizsgálatokat végeztek 1-es és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél az EXUBERA-kezelés megkezdése utáni FEV₁-változások tanulmányozására. Mind az EXUBERA-val, mind az összehasonlító szerrel kezelt betegek idővel légzésfunkció-csökkenést tapasztaltak ezen vizsgálatok során (2. és 3. ábra). A kiindulási értékhez viszonyított változásban kis, kezelési-csoportok közötti különbségek (az összehasonlító szernek kedvező) fordultak elő 2 éves kezelés után, az 1-es típusú diabéteszben szenvedő betegeknél 0,034 l, míg a 2-es típusú diabéteszben szenvedő betegeknél 0,039 l.

A kiindulási értékhez képest 15%-nál nagyobb FEV₁ csökkenés az 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek közül az EXUBERA-val kezelt 1,3%-ánál illetve az összehasonlító gyógyszerrel kezelt 1,0%-ánál míg a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek közül az EXUBERA-val kezelt 5,0%-ánál illetve az összehasonlító gyógyszerrel kezelt 3,4%-ánál fordult elő.



N = a résztvevők száma a vizsgálat kezdetekor, a 12. héten, a 24. héten, a 36. héten, a 48. héten, a 60. héten, a 72. héten, a 84. héten, a 96. héten, az utolsó mérési pont (előrehozva).
 INH N=236, 231, 233, 233, 235, 226, 217, 208, 236. Összehasonlító szer N= 253, 238, 252, 248, 252, 249, 230, 224, 216, 253.

2. ábra: A kiindulási értékhez viszonyított FEV₁-változás (l), 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél.



N = a résztvevők száma a vizsgálat kezdetén, az 52. héten, a 104. héten, a +6. héten, és a +12. héten
 INH és INH kimosódási szakasz N=158, 155, 143, 139, 123. Összehasonlító szer N=145, 143, 125, 129, 120.

3. ábra: A kiindulási értékhez viszonyított FEV₁-változás (l), 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél.

A fázis II és III klinikai vizsgálatok során a 2498 EXUBERA-val kezelt beteg közül 9-nél függesztették fel a vizsgálatot a légzésfunkció csökkenése miatt, akiknél a vizsgálat végén mért FEV₁ $\geq$ 15%-os csökkenést mutatott a kiindulási értékhez képest. Ezek a betegek a kiindulási értékhez képest átlagosan 21%-os (16-33%-os tartományban) csökkenést tapasztaltak és EXUBERA-kezelésük átlagosan 23 hónapig tartott. A felfüggesztett betegek közül 6-nál végeztek ellenőrző légzésfunkciós vizsgálatokat. Közülük 5 beteg mutatott a FEV₁ tekintetében szignifikáns javulást a kezelés

felfüggesztését követően, egy betegnél pedig a vizsgálat végén mért eredmény nem csökkent tovább. A fennmaradó 3 felfüggesztett betegről további információ nem áll rendelkezésre.

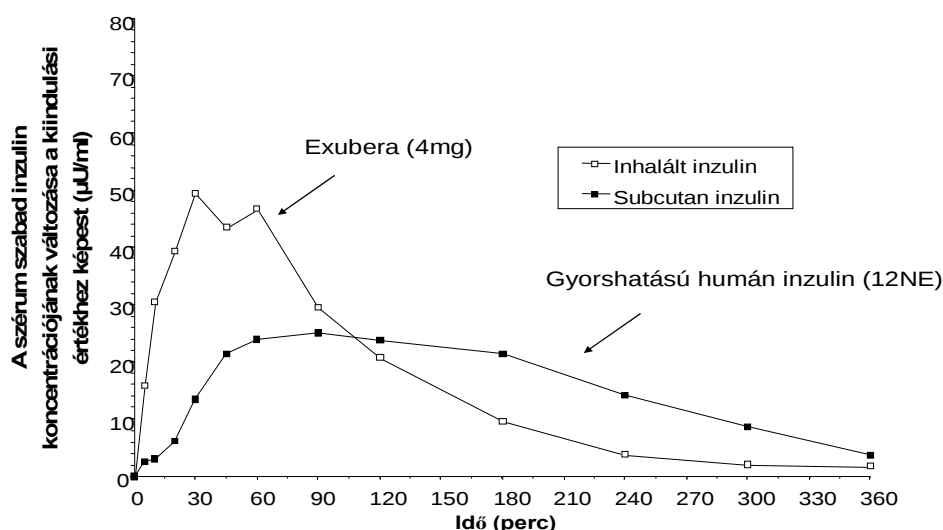
A FEV₁ visszafordíthatósága

1-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél, a kezelési csoportok közötti kis különbségek (0,010 l az összehasonlító szer javára) 12 hetes kezelés után, az EXUBERA-kezelés megszakítását követő 2 héten belül szűntek meg. 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél, a kezelési csoportok közötti kis különbségek (0,039 l az összehasonlító szer javára) 2 éves kezelés után, az EXUBERA-kezelés megszakítását követő 6 héten belül szűntek meg (3. ábra). Egy kisebb (n=36), vegyesen 1-es és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegekből álló EXUBERA-val > 36 hónapig tartó kezelésben részesült csoportban, a kezelés felfüggesztése átlagosan 0,036 l FEV₁ emelkedést eredményezett a következő 6 hónap során.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Abszorpció

Az inhalációs humán inzulin a tüdőn át kerül be a szervezetbe. Az inhalációs humán inzulin egészséges önkéntesekben és 1-es, illetve 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél ugyanolyan gyorsan szívódik fel, mint a gyorshatású inzulinanalógok, és gyorsabban, mint a subcutan adott gyorshatású humán inzulin (lásd 4. ábra).



4. ábra: A szérumban mért szabad inzulin koncentrációk (µE/ml) közepes változása 4 mg humán inzulin inhalációját, illetve 12 NE gyorshatású humán inzulin subcutan injekcióját követően elhízott, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek esetében.

Az inzulin-csúcskoncentráció (t_{max}) eléréséhez szükséges időtartam általában fele a subcutan adott gyorshatású humán inzulinénak. Az inzulin-csúcskoncentráció az inhalációs humán inzulinnal rendszerint 45 perc alatt érhető el. Az inzulin csúcskoncentráció kialakulásához szükséges idő egyéni variabilitása 1-es, illetve 2-es típusú diabéteszes betegek körében kisebb volt az inhalációs humán inzulin, mint a subcutan adott, gyorshatású humán inzulin esetében.

1-es típusú diabéteszes betegek esetében az inhalációs humán inzulin AUC-jének egyéni variabilitása hasonló volt a subcutan adagolt, gyorshatású humán inzulinéhoz. A C_{max} vonatkozásában az inhalációs inzulin egyéni variabilitása nagyobb, mint a subcutan adagolt, gyorshatású humán inzuliné. Elhízott, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek esetében az inhalációs inzulin C_{max} és az AUC egyéni variabilitása hasonló vagy kisebb volt, mint a subcutan adagolt, gyorshatású humán inzuliné.

Az EXUBERA relatív biohasznosulása a subcutan alkalmazott gyorshatású humán inzulinhoz viszonyítva körülbelül 10%. A subcutan inzulinkészítményekkel ellentétben az EXUBERA biohasznosulását nem befolyásolja a testtömeg-index.

Egy egészséges személyek részvételével zajlott vizsgálatban az inhalációs humán inzulin szisztémás expozíciója (AUC és C_{max}) közel dózisarányos módon emelkedett 1 mg-tól 6 mg-ig, amikor bármely hatáserősségből maximum két buborékfóliát vagy azok kombinációját alkalmazták. Egy vizsgálatban, amelyben három 1 mg-os buborékfólia adagját hasonlítottak össze egy 3 mg-os buborékfóliáéval, a három 1 mg-os buborékfólia inhalációját követően a C_{max} és az AUC sorrendben körülbelül 30%-kal, illetve 40%-kal volt nagyobb, mint az egy 3 mg-os buborékfólia inhalációja esetén, amely azt mutatja, hogy három 1 mg-os buborékfólia nem cserélhető fel egy 3 mg-os buborékfóliával (lásd 2, 4.2 és 4.4 pont).

Egészséges alanyokban a három 1 mg-os egyadagos buborékfólia mintegy 40%-kal nagyobb biohasznosulását figyelték meg az egyetlen 3 mg-os egyadagos buborékfóliához viszonyítva. Úgy tűnik a biohasznosulásbeli különbségek egyik magyarázata az, hogy az 1 mg-os és 3 mg-os buborékfóliák energia-tömeg aránya különbözik, mivel az inhalációs készülék a por fellazításában vagy szétszórásában hatékonyabb akkor, ha kevesebb por van a buborékfóliában, amely így az 1 mg-os buborékfólia esetében a kisebb méretű aerodinamikus részecskék nagyobb arányát eredményezi (lásd 2 és 4.4 pont).

Eloszlás

A humán inzulin egyszeri adagjának orális inhalációját követően a teljes buborékfólia-tartalom mintegy 30%-a marad a buborékfóliában vagy az eszközben, 20%-a az orr-garat területen rakódik le, 10%-a az elvezető légutakban és 40% éri el a tüdő mélyen fekvő szöveteit.

Állatkísérletekben nem mutatták ki, hogy az inhalációs inzulin felhalmozódna a tüdőben.

Speciális populációk

Dohányzás

A dohányzás jelentősen fokozza az inhalációs humán inzulin felszívódásának sebességét és mértékét (a C_{max} körülbelül 3-5-ször, az AUC körülbelül 2-3-szor magasabb), és ezáltal növelheti a hypoglykaemia kockázatát (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Amikor az EXUBERA-t kontrollált vizsgálati körülmények között, 2 órás passzív dohányfüst expozíció után adták egészséges önkénteseknek, az inzulin AUC körülbelül 17, a C_{max} pedig mintegy 30%-kal csökkent (lásd 4.5 pont).

Légzőszervi betegségek (fennálló tüdőbetegség)

Enyhe-, közepes fokú asztmában szenvedő, nem diabéteszes alanyoknál, ha nem alkalmaztak hörgőtágítót, az inhalációs humán inzulin AUC és C_{max} alig volt kisebb, mint a nem asztmás betegek esetében.

COPD-ben szenvedő, nem diabéteszes alanyok körében az inhalációs humán inzulin felszívódása nagyobbak mutatkoztak, mint a COPD-ben nem szenvedők esetében (lásd 4.4 pont).

Enyhe-, közepes fokú asztmában szenvedő, nem-diabéteszes alanyoknál 30 perccel az EXUBERA alkalmazása előtt adott szalbutamol, az önmagában alkalmazott EXUBERA-hoz viszonyítva 25-51%-kal növelte az inzulin AUC-t és C_{max} -ot (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Enyhe-, közepes fokú asztmában szenvedő nem-diabéteszes alanyoknál az EXUBERA farmakokinetikáját nem befolyásolta az EXUBERA alkalmazása előtt 30 perccel adott flutikazon (lásd 4.5 pont).

Vesekárosodás

A vesekárosodás hatását az inhalációs humán inzulin felszívódására még nem vizsgálták (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

A májkárosodás hatását az inhalációs humán inzulin felszívódására még nem vizsgálták (lásd 4.2 pont).

Nem

Cukorbeteg és nem cukorbeteg személyek esetében, a férfiak és a nők között nem volt nyilvánvaló különbség az inhalációs humán inzulin felszívódásában.

Gyermekek és serdülők

1-es típusú cukorbetegségben szenvedő gyermekek (6-11 év) és serdülőkorúak (12-17 év) esetében az inhalációs humán inzulin gyorsabban szívódott fel, mint a gyors hatású humán inzulin. Az inhalációs humán inzulinhoz viszonyított biohasznosulása hasonló volt az 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő felnőttekével (lásd 4.2 pont).

Idősek

2-es típusú cukorbetegségben szenvedő idősek esetében az inhalációs humán inzulin gyorsabban szívódott fel, mint a subcutan gyors hatású humán inzulin. Az inhalációs humán inzulinhoz viszonyított biohasznosulása hasonló volt a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő fiatalabb felnőttekéhez.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokon és majmokon végzett, 6 hónapig terjedő inhalációs toxicitási vizsgálatok nem igazoltak az inzulin inhalációs por által a légzőrendszerre gyakorolt különleges kockázatot.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit
Glicin
Trinátrium-citrát (dihidrát formájában)
Nátrium-hidroxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

A fóliaborítás első felnyitását követően: 3 hónap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó. Az eredeti csomagolásban, nedvességtől védve tárolandó.

A fóliaborítás felbontása után: legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Az egyadagos buborékfólia hűtőszekrényben nem tárolható, illetve nem fagyasztható.

Az inhalációs készüléket és a készülék alkatrészeit száraz helyen kell tárolni és használni.

Az inzulin inhalációs készülék hűtőszekrényben nem tárolható, illetve nem fagyasztható.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy buborékfólialevél 6 perforált egyadagos buborékfóliát tartalmaz (PVC/alumínium). Egy átlátszó műanyag (PET), hőformált, deszikkánszt tartalmazó és átlátszó műanyag (PET) fedéllel lefedett tálcában ötbuborékfólialevél van. A tálca egy deszikkánszt tartalmazó, fóliával laminált lezárt tasakban található.

A rendelkezésre álló csomagolási egységek:

- 30 x 1 db perforált PVC/alumínium egyadagos buborékfóliát tartalmazó kartondoboz (1 tasak)
- 60 x 1 db perforált PVC/alumínium egyadagos buborékfóliát tartalmazó kartondoboz (2 tasak)
- 90 x 1 db perforált PVC/alumínium egyadagos buborékfóliát tartalmazó kartondoboz (3 tasak)
- 180 x 1 db perforált PVC/alumínium egyadagos buborékfóliát tartalmazó kartondoboz (6 tasak)
- 270 x 1 db perforált PVC/alumínium egyadagos buborékfóliát tartalmazó kartondoboz (9 tasak)
- 60 x 1 db perforált PVC/alumínium egyadagos buborékfóliát tartalmazó kartondoboz (2 tasak) és 2 db tartalék inzulin kibocsátó egység
- 270 x 1 db perforált PVC/alumínium egyadagos buborékfóliát tartalmazó kartondoboz (9 tasak) és 6 db tartalék inzulin kibocsátó egység
- 90 x 1 db perforált PVC/alumínium egyadagos buborékfóliát (3 tasak), 1 db inzulin inhalációs készüléket, 1 db tartalék kamrát és 6 db tartalék inzulin kibocsátó egységet tartalmazó készlet

Kaphatóak további csomagolások, melyekben inzulin inhalációs készülék, inzulin kibocsátó egység, illetve kamra található.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az EXUBERA egyadagos buborékfóliák kizárólag az inzulin inhalációs készülékkel használhatóak.

Az inzulin inhalációs készüléket évente kell cserélni.

Az inzulin kibocsátó egységet 2 hetente egyszer kell cserélni.

Ha az inzulin inhalációs készülék véletlenül túlzottan magas nedvességtartalmú körülményeknek van kitéve használat közben, akkor ez többnyire az inhalációs készülék által biztosított inzulin adag

következmenyes csökkenéséhez vezet. Ebben az esetben a következő inhaláció előtt ki kell cserélni az inzulin kibocsátó egységet (lásd 4.4 pont).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Pfizer Limited
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13, 9NJ
Egyesült Királyság

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/05/327/001
EU/1/05/327/002
EU/1/05/327/003
EU/1/05/327/004
EU/1/05/327/005
EU/1/05/327/006
EU/1/05/327/007
EU/1/05/327/008

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

24/01/2006

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

EXUBERA 3 mg adagolt inhalációs por

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden egyadagos buborékfólia 3 mg humán inzulint tartalmaz.

A humán inzulin expozíciója három 1 mg-os buborékfólia alkalmazása után lényegesen nagyobb, mint egyetlen 3 mg-os buborékfólia alkalmazását követően. Ezért, a 3 mg-os buborékfólia nem cserélhető fél három 1 mg-os buborékfóliával (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont).

Rekombináns DNS technológiával készül *Escherichia coli*-ban.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Adagolt inhalációs por.

Fehér por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az EXUBERA 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőtt betegek kezelésére javasolt, akiknek a vércukorszintjét orális antidiabetikumokkal nem lehet megfelelően beállítani, és inzulin-kezelést igényelnek.

Az EXUBERA 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő olyan felnőtt betegek kezelésére is javasolt, hosszú vagy közepes hatástartamú subcutan inzulin mellett, akiknél az inhalációs inzulin alkalmazásának várható előnyei meghaladják annak lehetséges biztonságossági kockázatait (lásd 4.4 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az EXUBERA (inhalációs humán inzulin) 1-es és 2-es típusú diabetes mellitus kezelésére szolgáló gyorshatású humán inzulin. Az inhalációs humán inzulin a vércukorszint optimális beállítására alkalmazható monoterápiában, valamint orális antidiabetikumokkal és/vagy hosszú vagy közepes hatástartamú subcutan adott inzulinokkal kombinálva is.

Az EXUBERA 1 mg-os és 3 mg-os egyadagos buborékfóliákban kapható, amelyeket kizárólag az inzulin inhalációs készülék segítségével, szájon át belélegezve, a tüdőn keresztül kell alkalmazni.

Három 1 mg-os egyadagos buborékfólia egymást követő inhalációja lényegesen magasabb inzulin-expozíciót eredményez, mint egy 3 mg-os egyadagos buborékfólia inhalációja. Ezért, három 1 mg-os egyadagos buborékfólia nem helyettesíthető egyetlen 3 mg-os egyadagos buborékfóliával (lásd 2, 4.4 és 5.2 pont).

Az inhalációs humán inzulin hatása gyorsabban alakul ki, mint a subcutan alkalmazott gyorshatású humán inzuliné. A hatás gyors kialakulása miatt az inhalációs humán inzulint 10 perccel az étkezés megkezdése előtt kell alkalmazni.

A kezdő és az azt követő adagolást (a dózist és az adagolási időpontokat) az orvosnak minden beteg esetén egyénileg kell meghatározni, és a beteg egyéni reakciója és igényei szerint (pl. diéta, fizikai aktivitás és életmód) módosítani.

Napi adagok és adagolási időpontok

Az inzulin adagolására vonatkozóan nincsenek rögzített szabályok. Mindamelllett, az ajánlott napi kezdő adag az alábbi képlet alapján határozható meg:

Testtömeg (kg) x 0,15 mg/kg = teljes napi dózis (mg). A teljes napi dózist három, étkezés előtti adagra kell osztani.

Az 1. táblázatban hozzávetőleges útmutató található az étkezés előtt alkalmazandó EXUBERA kezdő adagokhoz, a betegek testtömege alapján:

A beteg testtömege	Kezdőadag étkezésenként	Körülbelüli adag egységben (NE)	Az 1 mg-os buborékfóliák száma adagonként	A 3 mg-os buborékfóliák száma adagonként
30-39,9 kg	1 mg étkezésenként	3 NE	1	-
40-59,9 kg	2 mg étkezésenként	6 NE	2	-
60-79,9 kg	3 mg étkezésenként	8 NE	-	1
80-99,9 kg	4 mg étkezésenként	11 NE	1	1
100-119,9 kg	5 mg étkezésenként	14 NE	2	1
120-139,9 kg	6 mg étkezésenként	16 NE	-	2

1. táblázat: Hozzávetőleges útmutató az étkezés előtt alkalmazandó EXUBERA kezdő adagokra (a betegek testtömege alapján).

Az inhalációs humán inzulin 1 mg-os buborékfóliája hozzávetőlegesen egyenértékű 3 NE subcutan beadott gyors hatású humán inzulinnal. Az inhalációs humán inzulin 3 mg-os buborékfóliája hozzávetőlegesen egyenértékű 8 NE subcutan beadott gyors hatású humán inzulinnal. A fenti 1. táblázat bemutatja a mg-ban kifejezett, étkezés előtt alkalmazandó EXUBERA kezdőadagoknak megfelelő, nemzetközi egységben megadott, gyors hatású humán inzulin körülbelüli adagjait.

Ezért, az EXUBERA fokozott körültekintéssel alkalmazandó alacsony testsúlyú betegek esetében. Az EXUBERA alkalmazása nem javasolt olyan betegek esetében, akik beállítása 1 mg-nál kevesebb inzulint igényel (lásd 4.4 pont).

Az elfogyasztott táplálék mennyiségétől és tápanyag-összetételétől, a napszaktól (reggelenkénti nagyobb inzulinigény), a táplálkozás előtti vércukorszinttől, továbbá a korábbi vagy a tervezett fizikai terheléstől függően az adag módosítására lehet szükség.

Interkurrens légúti megbetegedés (pl. bronchitis, felső légúti fertőzések) esetén a vércukorszint szoros ellenőrzésére és az adag egyéni módosítására lehet szükség (lásd 4.4 pont).

Az inzulin inhalációs készülék alkalmazásával kapcsolatos további részleteket lásd a használati utasításban.

Máj- és vesekárosodás

A máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegek inzulinigénye kisebb lehet.

Gyermekek és serdülők

Az inhalációs humán inzulin hosszú távú biztonságosságát cukorbetegségben szenvedő gyermekek esetében még nem igazolták, ezért 18 évnél fiatalabb betegeknél alkalmazása nem javasolt (lásd 5.2 pont).

Idősek

Az inhalációs humán inzulinról 75 éves vagy annál idősebb betegek esetében csak korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre.

Pangásos szívelégtelenség

Az inhalációs humán inzulinról pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében csak nagyon korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre, ezért alkalmazása nem javasolt olyan betegek esetében, akiknek jelentősen csökkent a légzésfunkciója.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Hypoglykaemia.

A betegek az EXUBERA-kezelés ideje alatt nem dohányozhatnak és legalább 6 hónappal az EXUBERA-kezelés megkezdése előtt abba kell hagyniuk a dohányzást. Ha a beteg dohányozni kezd vagy visszaszokik a dohányzásra, a hypoglykaemia kockázatának növekedése miatt az EXUBERA-kezelést azonnal abba kell hagyni, és alternatív kezelési eljárást kell alkalmazni (lásd 5.2 pont).

Nehezen kezelhető, instabil vagy súlyos asztma.

Súlyos (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD III-as vagy IV-es stádium) krónikus obstruktív légúti betegség (Chronic obstructive pulmonary disease – COPD).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az EXUBERA-kezelést elkezdett betegeknek részletes tájékoztatást kell kapniuk az inhalációs készülék használatáról (lásd a használati utasítást). A betegeknek egyetlen lassú és egyenletes légvétellel kell belélegezni az inzulin port a szájfeltétből. Ezután a betegeknek 5 másodpercig vissza kell tartaniuk a lélegzetüket majd kilélegezni a szokásos módon. Egyenletes és szabályos belégzési technikát kell alkalmazni az optimális és következetes gyógyszeradagolás biztosítása érdekében.

A betegeknek kerülniük kell, hogy a készítményt, annak adagolása közben magas nedvesség- vagy relatív páratartalmú körülményeknek tegyék ki, pl. egy páras fürdőszobában.

Ha az inzulin inhalációs készülék véletlenül túlzottan magas nedvességtartalmú körülményeknek van kitéve használat közben, akkor ez többnyire az inhalációs készülék által biztosított inzulin adag következményes csökkenéséhez vezet. Ebben az esetben a következő inhaláció előtt ki kell cserélni az inzulin kibocsátó egységet (lásd 6.6 pont).

Adagolás

A beteg átállítása egy másik típusú vagy másik termékcsaládból származó inzulinra csak szoros orvosi felügyelet mellett történhet, mivel ez az adagolás megváltoztatását eredményezheti.

Három 1 mg-os egyadagos buborékfólia egymást követő inhalációja lényegesen magasabb inzulin-expozíciót eredményez, mint egy 3 mg-os egyadagos buborékfólia inhalációja. Ezért, három 1 mg-os

egyadagos buborékfólia nem cserélhető fel egy 3 mg-os egyadagos buborékfóliára (lásd 2., 4.2 és 5.2 pont).

Ha a 3 mg-os buborékfólia átmenetileg nem áll rendelkezésre, akkor két 1 mg-os buborékfóliával kell helyettesíteni és a vércukorszintet szorosan monitorozni kell.

Az inhalációs humán inzulin 1 mg-os buborékfóliája hozzávetőlegesen egyenértékű 3 NE subcutan beadott gyorshatású humán inzulinnal. Ezért, az EXUBERA fokozott körültekintéssel alkalmazandó alacsony testtömegű betegek esetében. Az EXUBERA alkalmazása nem javasolt olyan betegek esetében, akik beállítása 1 mg-nál kevesebb inzulint igényel (lásd 4.2 pont).

Hypoglykaemia

Általában a hypoglykaemia a leggyakoribb nemkívánatos hatás az inzulin-, így az EXUBERA-kezelés és sok orális antidiabetikummal folytatott terápia során, amely akkor alakulhat ki, ha az alkalmazott inzulin adagja túl magas az inzulinigényhez képest. A súlyos hypoglykaemiás rohamok – különösen ha ismétlődnek – neurológiai károsodáshoz vezethetnek. Az elhúzódó vagy súlyos hypoglykaemiás epizódok életveszélyesek lehetnek.

A hypoglykaemia tünetei rendszerint hirtelen jelentkeznek. Ezek lehetnek a hideg veríték, a hűvös, sápadt bőr, kimerültség, idegesség vagy tremor, szorongás, szokatlan fáradtság vagy gyengeség, zavartság, koncentrációs nehézség, álmosság, túlzott éhségérzet, látászavarok, fejfájás, hányinger és palpitáció. A súlyos hypoglykaemia eszméletvesztéshez és/vagy görcsök kialakulásához vezethet, és az agyműködés átmeneti vagy maradandó károsodását, sőt, a beteg halálát is eredményezheti.

A hypoglykaemia azonnali szénhidrátbevitellel rendszerint korrigálható. Az azonnali beavatkozás lehetősége érdekében a betegnek mindig kell magánál tartania glükózt.

Egy étkezés kimaradása vagy nem tervezett, megterhelő testmozgás hypoglykaemiához vezethet. Azoknál a betegeknél, akiknek a vércukor beállítása pl. az intenzív inzulinkezelés következtében jelentősen javult, megváltozhatnak a hypoglykaemia megszokott figyelmeztető tünetei, ezért őket ennek megfelelően kell felvilágosítani.

A diabétesz hosszú fennállása esetén a megszokott figyelmeztető tünetek elmaradhatnak.

Néhány beteg, aki az állati eredetű inzulinról humán inzulinra történő átálláskor hypoglykaemiás reakciókat tapasztalt, arról számolt be, hogy a hypoglykaemia korai tünetei kevésbé voltak kifejezettek vagy eltértek attól, amit a korábban alkalmazott inzulin esetén tapasztaltak.

A betegnek azt kell tanácsolni, hogy különböző időzónák közötti utazás előtt konzultáljon kezelőorvosával, mivel ez azzal járhat, hogy a betegnek eltérő időpontokban kell táplálkoznia és inzulint beadnia.

A nem megfelelő adagolás vagy a kezelés felfüggesztése – különösen inzulinfüggő diabétesz esetén – hyperglykaemiához és diabéteszes ketoacidózishoz, vagyis potenciálisan halálos állapotok kialakulásához vezethet.

Ha más antidiabetikumokkal együtt alkalmazzák, akkor a kívánt farmakológiai hatás eléréséhez szükséges optimális dózis meghatározása érdekében minden egyes gyógyszer adagját körültekintően kell beállítani.

Az inzulinszükséglet egyidejűleg kialakuló állapotok, pl. betegség, érzelmi zavarok vagy stressz esetén változhat.

Biztonságosság a tüdő vonatkozásában

Légzőrendszeri alapbetegségek

Az EXUBERA nem alkalmazható olyan tüdőbetegségekben szenvedő betegek esetében, mint az asztma és COPD, mivel korlátozott mennyiségű adat támasztja alá a biztonságos alkalmazást ezekben a betegekben.

Hörgőtágítók mint pl. szalbutamol egyidejű alkalmazása fokozhatja az EXUBERA felszívódását, ezért növelheti a hypoglykaemia veszélyét amikor akut légúti tünetek enyhítésére alkalmazzák (lásd 4.5 pont).

Légzőrendszeri

Ritkán bronchospasmus alakulhat ki. Bármely betegnél, akinél ilyen reakció lép fel, az EXUBERA-kezelést fel kell függeszteni, és azonnal orvosi vizsgálatot kell végezni. Az EXUBERA ismételt alkalmazása alapos kockázatértékelést igényel, és csak szoros orvosi ellenőrzés és megfelelő klinikai háttér mellett lehet végezhető.

Légzésfunkció-csökkenés

A klinikai vizsgálatok során a légzésfunkció csökkenésében (főképpen az egy másodperc alatti erőltetett kilégzési térfogatban – (FEV₁ – Forced Expiratory Volume) kicsi, de következetes, az összehasonlító szerrel kezelt betegeknek kedvező különbségeket figyeltek meg a kezelési csoportok között. A legfeljebb 2 évig tartó klinikai vizsgálatok során 3-6 hónap után nem tapasztaltak gyorsult csökkenést. Ezek a kezelési csoportok közötti kis különbségek a 2 évig tartó kezelés felfüggesztését követő 6 héten belül megszűntek (lásd 4.8 és 5.1 pont).

Az EXUBERA-kezelést elkezdett minden betegnél egy kiindulási légzésfunkciós vizsgálatot (pl. spirometria a FEV₁ mérésére) kell végezni. Az inhalációs humán inzulin hatásosságát és biztonságosságát nem bizonyították azoknál a betegeknek, akiknél a kiindulási FEV₁ várhatóan kisebb mint 70%, és az inhalációs humán inzulin alkalmazása ebben a populációban nem javasolt. A kezelés első hat hónapját követően egy ellenőrző légzésfunkciós vizsgálatot ajánlott végezni. Ha 6 hónap elteltével kevesebb, mint 15%-os FEV₁-csökkenés figyelhető meg, akkor a spirometriát egy évnél majd ezt követően évente meg kell ismételni. Ha 6 hónap elteltével a kiindulási légzésfunkció 15-20%-os vagy 500 ml-t meghaladó csökkenése figyelhető meg, akkor a spirometriát 3 hónap múlva meg kell ismételni.

Azoknál a betegeknek, akiknél igazoltan (azaz legalább két egymást követő vizsgálattal, 3-4 hét különbséggel) a kiindulási értékhez képest 20%-nál nagyobb a FEV₁ csökkenés, az EXUBERA-kezelést fel kell függeszteni és a betegeket monitorozni kell, ahogy az klinikailag indokolt. Az EXUBERA-kezelés újraindításával nincs tapasztalat azoknál, akiknél a légzésfunkció rendeződik.

Azoknál a betegeknek, akiknél az EXUBERA-kezelés alatt dyspnoe lép fel, meg kell vizsgálni a kardiális vagy pulmonális eredetű kiváltó okokat. Amennyiben tüdőödéma, vagy klinikailag jelentős légzésfunkció-csökkenés áll fenn, az EXUBERA-kezelést fel kell függeszteni és a beteget injekciós inzulinra kell átállítani.

Interkurrens légzőrendszeri betegség

A klinikai vizsgálatok során, egyidejűleg fellépő légúti betegségben (pl. bronchitis, felső légúti fertőzések) szenvedő betegeknek adtak EXUBERA-t. Nem figyeltek meg fokozott hypoglykaemia veszélyt vagy a glykaemiás kontroll romlását ezekben a vizsgálatokban. Egyidejűleg fellépő légúti betegség esetén – egyéni elbírálás alapján – a vércukorszint szoros ellenőrzése és az adag módosítása válhat szükségessé (lásd 4.2 pont). Az EXUBERA-val nincs tapasztalat tüdőgyulladásban szenvedő betegek esetében.

Korábban dohányzók:

Az Exuberával végzett klinikai vizsgálatokban az Exuberával kezelt betegek között 6 újonnan diagnosztizált primer malignus tüdődaganatos eset, és a komparátorral kezelt betegek között 1 újonnan diagnosztizált eset volt. A forgalomba hozatalt követően is jelentettek 1 primer malignus tüdődaganatos esetet egy Exuberával kezelt betegnél. Az Exuberával végzett kontrollos klinikai vizsgálatok során a 100 beteg-évre vonatkoztatott vizsgált gyógyszer-expozíció mellett az új primer tüdőrák incidenciája 0,130 (5 eset 3800 beteg-év alatt) volt az Exubera-kezelésben részesülő és 0,03 (1 eset 3900 beteg-év alatt) volt a komparátorral kezelt betegeknél. Túl kevés az eset annak a megítéléséhez, hogy ezen események kialakulása összefügg-e az Exuberával. Az összes beteg korábbi anamnézisében, akiknél tüdőrákot diagnosztizáltak, szerepelt a cigarettázás.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Számos anyag befolyásolja a glükóz-anyagcserét, és szükségessé teheti az inzulin adagjának módosítását:

A következő anyagok fokozhatják a vércukorszint-csökkentő hatást és növelhetik a hypoglykaemiára való hajlamot: orális antidiabetikumok, angiotenzin-konvertáló enzim (ACE - angiotensin converting enzyme) gátlók, monoamino-oxidáz (MAO) gátlók, nem-szelektív béta-blokkoló szerek, szalicilátok és szulfonamid típusú antibiotikumok.

Az EXUBERA alkalmazása előtt adott szalbutamol fokozott inzulin-felszívódást eredményezhet (lásd 5.2 pont).

Az EXUBERA alkalmazása előtt adott flutikazon úgy tűnik, nem befolyásolja az inzulin felszívódását (lásd 5.2 pont).

Az aktív dohányzás nagymértékben fokozza, míg a cigarettafüst passzív belégzése nem dohányzóknál csökkenti az EXUBERA felszívódás sebességét és mértékét (lásd 4.3 és 5.2 pont).

A következő anyagok csökkenthetik a vércukorszint-csökkentő hatást: kortikoszteroidok, danazol, orális fogamzásgátlók, pajzsmirigyhormonok, növekedési hormon, szimpatomimetikus szerek és tiazidok. Az oktreotid/lanreotid egyaránt csökkentheti, illetve fokozhatja is az inzulinigényt.

A béta-blokkolók elfedhetik a hypoglykaemia tüneteit. Az alkohol fokozhatja és megnyújthatja az inzulin hypoglykaemiás hatását.

Enyhe-mérsékelt fokú asztmában szenvedő nem-diabéteszes betegeknél a szalbutamolra bekövetkező hörgőtágulást nem befolyásolta a szalbutamol alkalmazása előtt 10 perccel alkalmazott EXUBERA.

Egyéb olyan gyógyszereket, amelyek módosíthatják a pulmonális abszorpciót vagy a tüdő permeabilitását, még nem vizsgáltak. A vércukorszint szoros ellenőrzése és szükség szerint az adag módosítása javasolt, ha ilyen betegeknél az inhalációs humán inzulin alkalmazására kerül sor. Az ilyen gyógyszerek és az EXUBERA együttes alkalmazása esetén fokozott körültekintéssel kell eljárni.

4.6 Terhesség és szoptatás

Nem áll rendelkezésre klinikai tapasztalat az EXUBERA terhesség alatti alkalmazásával kapcsolatban. Az inhalációs inzulin gyakran idéz elő antitest-képződést, melynek kockázata a magzatra nézve ismeretlen, ezért, az EXUBERA terhesség alatt nem alkalmazható. Amennyiben egy EXUBERA-val kezelt beteg teherbe esik, az inhalációs inzulint megfelelő subcutan inzulinnal kell helyettesíteni.

Szoptató nőknél az étrend és az inzulin adag módosítása szükséges lehet.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Mint más inzulinok esetén, hypoglykaemia következtében romolhat a betegek koncentráció- és reakcióképessége. Ez kockázatot jelenthet olyan helyzetekben, amikor ezek a képességek különösen fontosak (pl. gépjármű vezetése vagy gép üzemeltetése).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az EXUBERA biztonságosságát monoterápiában, illetve subcutan inzulinnal vagy orális készítménnyel kombinálva értékelték a klinikai vizsgálatok során, amelyekben több, mint 2700 1-es vagy 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő beteg vett részt. Közülük több mint 1975 felnőtt 6 hónapnál, és több mint 745 felnőtt 2 évnél hosszabb ideig kapta a kezelést.

Az alábbi táblázat a több mint 1970 EXUBERA-val kezelt beteg bevonásával végzett, kontrollós klinikai vizsgálatok során észlelt nemkívánatos hatásokat tartalmazza.

Szervrendszer	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)
Fertőző betegségek és parazitafertőzések			pharyngitis
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek	hypoglykaemia		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek	köhögés	dyspnoe produktív köhögés torok irritáció torok szárazság	orrvérzés bronchospasmus ziháló légzés dysphonia garat-, gégefájdalom tonsillákat érintő rendellenesség
Emésztőrendszeri betegségek			szájszárazság
Általános tünetek, a beadást követő helyi reakciók			mellkasi fájdalom

Megjegyzés: a teljes klinikai programban, beleértve a nem-kontrollós kiterjesztéses vizsgálatokat, két jelentés érkezett pleurális folyadékgyülem előfordulásáról, amelyeknek a kezeléssel való összefüggése nem zárható ki.

Hypoglykaemia

Mint más inzulinok esetében, az EXUBERA-val kezelt betegeknél is a hypoglykaemia volt a leggyakrabban megfigyelt nemkívánatos hatás.

Köhögés

A köhögés az inzulin inhalációját követően általában másodperceken-perceken belül jelentkezett, súlyosságát tekintve túlnyomó többségében enyhe formában. Ez a köhögés idővel csökkent. A betegek 1%-a hagyta abba az EXUBERA-kezelést köhögés miatt.

Dyspnoe

Az esetek döntő többségében (> 95%) a jelentések enyhe, illetve közepes fokú dyspnoeról számoltak be. Az EXUBERA-val kezelt betegek 0,4%-a hagyta abba a kezelést a dyspnoe miatt.

Mellkasi fájdalom

Egy sor különböző mellkasi tünetet, mint a kezeléssel összefüggő nemkívánatos hatást jelentettek, amelyeket nem specifikus mellkasi fájdalomként tüntettek fel. A jelentések alapján az események döntő többsége (> 95%) enyhe, illetve mérsékelt fokú volt. Az EXUBERA és az összehasonlító csoportból is egy-egy beteg függesztette fel a kezelést mellkasi fájdalom miatt. Fontos megjegyezni, hogy a koszorúér-betegséggel kapcsolatos, bármilyen, okozati összefüggést mutató nemkívánatos esemény, így az angina pectoris és a myocardialis infarctus előfordulási gyakorisága nem növekedett az EXUBERA alkalmazásával.

Egyéb reakciók

FEV₁-csökkenés

Az EXUBERA csoportban kezelési csoportok közötti kis FEV₁ csökkenés-különbségeket figyeltek meg az összehasonlító kezeléshez képest. A legfeljebb 2 évig tartó klinikai vizsgálatok során, 3-6 hónapon túl nem tapasztalták a csökkenés gyorsulását. A 2 évig tartó kezelés felfüggesztése a kezelési csoportok közötti különbségek megszűnését eredményezte 6 héten belül (lásd. 4.4 és 5.1 pont).

A kiindulási értékhez képest 15%-nál nagyobb FEV₁ csökkenés az 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek közül az EXUBERA-val kezelték 1,3% és a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek közül az EXUBERA-val kezelték 5,0%-ánál fordult elő.

Inzulinellenes antitestek

Minden inzulinnal, így az EXUBERA-val folytatott kezelés alatt is kialakulhatnak inzulinellenes antitestek. A klinikai vizsgálatokban az inzulinellenes antitestek gyakrabban jelentkeztek és átlagos szintjük magasabb volt azoknál a betegeknél, akik subcutan humán inzulinról váltottak EXUBERA-ra, mint azoknál, akik subcutan humán inzulin-kezelésen maradtak. Az inzulinellenes antitestek szintje magasabb volt az 1-es típusú, mint a 2-es típusú diabéteszes betegeknél, és a plató mindkét csoportban a 6-12 hónapos expozíció során alakult ki. Ezen ellenanyagok klinikai jelentősége nem ismert.

Túlérzékenységi reakciók

Akárcsak más inzulinok esetén, nagyon ritkán előfordulhatnak generalizált allergiás reakciók. Ilyen, az inzulinra vagy a segédanyagokra adott reakciók lehetnek pl. generalizált bőrreakciók, angioödéma, bronchospasmus, hypotensio és shock, amelyek életveszélyesek lehetnek (lásd 4.4 pont, Légzőrendszeri).

A szem ödémája és fénytörési zavarai

Az inzulin-kezelés nátrium visszatartást és ödémát okozhat. A szem fénytörési zavarai jelentkezhetnek az inzulin-kezelés megkezdésekor. Ezek a hatások rendszerint átmeneti jellegűek.

4.9 Túlادagolás

A táplálékfelvételhez, az energia-felhasználáshoz vagy mindkettőhöz mérten túlzott mennyiségű inzulin alkalmazása hypoglykaemia kialakulásához vezethet.

Az enyhe hypoglykaemiás epizódok szájon át adott szénhidrátokkal rendszerint jól kezelhetők. A gyógyszeradagolás, az étkezési szokások vagy a fizikai terhelés módosítására lehet szükség.

A kómával, görcsrohammal vagy neurológiai károsodással járó súlyosabb epizódokat intramuscularisan/subcutan adott glukagonnal (0,5-1 mg), vagy intravénásan adott

glükózkonzentrátummal lehet kezelni. Glükózt is kell adni intravénásan, ha a beteg 10-15 percen belül nem reagál a glukagonra.

Miután a beteg visszanyerte az eszméletét, orális szénhidrátbevitel javasolt a relapszus megelőzése érdekében.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

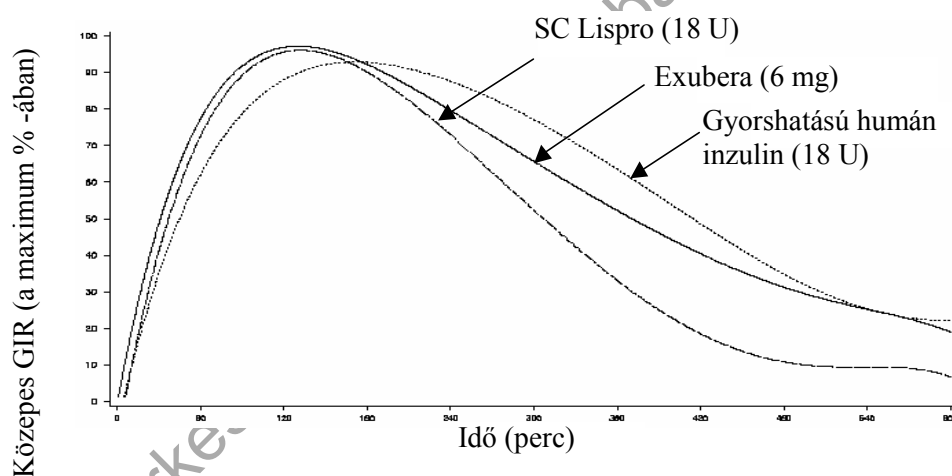
5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A cukorbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszerek, ATC kód: A10AF01

Hatásmód

A humán inzulin csökkenti a vércukorszintet, elősegíti az anabolikus-, valamint csökkenti a katabolikus hatásokat, növeli a sejtekbe történő glükóztranszportot, valamint az izmokban és a májban zajló glikogénképzést, és javítja a piruváthasznosítást. Gátolja a glikogenolízist és a glükoneogenezist, fokozza a lipogenezist a májban és a zsírszövetben, valamint gátolja a lipolízist. Elősegíti még az aminosavak sejtekbe történő felvételét és a fehérjeszintézist, továbbá fokozza a sejtek káliumfelvételét.

Az inhalációs inzulinnak – a gyors hatású inzulinanalógokhoz hasonlóan – gyorsabban alakul ki a vércukorszint-csökkentő hatása, mint a subcutan adott oldható humán inzuliné. Az inhalációs humán inzulin vércukorszint-csökkentő hatásának időtartama a subcutan adott gyors hatású humán inzulinéhoz hasonló, és hosszabb, mint a gyors hatású inzulinanalógoké (lásd 1. ábra).



1. ábra: A GIR_{max} -hoz normalizált glükózinfúzió sebesség (GIR: Glucose Infusion Rate) középértékek alakulása az egyes kezelési módok esetében az idő függvényében, egészséges önkéntesekben.

A humán inzulin inhalációját követően a vércukorszint-csökkentő hatás 10-20 percen belül bekövetkezik, és maximális hatását az inhalációt követően mintegy 2 órával feje ki. Hatástartama kb. 6 óra.

Az 1-es vagy 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél – összehasonlítva a subcutan adott gyors hatású humán inzulinval – az inhalációs humán inzulin vércukorszint-csökkentő hatása gyorsabban jelentkezik, az adagolást követő első órákat tekintve.

Az 1-es és a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél az inhalációs humán inzulin vércukorszint-csökkentő hatásának egyéni variabilitása általában hasonló volt a subcutan adott gyors hatású humán inzulinéhoz.

Az inhalációs humán inzulin alkalmazása összefügg az inzulin ellenes antitestek nagyobb előfordulási gyakoriságával és magasabb szintjével. Egy 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél végzett prospektív, hat hónapig tartó feltáró vizsgálatban inhalációs humán inzulin alkalmazásakor nem figyeltek meg változást a glükóz farmakodinámiájában.

Klinikai vizsgálatok adatai

Az 1-es vagy 2-es típusú cukorbetegségben végzett kontrollos klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy az EXUBERA-val összevethető hatékonyságú vércukor-kontroll érhető el és tartható fenn, mint subcutan alkalmazott gyorshatású humán inzulin esetén.

1-es típusú diabétesz

Az 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban az EXUBERA-kezelést hosszú- vagy közepes hatású inzulinnal kombinálva a HbA_{1c}-szint hasonló csökkenését érték el, mint a csak subcutan inzulinnal kezelt betegeknél. A < 7,0%-os HbA_{1c} célértéket elérő betegek százalékaránya a terápiás csoportokban hasonló volt.

Az éhomi plazma glükózsíntek szignifikánsan alacsonyabbak voltak az EXUBERA-t is tartalmazó kombinációval kezelt betegeknél, mint a csak subcutan adott gyorshatású humán inzulinnal kezelt betegeknél.

2-es típusú diabétesz

Egy 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatban az EXUBERA-kezelést hosszú- vagy közepes hatású inzulinnal kombinálva a HbA_{1c}-szint hasonló csökkenését érték el, mint a csak subcutan inzulinnal kezelt betegeknél.

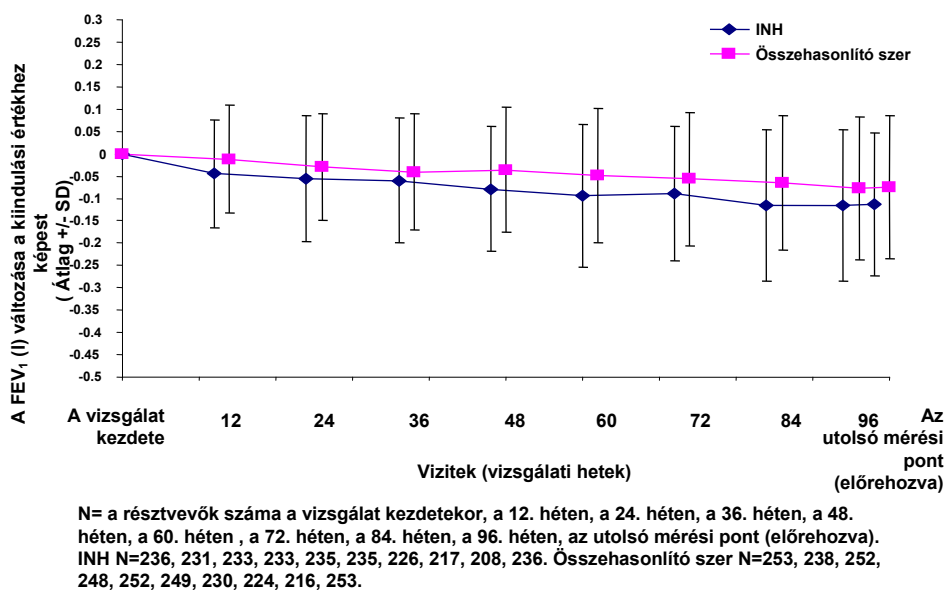
Az éhomi glükóz plazmaszint szignifikánsan alacsonyabb volt az EXUBERA-t is tartalmazó kombinációval kezelt betegeknél, mint a csak subcutan adott inzulin-kezelésben részesültekénél.

A kizárólag orális antidiabetikumokkal nem kellően beállítható, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban az EXUBERA-val monoterápiában vagy orális antidiabetikummal kiegészítve kezelt betegeknél a HbA_{1c} nagyobb mértékű javulását észlelték, mint a csak orális antidiabetikumokkal kezelt betegeknél. E vizsgálatok többségében a HbA_{1c} < 7% szintet elérő betegek aránya magasabb volt az EXUBERA-t is magukban foglaló kezelések esetén, mint a csak orális antidiabetikumot kapóknál. Az éhomi vércukorszint hasonló vagy alacsonyabb volt az EXUBERA-t is magukban foglaló kezelések esetén, mint a csak orális antidiabetikumot kapók körében. Orális antidiabetikumokkal megfelelően beállított 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek esetében az inhalációs humán inzulin nem hozott további glikémiás kontroll javulást.

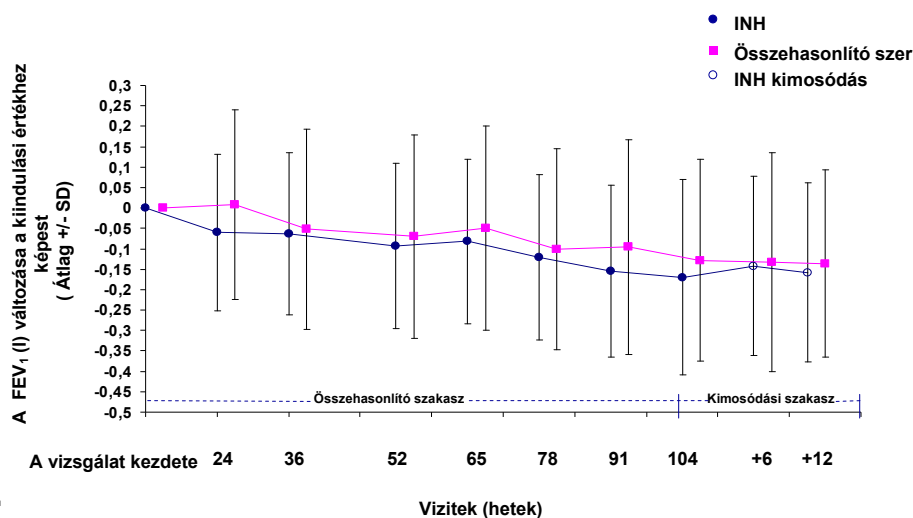
FEV₁ csökkenés

Nyílt, randomizált, párhuzamos csoportos vizsgálatokat végeztek 1-es és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél az EXUBERA-kezelés megkezdése utáni FEV₁-változások tanulmányozására. Mind az EXUBERA-val, mind az összehasonlító szerrel kezelt betegek idővel légzésfunkció-csökkenést tapasztaltak ezen vizsgálatok során (2. és 3. ábra). A kiindulási értékhez viszonyított változásban kis kezelési-csoportok közötti különbségek (az összehasonlító szernek kedvező) fordultak elő 2 éves kezelés után, az 1-es típusú diabéteszben szenvedő betegeknél 0,034 l, míg a 2-es típusú diabéteszben szenvedő betegeknél 0,039 l.

A kiindulási értékhez képest 15%-nál nagyobb FEV₁ csökkenés az 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek közül az EXUBERA-val kezelt 1,3%-ánál illetve az összehasonlító gyógyszerrel kezelt 1,0%-ánál míg a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek közül az EXUBERA-val kezelt 5,0%-ánál illetve az összehasonlító gyógyszerrel kezelt 3,4%-ánál fordult elő.



2. ábra: A kiindulási értékhez viszonyított FEV₁-változás (l), 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél.



3. ábra: A kiindulási értékhez viszonyított FEV₁-változás (l), 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél.

A fázis II és III klinikai vizsgálatok során a 2498 EXUBERA-val kezelt beteg közül 9-nél függesztették fel a vizsgálatot a légzésfunkció csökkenése miatt, akiknél a vizsgálat végén mért FEV₁ $\geq$ 15%-os csökkenést mutatott a kiindulási értékhez képest. Ezek a betegek a kiindulási értékhez képest átlagosan 21%-os (16-33%-os tartományban) csökkenést tapasztaltak és EXUBERA-kezelésük átlagosan 23 hónapig tartott. A felfüggesztett betegek közül 6-nál végeztek ellenőrző légzésfunkciós vizsgálatokat. Közülük 5 beteg mutatott a FEV₁ tekintetében szignifikáns javulást a kezelés

felfüggesztését követően, egy betegnél pedig a vizsgálat végén mért eredmény nem csökkent tovább. A fennmaradó 3 felfüggesztett betegről további információ nem áll rendelkezésre.

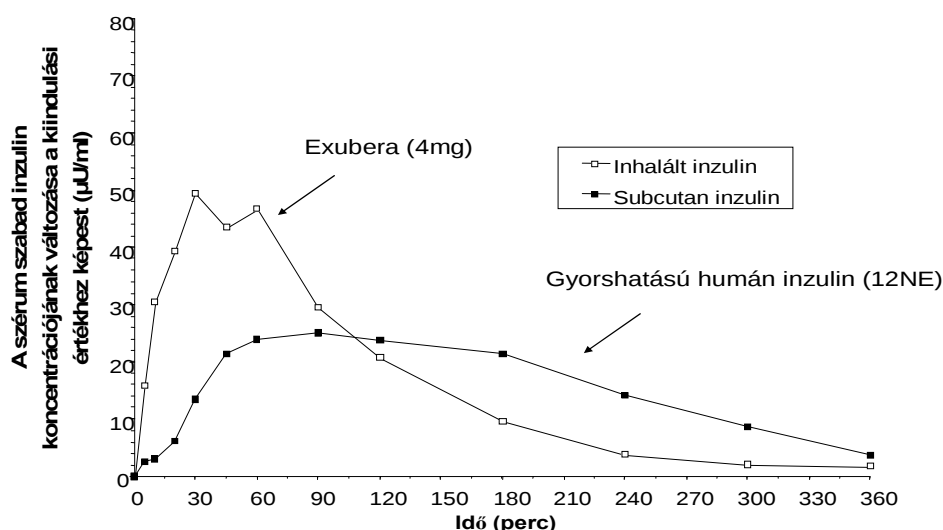
A FEV₁ visszafordíthatósága

1-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél, a kezelési csoportok közötti kis különbségek (0,010 l az összehasonlító szer javára) 12 hetes kezelés után, az EXUBERA-kezelés megszakítását követő 2 héten belül szűntek meg. 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél, a kezelési csoportok közötti kis különbségek (0,039 l az összehasonlító szer javára) 2 éves kezelés után, az EXUBERA-kezelés megszakítását követő 6 héten belül szűntek meg (3. ábra). Egy kisebb (n=36), vegyesen 1-es és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegekből álló EXUBERA-val > 36 hónapig tartó kezelésben részesült csoportban, a kezelés felfüggesztése átlagosan 0,036 l FEV₁ emelkedést eredményezett a következő 6 hónap során.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Abszorpció

Az inhalációs humán inzulin a tüdőn át kerül be a szervezetbe. Az inhalációs humán inzulin egészséges önkéntesekben és 1-es, illetve 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél ugyanolyan gyorsan szívódik fel, mint a gyorshatású inzulinanalógok, és gyorsabban, mint a subcutan adott gyorshatású humán inzulin (lásd 4. ábra).



4. ábra: A szérumban mért szabad inzulin-koncentrációk (µE/ml) közepes változása 4 mg humán inzulin inhalációját, illetve 12 NE gyorshatású humán inzulin subcutan injekcióját követően elhízott, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek esetében.

Az inzulin-csúcskoncentráció (t_{max}) eléréséhez szükséges időtartam általában fele a subcutan adott gyorshatású humán inzulinénak. Az inzulin-csúcskoncentráció az inhalációs humán inzulinnal rendszerint 45 perc alatt érhető el. Az inzulin csúcskoncentráció kialakulásához szükséges idő egyéni variabilitása 1-es, illetve 2-es típusú diabéteszes betegek körében kisebb volt az inhalációs humán inzulin, mint a subcutan adott, gyorshatású humán inzulin esetében.

1-es típusú diabéteszes betegek esetében az inhalációs humán inzulin AUC-jének egyéni variabilitása hasonló volt a subcutan adagolt, gyorshatású humán inzulinéhoz. A C_{max} vonatkozásában az inhalációs inzulin egyéni variabilitása nagyobb, mint a subcutan adagolt, gyorshatású humán inzuliné. Elhízott, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek esetében az inhalációs inzulin C_{max} és az AUC egyéni variabilitása hasonló vagy kisebb volt, mint a subcutan adagolt, gyorshatású humán inzuliné.

Az EXUBERA relatív biohasznosulása a subcutan alkalmazott gyorshatású humán inzulinhoz viszonyítva körülbelül 10%. A subcutan inzulinkészítményekkel ellentétben az EXUBERA biohasznosulását nem befolyásolja a testtömeg-index.

Egy egészséges személyek részvételével zajlott vizsgálatban az inhalációs humán inzulin szisztémás expozíciója (AUC és C_{max}) közel dózisarányos módon emelkedett 1 mg-tól 6 mg-ig, amikor bármely hatáserősségből maximum két buborékfóliát vagy azok kombinációját alkalmazták. Egy vizsgálatban, amelyben három 1 mg-os buborékfólia adagját hasonlítottak össze egy 3 mg-os buborékfóliával, a három 1 mg-os buborékfólia inhalációját követően a C_{max} és az AUC sorrendben körülbelül 30%-kal, illetve 40%-kal volt nagyobb, mint az egy 3 mg-os buborékfólia inhalációja esetén, amely azt mutatja, hogy három 1 mg-os buborékfólia nem cserélhető fel egy 3 mg-os buborékfóliával (lásd 2, 4.2 és 4.4 pont).

Egészséges alanyokban a három 1 mg-os egyadagos buborékfólia mintegy 40%-kal nagyobb biohasznosulását figyelték meg az egyetlen 3 mg-os egyadagos buborékfóliához viszonyítva. Úgy tűnik a biohasznosulásbeli különbségek egyik magyarázata az, hogy az 1 mg-os és 3 mg-os buborékfóliák energia-tömeg aránya különbözik, mivel az inhalációs készülék a por fellazításában vagy szétszórásában hatékonyabb akkor, ha kevesebb por van a buborékfóliában, amely így az 1 mg-os buborékfólia esetében a kisebb méretű aerodinamikus részecskék nagyobb arányát eredményezi (lásd 2 és 4.4 pont).

Eloszlás

A humán inzulin egyszeri adagjának orális inhalációját követően a teljes buborékfólia-tartalom mintegy 30%-a marad a buborékfóliában vagy az eszközben, 20%-a az orr-garat területen rakódik le, 10%-a az elvezető légutakban és 40% éri el a tüdő mélyen fekvő szöveteit. Állatkísérletekben nem mutatták ki, hogy az inhalációs inzulin felhalmozódna a tüdőben.

Speciális populációk

Dohányzás

A dohányzás jelentősen fokozza az inhalációs humán inzulin felszívódásának sebességét és mértékét (a C_{max} körülbelül 3-5-ször, az AUC körülbelül 2-3-szor magasabb), és ezáltal növelheti a hypoglykaemia kockázatát (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Amikor az EXUBERA-t kontrollált vizsgálati körülmények között, 2 órás passzív dohányfüst expozíció után adták egészséges önkénteseknek, az inzulin AUC körülbelül 17, a C_{max} pedig mintegy 30%-kal csökkent (lásd 4.5 pont).

Légzőszervi betegségek (fennálló tüdőbetegség)

Enyhe-, közepes fokú asztmában szenvedő, nem diabéteszes alanyoknál, ha nem alkalmaztak hörgőtágítót, az inhalációs humán inzulin AUC és C_{max} alig volt kisebb, mint a nem asztmás betegek esetében.

COPD-ben szenvedő, nem diabéteszes alanyok körében az inhalációs humán inzulin felszívódása nagyobbak mutatkoztak, mint a COPD-ben nem szenvedők esetében (lásd 4.4 pont).

Enyhe-, közepes fokú asztmában szenvedő, nem-diabéteszes alanyoknál 30 perccel az EXUBERA alkalmazása előtt adott szalbutamol, az önmagában alkalmazott EXUBERA-hoz viszonyítva 25-51%-kal növelte az inzulin AUC-t és C_{max} -ot (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Enyhe-, közepes fokú asztmában szenvedő nem-diabéteszes alanyoknál az EXUBERA farmakokinetikáját nem befolyásolta az EXUBERA alkalmazása előtt 30 perccel adott flutikazon (lásd 4.5 pont).

Vesekárosodás

A vesekárosodás hatását az inhalációs humán inzulin felszívódására még nem vizsgálták (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

A májkárosodás hatását az inhalációs humán inzulin felszívódására még nem vizsgálták (lásd 4.2 pont).

Nem

Cukorbeteg és nem cukorbeteg személyek esetében, a férfiak és a nők között nem volt nyilvánvaló különbség az inhalációs humán inzulin felszívódásában.

Gyermekek és serdülők

1-es típusú cukorbetegségben szenvedő gyermekek (6-11 év) és serdülőkorúak (12-17 év) esetében az inhalációs humán inzulin gyorsabban szívódott fel, mint az gyors hatású humán inzulin. Az inhalációs humán inzulinhoz viszonyított biohasznosulása hasonló volt az 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő felnőttekével (lásd 4.2 pont).

Idősek

2-es típusú cukorbetegségben szenvedő idősek esetében az inhalációs humán inzulin gyorsabban szívódott fel, mint a subcutan gyors hatású humán inzulin. Az inhalációs humán inzulinhoz viszonyított biohasznosulása hasonló volt a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő fiatalabb felnőttekéhez.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokon és majmokon végzett, 6 hónapig terjedő inhalációs toxicitási vizsgálatok nem igazoltak az inzulin inhalációs por által a légzőrendszerre gyakorolt különleges kockázatot.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit
Glicin
Trimátrium-citrát (dihidrát formájában)
Nátrium-hidroxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

A fóliaborítás első felnyitását követően: 3 hónap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó. Az eredeti csomagolásban, nedvességtől védve tárolandó.

A fóliaborítás felbontása után: legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Az egyadagos buborékfólia hűtőszekrényben nem tárolható, illetve nem fagyasztható.

Az inhalációs készüléket és a készülék alkatrészeit száraz helyen kell tárolni és használni.

Az inzulin inhalációs készülék hűtőszekrényben nem tárolható, illetve nem fagyasztható.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy buborékfólialevél 6 perforált egyadagos buborékfóliát tartalmaz (PVC/alumínium). Egy átlátszó műanyag (PET), hőformált, deszikkánszt tartalmazó és átlátszó műanyag (PET) fedéllel lefedett tálcában öt buborékfólialevél van. A tálca egy deszikkánszt tartalmazó, fóliával laminált lezárt tasakban található.

A rendelkezésre álló csomagolási egységek:

- 30 x 1 db perforált PVC/alumínium egyadagos buborékfóliát tartalmazó kartondoboz (1 tasak)
- 60 x 1 db perforált PVC/alumínium egyadagos buborékfóliát tartalmazó kartondoboz (2 tasak)
- 90 x 1 db perforált PVC/alumínium egyadagos buborékfóliát tartalmazó kartondoboz (3 tasak)
- 180 x 1 db perforált PVC/alumínium egyadagos buborékfóliát tartalmazó kartondoboz (6 tasak)
- 270 x 1 db perforált PVC/alumínium egyadagos buborékfóliát tartalmazó kartondoboz (9 tasak)
- 60 x 1 db perforált PVC/alumínium egyadagos buborékfóliát tartalmazó kartondoboz (2 tasak) és 2 db tartalék inzulin kibocsátó egység
- 90 x 1 db perforált PVC/alumínium egyadagos buborékfóliát tartalmazó kartondoboz (3 tasak) és 2 db tartalék inzulin kibocsátó egység
- 180 x 1 db perforált PVC/alumínium egyadagos buborékfóliát tartalmazó kartondoboz (6 tasak) és 2 db tartalék inzulin kibocsátó egység
- 270 x 1 db perforált PVC/alumínium egyadagos buborékfóliát tartalmazó kartondoboz (9 tasak) és 6 db tartalék inzulin kibocsátó egység
- 90 x 1 db perforált PVC/alumínium egyadagos buborékfóliát (3 tasak), 1 db inzulin inhalációs készüléket, 1 db tartalék kamrát és 6 db tartalék inzulin kibocsátó egységet tartalmazó készlet

Kaphatóak további csomagolások, melyekben inzulin inhalációs készülék, inzulin kibocsátó egység, illetve kamra található.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az EXUBERA egyadagos buborékfóliák kizárólag az inzulin inhalációs készülékkel használhatóak.

Az inzulin inhalációs készüléket évente kell cserélni.

Az inzulin kibocsátó egységet 2 hetente egyszer kell cserélni.

Ha az inzulin inhalációs készülék véletlenül túlzottan magas nedvességtartalmú körülményeknek van kitéve használat közben, akkor ez többnyire az inhalációs készülék által biztosított inzulin adag következményes csökkenéséhez vezet. Ebben az esetben a következő inhaláció előtt ki kell cserélni az inzulin kibocsátó egységet (lásd 4.4 pont).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Pfizer Limited

Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13, 9NJ

Egyesült Királyság

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/05/327/009

EU/1/05/327/010

EU/1/05/327/011

EU/1/05/327/012

EU/1/05/327/013

EU/1/05/327/014

EU/1/05/327/015

EU/1/05/327/016

EU/1/05/327/017

EU/1/05/327/018

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

24/01/2006

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI
ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA(I)**
- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
FELTÉTELEK**

A. A BIOLÓGIAI HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA(I)

A hatóanyag gyártójának neve és címe

Pfizer Manufacturing Frankfurt GmbH & Co.
Industry Park Hoechst
65926 Frankfurt am Main
Németország

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Heinrich Mack Nachf. GmbH & Co. KG
Heinrich Mack Strasse 35
89257 Illertissen
Németország

B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

• A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA NÉZVE KÖTELEZŐ FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

• FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁRA

- A forgalomba hozatali engedély jogosultjának, a tagállamok illetékes hatóságaival egyeztetett módon, nemzeti szinten meg kell valósítania egy oktatási tervet, a forgalomba hozatalt megelőzően.

E terv részeként a forgalomba hozatali engedély jogosultja az egészségügyi szakemberek rendelkezésére bocsát a kockázat minimalizálását célzó, valamint a termék a betegek általi biztonságos és hatásos alkalmazásához segítséget nyújtó egészségügyi szakembereknek és betegeknek szóló oktatási anyagot.

Az oktatási anyagnak a nemkívánatos események minimalizálását célzó információkból kell állnia, és a következők megfelelő oktatására kell kiterjednie:

- Az egyenletes és szabályos belégzési technika alkalmazásának szükségessége az optimális és következetes gyógyszeradagolás biztosítása érdekében
- Különleges figyelmeztetés az inzulin inhalációs készülékkel kapcsolatban
- Hypoglykaemia
- Az 1 mg-os és 3 mg-os adagok inekvivalenciája
- A titrálási lépések jelentősége, és az ebből következő figyelmeztetések
- A légzésfunkció változása és a légzésfunkció monitorozásának szükségessége
- A dohányzás, a farmakokinetikában kiváltott változásokkal összefüggésben
- A tüdőt érintő ritka események
- Emelkedett inzulinellenes antitestszintek
- Ajánlások speciális populációk részére; tüdőbetegségekből szenvedők, például asztma és COPD, valamint pangásos szívelégtelenség, terhesség esetére, gyermekek és serdülők számára.

- **EGYÉB FELTÉTELEK**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a termék forgalomba hozatalát megelőzően biztosítania kell, hogy a gyógyszerbiztonsági rendszer ki legyen alakítva és működjön.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezettséget vállal a gyógyszerbiztonsági tervben részletezett vizsgálatok és további gyógyszerbiztonsági tevékenységek elvégzésére.

A naprakész kockázatkezelési tervet, az Emberi Felhasználásra Szánt Gyógyszerkészítmények Értékelő Bizottsága (Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP), az emberi felhasználásra szánt gyógyszerkészítmények kockázatkezelő rendszereire vonatkozó útmutatásának megfelelően, az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (Periodic Safety Update Report) egyidőben kell benyújtani egy fontos mérföldkő (gyógyszerbiztonság vagy kockázatminimalizálás) elérését vagy egy vizsgálat eredményeinek rendelkezésre állását követően 60 napon belül, vagy az illetékes hatóság kérésére.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz/Egyadagos buborékfóliák (30, 60, 90, 180 és 270)

1. A GYÓGYSZER NEVE

EXUBERA 1 mg adagolt inhalációs por
humán inzulin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden egyadagos buborékfólia 1 mg humán inzulint tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannitot, glicint, trinátrium-citrátot (dihidrát formájában) és nátrium-hidroxidot is tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Adagolt inhalációs por

30 x 1 db egyadagos buborékfólia
60 x 1 db egyadagos buborékfólia
90 x 1 db egyadagos buborékfólia
180 x 1 db egyadagos buborékfólia
270 x 1 db egyadagos buborékfólia

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Inhalációs alkalmazásra
Kizárólag inzulin inhalációs készülékkel alkalmazható.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót és az inhalációs készülék használati utasítását.

Ne helyettesítsen három 1 mg-os buborékfóliát egyetlen 3 mg-os buborékfóliával. Ha a 3 mg-os buborékfóliák nem állnak rendelkezésre, csak két 1 mg-os buborékfóliát használjon helyette.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható: {HH/ÉÉÉÉ}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó. Az eredeti csomagolásban, nedvességtől védve tárolandó.

A fóliaborítás felbontása után: legfeljebb 25°C-on tárolandó. A felbontástól számított 3 hónapon belül felhasználandó.

Hűtőszekrényben nem tárolható. Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Egyesült Királyság

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/05/327/001
EU/1/05/327/002
EU/1/05/327/003
EU/1/05/327/004
EU/1/05/327/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

EXUBERA 1 mg

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1. A GYÓGYSZER NEVE

EXUBERA 1 mg adagolt inhalációs por
humán inzulin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP {HH/ÉÉÉÉ}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot {szám}

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
(FÓLIABORÍTÁS)**

1. A GYÓGYSZER NEVE

EXUBERA 1 mg adagolt inhalációs por
humán inzulin

2. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

adagolt inhalációs por
30 x 1 db egyadagos buborékfólia

**3. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Inhalációs alkalmazásra

Ne helyettesítsen három 1 mg-os buborékfóliát egyetlen 3 mg-os buborékfóliával. Ha a 3 mg-os buborékfóliák nem állnak rendelkezésre, csak két 1 mg-os buborékfóliát használjon helyette.

4. LEJÁRATI IDŐ

EXP {HH/ÉÉÉÉ}

5. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Limited

6. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot {szám}

7. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz/Egyadagos buborékfóliák (60, 90, 270)

1. A GYÓGYSZER NEVE

EXUBERA 1 mg adagolt inhalációs por
humán inzulin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden egyadagos buborékfólia 1 mg humán inzulint tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannitot, glicint, trinátrium-citrátot (dihidrát formájában) és nátrium-hidroxidot is tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Adagolt inhalációs por

60 x 1 db perforált PVC/alumínium egyadagos buborékfóliát (2 tasak) és 2 db tartalék, inzulin kibocsátó egységet tartalmazó doboz

270 x 1 db perforált PVC/alumínium egyadagos buborékfóliát (9 tasak) és 6 db tartalék, inzulin kibocsátó egységet tartalmazó doboz

90 x 1 db perforált PVC/alumínium egyadagos buborékfóliát (3 tasak), 1 db inzulin inhalációs készüléket, 1 db tartalék kamrát és 6 db tartalék, inzulin kibocsátó egységet tartalmazó doboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Inhalációs alkalmazásra

Kizárólag inzulin inhalációs készülékkel alkalmazható.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót és az inhalációs készülék használati utasítását.

Ne helyettesítsen három 1 mg-os buborékfóliát egyetlen 3 mg-os buborékfóliával. Ha a 3 mg-os buborékfóliák nem állnak rendelkezésre, csak két 1 mg-os buborékfóliát használjon helyette.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható: {HH/ÉÉÉÉ}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó. Az eredeti csomagolásban, nedvességtől védve tárolandó.

A fóliaborítás felbontása után: legfeljebb 25°C-on tárolandó. A felbontástól számított 3 hónapon belül felhasználandó.

Hűtőszekrényben nem tárolható. Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Egyesült Királyság

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/05/327/006
EU/1/05/327/007
EU/1/05/327/008

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

EXUBERA 1 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz/Egyadagos buborékfóliák (30, 60, 90, 180 és 270)

1. A GYÓGYSZER NEVE

EXUBERA 3 mg adagolt inhalációs por
humán inzulin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden egyadagos buborékfólia 3 mg humán inzulint tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannitot, glicint, trinátrium-citrátot (dihidrát formájában) és nátrium-hidroxidot is tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Adagolt inhalációs por

30 x 1 db egyadagos buborékfólia
60 x 1 db egyadagos buborékfólia
90 x 1 db egyadagos buborékfólia
180 x 1 db egyadagos buborékfólia
270 x 1 db egyadagos buborékfólia

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Inhalációs alkalmazásra
Kizárólag inzulin inhalációs készülékkel alkalmazható.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót és az inhalációs készülék használati utasítását.

Ne helyettesítsen három 1 mg-os buborékfóliát egyetlen 3 mg-os buborékfóliával. Ha a 3 mg-os buborékfóliák nem állnak rendelkezésre, csak két 1 mg-os buborékfóliát használjon helyette.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható: {HH/ÉÉÉÉ}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó. Az eredeti csomagolásban, nedvességtől védve tárolandó.

A fóliaborítás felbontása után: legfeljebb 25°C-on tárolandó. A felbontástól számított 3 hónapon belül felhasználandó.

Hűtőszekrényben nem tárolható. Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Egyesült Királyság

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/05/327/009
EU/1/05/327/010
EU/1/05/327/011
EU/1/05/327/012
EU/1/05/327/013

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

EXUBERA 3 mg

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1. A GYÓGYSZER NEVE

EXUBERA 3 mg adagolt inhalációs por
humán inzulin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP {HH/ÉÉÉÉ}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot {szám}

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK
(FÓLIABORÍTÁS)**

1. A GYÓGYSZER NEVE

EXUBERA 3 mg adagolt inhalációs por
humán inzulin

2. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

adagolt inhalációs por
30 x 1 db egyadagos buborékfólia

**3. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Inhalációs alkalmazásra

Ne helyettesítsen három 1 mg-os buborékfóliát egyetlen 3 mg-os buborékfóliával. Ha a 3 mg-os buborékfóliák nem állnak rendelkezésre, csak két 1 mg-os buborékfóliát használjon helyette.

4. LEJÁRATI IDŐ

EXP {HH/ÉÉÉÉ}

5. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Limited

6. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot {szám}

7. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz/Egyadagos buborékfóliák (60, 90, 180, 270)

1. A GYÓGYSZER NEVE

EXUBERA 3 mg adagolt inhalációs por
humán inzulin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden egyadagos buborékfólia 3 mg humán inzulint tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannitot, glicint, trinátrium-citrátot (dihidrát formájában) és nátrium-hidroxidot is tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Adagolt inhalációs por

60 x 1 db perforált PVC/alumínium egyadagos buborékfóliát (2 tasak) és 2 db tartalék, inzulin kibocsátó egységet tartalmazó doboz

90 x 1 db perforált PVC/alumínium egyadagos buborékfóliát (3 tasak) és 2 db tartalék, inzulin kibocsátó egységet tartalmazó doboz

180 x 1 db perforált PVC/alumínium egyadagos buborékfóliát (6 tasak) és 2 db tartalék, inzulin kibocsátó egységet tartalmazó doboz

270 x 1 db perforált PVC/alumínium egyadagos buborékfóliát (9 tasak) és 6 db tartalék, inzulin kibocsátó egységet tartalmazó doboz

90 x 1 db perforált PVC/alumínium egyadagos buborékfóliát (3 tasak), 1 db inzulin inhalációs készüléket, 1 db tartalék kamrát és 6 db tartalék, inzulin kibocsátó egységet tartalmazó doboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Inhalációs alkalmazásra

Kizárólag inzulin inhalációs készülékkel alkalmazható.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót és az inhalációs készülék használati utasítását.

Ne helyettesítsen három 1 mg-os buborékfóliát egyetlen 3 mg-os buborékfóliával. Ha a 3 mg-os buborékfóliák nem állnak rendelkezésre, csak két 1 mg-os buborékfóliát használjon helyette.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES
--

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható: {HH/ÉÉÉÉ}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó. Az eredeti csomagolásban, nedvességtől védve tárolandó.

A fóliaborítás felbontása után: legfeljebb 25°C-on tárolandó. A felbontástól számított 3 hónapon belül felhasználandó.

Hűtőszekrényben nem tárolható. Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN
--

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Egyesült Királyság

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

EU/1/05/327/014
EU/1/05/327/015
EU/1/05/327/016
EU/1/05/327/017
EU/1/05/327/018

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK
--

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

EXUBERA 3 mg

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

EXUBERA 1 mg adagolt inhalációs por

EXUBERA 3 mg adagolt inhalációs por

humán inzulin

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához, diabetológiai szakápolójához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az EXUBERA és milyen betegségek esetén alkalmazható
2. Tudnivalók az EXUBERA alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az EXUBERA-t
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az EXUBERA-t tárolni?
6. További információk

Három 1 mg-os egyadagos buborékfólia alkalmazásával több inzulin jut a tüdejébe mint egyetlen 3 mg-os egyadagos buborékfóliából. Három 1 mg-os egyadagos buborékfólia nem helyettesíthető egyetlen 3 mg-os egyadagos buborékfóliával (lásd 2. pont, „Az EXUBERA fokozott elővigyázatossággal alkalmazható” és 3. pont, „Hogyan kell alkalmazni az EXUBERA-t” és 6. pont „További információk”).

Az egyadagos buborékfólia egy egyedi tartály, amelybe az inzulin port csomagolják és a betegtájékoztató további részében buborékfóliának nevezzük.

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER AZ EXUBERA ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ

Az EXUBERA egy inhalációs por, amely buborékfóliákba van csomagolva. A buborékfóliák tartalmát az inzulin inhalációs készülék segítségével kell a szájon át a tüdőbe lélegezni.

Az EXUBERA egy cukorbetegség-elleni szer, amely csökkenti az Ön vércukorszintjét.

Az EXUBERA egy gyors hatású inzulin. Ez azt jelenti, hogy alkalmazása után 10-20 perccel kezd csökkenti az Ön vércukorszintjét, maximális hatását 2 óra múlva éri el és hatása körülbelül 6 órán keresztül fog tartani.

Az EXUBERA-t gyakran adják más cukorbetegség-elleni kezeléssel kombinálva.

Az EXUBERA-t 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő, inzulin-kezelést igénylő felnőttek esetében a magas vércukorszint csökkentésére alkalmazzák.

Az EXUBERA 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő olyan felnőtt betegek kezelésére is javasolt, akiknek a vércukorszintjét inzulin injekciókkal nem lehet megfelelően beállítani.

A diabétesz (cukorbetegség) olyan betegség, amikor az Ön szervezete nem termel a vércukorszint szabályozásához elegendő mennyiségű inzulint.

2. TUDNIVALÓK AZ EXUBERA ALKALMAZÁSA ELŐTT

Ne alkalmazza az EXUBERA-t

- **ha úgy érzi, hogy kezd lecsökkenni a vércukorszintje (hipoglikémia)**, olvassa el a betegtájékoztató 4. pontjának „Lehetséges mellékhatások” végén található információt, további tanácsokért.
- **ha túlérzékeny (allergiás) az EXUBERA hatóanyagára (inzulin) vagy az EXUBERA bármely segédanyagára.** Ha azt gyanítja, hogy túlérzékeny az EXUBERA-ra, azonnal beszéljen kezelőorvosával.
- **ha dohányzik, vagy az előző 6 hónapban dohányzott**, nem alkalmazhatja az EXUBERA-t, mert Önnél különösen magas lehet a hipoglikémia (nagyon alacsony vércukorszint) kialakulásának kockázata. Kérjük, azonnal forduljon orvosához, ha EXUBERA-t használ és visszaszokott a dohányzásra, vagy az EXUBERA alkalmazását megelőző 6 hónapban dohányzott.
- Ha nem kellően ellenőrzött, nem stabil vagy súlyos asztmája van.
- Ha súlyos (GOLD – a Krónikus Obstruktív Légúti Betegséggel Kapcsolatos Globális Kezdeményezés (angolul Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, III-as vagy IV-es stádium) krónikus obstruktív (elzáródásos) légúti betegsége van (angolul Chronic obstructive pulmonary disease – COPD).

Az EXUBERA fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

Kérjük, pontosan kövesse a kezelőorvosával vagy ápolójával megbeszélte, az adagolásra, vércukorszint-ellenőrzésre (vér- és vizeletvizsgálatok), étrendre és fizikai terhelésre (fizikai munka és testedzés) vonatkozó utasításokat.

Mielőtt elkezdi az EXUBERA-t alkalmazni, orvosa vagy ápolója el fogja Önnek mondani, hogyan kell helyesen használni az inhalációs készüléket. Kérjük, hogy az inhalációs készülék használati utasítását – amely a betegtájékoztató végén található – is gondosan olvassa el, mielőtt az EXUBERA-t alkalmazza. Kérjük, bizonyosodjon meg arról, hogy helyesen tudja használni az inhalációs készüléket, mivel ez befolyásolhatja a belélegzett inzulin mennyiségét.

Kerülje az EXUBERA alkalmazását nedves körülmények között pl. fürdőszobában, a zuhanyozást követő párában, mivel így többnyire a szükségesnél alacsonyabb inzulinadagot fog kapni (Tanácsért lásd a betegtájékoztató végén található „Használati utasítás”-t).

Ha inhalációs készülékét véletlenül nedves körülmények között használta, akkor ez többnyire csökkenteni fogja az alkalmazott inzulinadagot. Ebben az esetben a következő inhaláció előtt ki kell cserélnie az inzulin kibocsátó egységet.

Adagolás

Orvosa, az Ön testtömege alapján írja fel az étkezés előtti EXUBERA kezdőadagját. Ez 1 mg-os (zöld színű) és 3 mg-os (kék színű) buborékfóliák keverékéből is állhat. Fontos, hogy pontosan kövesse kezelőorvosa utasításait.

Egy 1 mg-os buborékfólia hozzávetőlegesen egyenértékű 3 nemzetközi egység (NE) bőr alá beadott gyorshatású inzulinnal és egy 3 mg-os buborékfólia hozzávetőlegesen egyenértékű 8 NE bőr alá beadott gyorshatású inzulinnal.

Az elfogyasztott táplálék mennyiségétől és tápanyag-összetételétől, a napszaktól (reggelenkénti nagyobb inzulinigény), a táplálkozás előtti vércukorszinttől, továbbá a korábbi vagy a tervezett fizikai terheléstől függően az adag módosítására lehet szükség.

Ne használjon három 1 mg-os buborékfóliát egyetlen 3 mg-os buborékfólia helyett, mert ez sokkal magasabb inzulinadagot juttat az Ön szervezetébe (további tanácsért lásd „Hogyan kell alkalmazni az EXUBERA-t”).

Ha alacsony a testtömege, beszélje meg orvosával, hogy használhatja-e az EXUBERA-t. Ha vércukorszintjének beállításához kevesebb, mint 1 mg inzulinra van szüksége, akkor Önnek nem javasolt az EXUBERA alkalmazása (további tanácsért lásd 3. pont „Hogyan kell alkalmazni az EXUBERA-t” és 6. pont „További információk”).

Speciális betegcsoportok

Ha Önnek máj- vagy veseműködési zavara van, beszéljen kezelőorvosával, aki lehet, hogy kisebb inzulinadagok alkalmazását fogja javasolni.

Ha Ön 18 évesnél fiatalabb, kérjük, beszéljen kezelőorvosával, mivel az EXUBERA alkalmazása 18 éves kor alatt nem javasolt.

Az EXUBERA alkalmazásáról 75 évnél idősebb betegek esetében csak kevés tapasztalat áll rendelkezésre.

Az EXUBERA alkalmazásáról pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében csak nagyon kevés tapasztalat áll rendelkezésre. Az EXUBERA alkalmazása nem javasolt, ha légzési nehézsége van, pangásos szívelégtelenséggel.

Tüdőbetegségek

Beszélje meg kezelőorvosával, ha bármilyen tüdőbetegségben, pl. asztmában, tüdőtágulásban vagy idült hörghurutban szenved. Az EXUBERA tüdőbetegségben szenvedő betegeknek nem ajánlott. Továbbá, ha olyan légzési nehézsége van, amelyet korábban nem említett kezelőorvosának, az EXUBERA alkalmazásának megkezdése előtt beszélje meg vele.

A kezelés megkezdése előtt orvosa egy egyszerű légzésfunkciós vizsgálatot fog Önnél elvégezni, annak eldöntésére, hogy az EXUBERA-kezelés megfelelő-e Önnek. Miután kezelése megkezdődött, orvosa 6 hónap elteltével, illetve más időpontokban ismét megvizsgálja légzésfunkcióját, hogy lássa, Ön milyen jól bírja az EXUBERA-t.

Ha kevéssel az EXUBERA adagolását követően légzésének azonnali és súlyos romlását észleli, abba kell hagynia az EXUBERA alkalmazását, és haladéktalanul értesítse kezelőorvosát vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi ambulanciáját.

Akkor is értesítse kezelőorvosát, ha bármilyen más fokozódó nehézlégzése alakul ki az EXUBERA alkalmazása alatt.

Betegségek és sérülések

Ha Ön megbetegszik vagy nagyobb sérülést szenved, vércukorszintje megemelkedhet (hiperglikémia) illetve ha nem eszik eleget, vércukorszintje túl alacsony szintre csökkenhet (hipoglikémia). Ilyen helyzetekben cukorbetegségének kezelése nagyon sok odafigyelést igényelhet, és szüksége lehet orvosra vagy ápolója tanácsára.

Ha légúti fertőzése van (hörghurut vagy felső légúti fertőzés) mialatt EXUBERA-t alkalmaz, akkor vércukorszintjét gyakran kell ellenőriznie, és lehet, hogy módosítania kell az EXUBERA adagján. Kérjük, forduljon kezelőorvosához, ha problémája van az EXUBERA beadásával vagy vércukorszintje

beállításával. Nincs tapasztalat az EXUBERA alkalmazásával kapcsolatban olyan betegek esetében, akiknek a tüdő mélyen fekvő részén van fertőzésük (tüdőgyulladás).

A hipoglikémiáról és hiperglikémiáról, valamint azok kezeléséről lásd a 4. pont végén található fontos információkat.

Utazás

Utazás előtt keresse fel kezelőorvosát vagy ápolóját és beszéljen vele az utazás alatti étkezések és inzulinadagolások időzítéséről, a különböző időzónákba való átlépésnek a vércukorszintre és annak egyensúlyban tartására gyakorolt lehetséges hatásairól, és arról, hogy kapható-e az EXUBERA azokban az országokban, amelyekbe utazik.

Egyéb gyógyszerek alkalmazása

Néhány gyógyszer csökkentheti a vércukorszintjét, mások emelhetik azt, ismét mások mindkét hatással rendelkezhetnek, az adott helyzettől függően. Mindegyik esetben szükségessé válhat az inzulin adagolásának módosítása, hogy elkerülje a túl alacsony vagy túl magas vércukorszintet. Ne csak akkor legyen óvatos, amikor elkezd szedni egy másik gyógyszert, hanem akkor is, amikor abbahagyja annak szedését.

Tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is (amelyet gyógyszertárban vagy egyéb üzletben vásárolt). Mielőtt szedni kezdene egy gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát, befolyásolhatja-e az a vércukorszintjét, és ha kell egyáltalán, akkor mit kell tennie.

A vércukorszint csökkenését okozhatják a következő gyógyszerek: a cukorbetegség-elleni tabletták, az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlók (bizonyos szívbetegségek, magas vérnyomás vagy a vizeletben megemelkedett fehérje/albuminszint kezelésére alkalmazzák), a monoamino-oxidáz (MAO) gátlók (depresszió kezelésére alkalmazzák), bizonyos béta-blokkolók (bizonyos szívbetegségek és magas vérnyomás kezelésére alkalmazzák), a szalicilátok (pl. acetilszalicilsav, fájdalomcsillapításra és lázcsökkentésre alkalmazzák) és a szulfonamid antibiotikumok.

A vércukorszint emelkedését okozhatják a következő gyógyszerek: kortikoszteroidok (gyulladásos állapotok kezelésére alkalmazzák, kivéve a felületi alkalmazást), danazol (egyes női hormonális rendellenességek kezelésére alkalmazzák), szájon át szedhető fogamzásgátlók (születésszabályozásra alkalmazzák), pajzsmirigyhormonok (a pajzsmirigy működési zavarának kezelésére alkalmazzák), növekedési hormonok (bizonyos hormonzavarok esetén alkalmazzák), szimpatomimetikus szerek (aszma kezelésére alkalmazzák) és tiazidok (különleges hormonzavarok esetén alkalmazzák).

Az asztma vagy egyéb légúti betegségek kezelésére alkalmazott hörgőtágítók (légzéskönnyítő inhalálók) az inhalációs inzulin által okoz vércukorszint csökkenést kifejezettebbé tehetik (lásd 2. pont „Ne alkalmazza az EXUBERA-t” és 2. pont „Az EXUBERA fokozott elővigyázatossággal alkalmazható”).

Vércukorszintjét emelheti és csökkentheti is béta-blokkolók szedése vagy alkohol fogyasztása. A béta-blokkolók gyengíthetik a hipoglikémiás reakció tüneteit, vagy teljesen el is fedhetik azokat. Az alkohol fokozhatja az inzulin hatását, és alacsony vércukorszint kialakulásához vezethet. Az oktreotid/lanreotid (különleges hormonzavarok esetén alkalmazzák) megváltoztathatja az inzulinszükségletet.

Ha Ön dohányzik, a szervezetében felszívódó inzulin mennyisége növekedni fog, és nagyobb a hipoglikémia előfordulásának veszélye. Ha Ön EXUBERA-t szed, ne dohányozzon (lásd 2. pont „Ne alkalmazza az EXUBERA-t”).

Ezzel ellentétben, ha más emberek dohányfüstjének van kitéve, az csökkentheti a szervezete által felszívott inzulin mennyiségét.

Terhesség és szoptatás

Nincs tapasztalat az EXUBERA alkalmazásával kapcsolatban terhes nők esetében. Az EXUBERA nem alkalmazható terhesség alatt. Tájékoztassa kezelőorvosát vagy ápolóját, ha terhességet tervez, vagy ha már teherbe esett. Kezelőorvosa az EXUBERA-t egy injekcióban adható inzulinkészítménnyel helyettesítheti. Lehet, hogy a terhesség alatt és a szülést követően inzulinadagján változtatni kell. Gyermeke egészsége érdekében fontos cukorbetegségének gondos egyensúlybantartása és a hipoglikémia megelőzése.

Ha Ön szoptat, kérjük, forduljon kezelőorvosához, mivel inzulin adagjainak és étrendjének módosítása válhat szükségessé.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Koncentráció- és reakcióképessége csökkenhet, ha a vércukorszintje túl alacsony (hipoglikémia). Kérjük, hogy minden olyan helyzetben emlékezzen erre a lehetséges problémára, amikor önmagát vagy másokat veszélybe sodorhat (pl. gépjárművezetés vagy gépek üzemeltetése). Még kell kérdeznie kezelőorvosát, hogy tanácsos-e vezetnie, ha:

- gyakran van hipoglikémiás roszulléte,
- ha Önnél hiányoznak vagy a szokottnál enyhébb formában jelentkeznek a hipoglikémia figyelmeztető tünetei.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI AZ EXUBERA-T

Az EXUBERA-t az étkezés megkezdése előtti 10 perccel kell alkalmazni.

Orvosa az Ön súlya alapján meghatározza, hogy kezdetben mennyi inzulinra lesz szüksége, majd ezt követően fog bármilyen változást javasolni az Ön étrendje és mozgásmennyisége alapján.

Az EXUBERA 1 mg-os buborékfóliája körülbelül azonos inzulin adagot biztosít, mint 3 NE bőr alá beadott gyors hatású humán inzulin. Az EXUBERA 3 mg-os buborékfóliája körülbelül azonos inzulin adagot biztosít, mint 8 NE bőr alá beadott gyors hatású humán inzulin. Ha alacsony a testtömege, beszélje meg orvosával, hogy használhatja-e az EXUBERA-t. Ha vércukorszintjének beállításához kevesebb, mint 1 mg inzulinra van szüksége, akkor Önnek nem javasolt az EXUBERA alkalmazása. Adagolás előtt mindig bizonyosodjon meg arról, hogy rendelkezésre áll-e a megfelelő hatásereőségű és számú EXUBERA buborékfólia. Fontos, hogy annyi darabszámú 1 mg-os és 3 mg-os buborékfóliát alkalmazzon, amennyit a kezelőorvosa felírt és abban a kombinációban, ahogy azt ő javasolta.

Ne alkalmazzon három 1 mg-os buborékfóliát egyetlen 3 mg-os helyett, mivel az a szükségesnél sokkal magasabb inzulinadagot eredményez. Ha átmenetileg kifogyott a 3 mg-os buborékfóliákból, akkor két 1 mg-os buborékfóliát használjon, és gondosan ellenőrizze a vércukorszintjét. Mihamarabb lépjen kapcsolatba orvosával vagy gyógyszerészével, hogy be tudjon szerezni a 3 mg-os buborékfóliából. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, ápolóját vagy gyógyszerészét.

Felkészülés az EXUBERA alkalmazására

Az EXUBERA buborékfólia használatához, először tépje le a buborékfóliát a perforáció mentén a gerincről.

Ne nyissa ki az EXUBERA-t tartalmazó buborékfóliákat. A buborékfólia alkalmazás közben, az inhalációs készülék belsejében nyílik ki. Ne nyelje le a buborékfólia tartalmát.

Az EXUBERA csak szájon át lélegezhető be, és ehhez csak az inzulin inhalációs készülék alkalmazható.

Mindig kövesse orvosa utasításait arra vonatkozóan, hogy mikor és hogyan alkalmazza az EXUBERA-t. Kérjük, hogy az inzulin inhalációs készülék használatáról és karbantartásáról olvassa el a betegtájékoztató végén található „Használati utasítás”-t. Egyeztessen orvosával, ápolójával vagy gyógyszerészével, ha kérdése van az EXUBERA-val vagy az inhalációs készülékkel kapcsolatban.

Az adagolás közben elkövethető hibák

Kérjük, beszélje meg kezelőorvosával, mit kell tennie, ha úgy gondolja, túl sok vagy éppen túl kevés EXUBERA-t alkalmazott, vagy ha kimaradt egy adag, akkor tudja, hogy mi a teendője.

- **Ha túl sok inzulint alkalmazott**, hipoglikémiája alakulhat ki. Ellenőrizze gyakran vércukorszintjét. Általában a hipoglikémia megelőzése érdekében többet kell ennie, és ellenőriznie kell vércukorszintjét. A hipoglikémia kezeléséről lásd a 4. pont végén található információt „Lehetséges mellékhatások”.
- **Ha kihagyott egy inzulin adagot vagy túl alacsony inzulin dózist alkalmazott**, vércukorszintje túl magas lehet. Ellenőrizze gyakran vércukorszintjét. A hiperglikémia kezeléséről lásd a 4. pont végén található információt „Lehetséges mellékhatások”.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszernek, az EXUBERA-nak is lehetnek mellékhatásai, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakran jelentett mellékhatások

(10 betegből több mint 1-nél észlelték)

Hipoglikémia – Mint minden inzulinkezelés, így az EXUBERA alkalmazása során is a leggyakrabban előforduló mellékhatás a hipoglikémia (túl alacsony vércukorszint). Kérjük, olvassa el a hipoglikémiával és annak kezelésével kapcsolatos további fontos információkat ennek a résznek a végén.

Köhögés – Másodpercekkel-percekkel az EXUBERA inhalációját követően köhögés jelentkezhet. A köhögés rendszerint enyhe és gyakran idővel javul.

Gyakran jelentett mellékhatások

(10 betegből kevesebb, mint 1-nél, de 100 betegből több mint 1-nél észlelték)

Gyakran jelentett mellékhatás az enyhe-, közepes fokú nehézlégzés (diszpnoe), váladékos köhögés, torok irritáció és torok szárazság.

Nem gyakran jelentett mellékhatások

(100 betegből kevesebb, mint 1-nél, de 1000 betegből több mint 1-nél észlelték)

Nem gyakori mellékhatások a torokgyulladás (faringitisz) és az orrvérzés (episztaxis), a légutak nehézlégzést okozó összehúzódása (hörgögörcs), ziháló légzés, a beszédhang megváltozása (diszfónia) torokfájdalom (garat-, gégefájdalom), mandula betegség, szájszárazság és mellkasi fájdalom.

Egyéb mellékhatások

Néhány betegnél folyadékot észleltek a tüdőt borító mellhártyában (mellhártya izzadmány).

Az inzulinkezelés kiválthatja a szervezet inzulin-elleni ellenanyag (az inzulinhoz kötődő anyagok, antitestek) termelését. Az ilyen antitestek képződését gyakrabban figyelték meg EXUBERA-val kezelt betegek esetében, mint bőr alá beadott inzulinnal. Bár ezek az ellenanyagok termelődhetnek, nincs hatásuk az Ön vércukorszintjére.

Az EXUBERA-kezelés alatt, kisfokú légzésfunkció-csökkenés léphet fel, bár nem szabad, hogy Ön bármilyen tünetet észleljen. Ez a változás a kezelés első néhány hónapján belül alakul ki és a kezelés folytatásával általában nem romlik. Ha abbahagyja az EXUBERA-kezelést, légzésfunkciója rendszerint vissza fog térni az eredeti szintre. Ha az EXUBERA alkalmazása közben azt veszi észre, hogy megváltozott a légzése, értesítse kezelőorvosát.

Az inzulinra adott súlyos túlérzékenységi reakciók nagyon ritkák. Ilyen, az inzulinra vagy a segédanyagokra adott reakciók lehetnek bőrreakciók, a bőr vagy a nyálkahártyák súlyos fokú vizenyős duzzanata (angioödéma), nehézlégzés, vérnyomásesés, melyek akár életveszélyessé is válhatnak.

Az inzulinkezelés megkezdésekor látása megváltozhat. Ezek a változások rendszerint kisfokúak és idővel elmúlnak.

Az inzulinkezelés a lábszár és a bokák duzzanatával járó átmeneti folyadék-felhalmozódást is előidézhethet a szervezetben.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

Ha a vércukorszintje túl alacsony (hipoglikémia)

Vércukorszintje túl alacsony lehet, ha például:

- túl sok inzulint alkalmaz,
- kihagy vagy elhalaszt étkezéseket,
- nem eszik eleget vagy az étel a normálisnál kevesebb szénhidrátot tartalmaz (a cukrot és a cukorhoz hasonló vegyületeket szénhidrátoknak nevezik, azonban a mesterséges édesítőszer NEM szénhidrátok),
- szervezete szénhidrátot veszít vagy nem képes azokat hasznosítani, hányás vagy hasmenés következtében,
- alkoholt iszik, különösen akkor, ha nem eszik eleget,
- a szokottnál több fizikai munkát vagy eltérő jellegű testmozgást végez,
- sérülésből, műtétből vagy egyéb stresszből épül fel,
- lázzal járó vagy egyéb betegségből épül fel,
- bizonyos gyógyszereket szed, vagy éppen abbahagyta bizonyos gyógyszerek szedését (lásd 2. pont, „Egyéb gyógyszerek alkalmazása”).

A hipoglikémia (alacsony vércukorszint) kialakulásának nagyobb még az esélye:

- ha épp most kezdte meg az inzulin-kezelést vagy egy másik inzulin-készítményre állították át,
- ha vércukorszintje majdnem normális vagy nem stabil,
- ha súlyos vese- vagy májbetegségben szenved vagy egyéb betegsége, pl. pajzsmirigy-elégtelensége van.

A tünetek, amelyek arra figyelmeztetnek, hogy vércukorszintje túlzott mértékben vagy túl gyorsan esik, a következők lehetnek például: veritékezés, nyirkos bőr, szorongás, szapora szívverés, magas vérnyomás, szívdobogásérzés és szabálytalan szívverés, mellkasi fájdalom (angina pectoris). Ezek a tünetek gyakran megelőzik az alacsony cukorszintjét jelző tüneteket.

Az alábbi tünetek jelzik az alacsony cukorszintet az agyban: fejfájás, erős éhségérzet, hányinger, hányás, fáradtság, álmoság, alvászavarok, nyugtalanság, agresszív viselkedés, zavarok a koncentráló képességben, a reakciókészség csökkenése, depresszió, zavartság, beszédzavar (néha teljes beszédképtelenség), látászavarok, remegés, bénulás, bizsergés (fonákérzés), száj körüli zsibbadás és bizsergő érzés, szédülés, az önkontroll elvesztése, önellátási képtelenség, görcsök, eszméletvesztés.

A hipoglikémiára utaló első tünetek („figyelmeztető tünetek”) megváltozhatnak, gyengébbek lehetnek, vagy akár teljesen hiányozhatnak is, ha:

- Ön idős,
- régóta fennálló cukorbetegsége van,

- a diabétesz következtében bizonyos típusú idegkárosodásban (a vegetatív idegrendszer neuropátiája) szenved,
- a közelmúltban (pl. az előző nap) volt hipoglikémiája vagy ha az lassan alakul ki,
- majdnem normális vagy legalább is sokat javult a vércukorszintje,
- bizonyos gyógyszereket szed vagy szedett (lásd 2. pont, „Egyéb gyógyszerek alkalmazása”).

Ebben az esetben súlyos (akár eszméletvesztéssel járó) hipoglikémia alakulhat ki, még mielőtt felismerhetné a bajt. Mindig próbálja meg kiismerni a saját figyelmeztető tüneteit. Ha szükséges, a szokottnál gyakoribb vércukorszintmérés segíthet felismerni azokat az enyhe hipoglikémiás epizódokat, amelyek egyébként elkerülnék a figyelmét. Amíg nem képes biztosan felismerni a saját figyelmeztető tüneteit, kerülje azokat a helyzeteket (pl. gépjárművezetés), melyekben saját magát vagy másokat veszélyeztethet a hipoglikémia következtében.

Mit kell tenni hipoglikémia esetén

1. Ne alkalmazzon több inzulint. Azonnal fogyasszon el 10-20 grammnyi cukrot, pl. szőlőcukor, kockacukor vagy cukorral édesített ital formájában. (Egyszer mérje ki, hogy ez hány kanálnyi cukrot vagy hány darab kockacukrot esetleg szőlőcukor tablettát jelent). Figyelem! Ne felejtse el, hogy a mesterséges édesítőszeres és az azzal készült ételek (pl. diétás italok) hipoglikémiában nem segítenek.
2. Ezután egyen valami olyat, ami hosszútávon emeli a vércukorszintjét (pl. kenyeret). Kezelőorvosa vagy ápolója meg fogja ezt Önnel beszélni.
3. Ha a hipoglikémia ismét visszatérne, egyen meg újabb 10-20 gramm cukrot.
4. Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha nem tudja a hipoglikémiás rosszullétét kezelni, vagy az visszatér.

Mindig legyen Önnél egy kis cukor (legalább 20 gramm).

Ha nem képes nyelni vagy eszméletlen állapotban van, akkor cukrot vagy glukagont (a vércukorszintet emelő gyógyszer) tartalmazó injekciót kell kapnia. Ezek adása még akkor is indokolt lehet, ha nem biztos, hogy hipoglikémiás rosszulléte van.

A szőlőcukor elfogyasztását követően tanácsos azonnal megmérnie a vércukorszintjét, hogy leellenőrizze, valóban alacsony-e a vércukorszintje.

Ha vércukorszintje túl magas (hiperglikémia)

Vércukorszintje túl magas lehet, ha például:

- nem alkalmazott elegendő mennyiségű inzulint, vagy annak hatékonysága csökkent pl. helytelen tárolás következtében
- ha kevesebbet mozog, ha stressz éri (érzelmi megrázkódtatás, izgalom), vagy ha sérülést szenved, műtéten esik át, lázas betegségben vagy bizonyos egyéb megbetegedésekben szenved,
- ha szed vagy szedett bizonyos egyéb gyógyszereket (lásd 2. pont, „Egyéb gyógyszerek alkalmazása”).

Az alábbi tünetek jelezhetik, ha túl magas a vércukorszintje:

szomjúság, fokozott vizeletürítési kényszer, fáradtság, a bőr kiszáradása, az arc kipirulása, étvágytalanság, alacsony vérnyomás, szapora szívverés és a vizeletben megjelenő glükóz és ketontestek lehetnek a túl magas vércukorszint jelei. Gyomorfájdalom, gyorsult és mély légzés, álmosság vagy akár eszméletvesztés is lehet a jele egy az inzulin hiányából fakadó súlyos állapotnak (ketoacidózis).

Mérje meg vércukorszintjét és vizsgálja meg, hogy vannak-e a vizeletében ketonvegyületek, mihelyst a hiperglikémia fent leírt tüneteinek bármelyikét észleli. A súlyos hiperglikémiát vagy ketoacidózist mindig orvosnak kell kezelnie, általában kórházban.

Hordjon magánál arra vonatkozó információt, amelyből kiderül, hogy Ön cukorbeteg.

5. HOGYAN KELL AZ EXUBERA-T TÁROLNI

A gyógyszer gyermektől elzárva tartandó!

Legfeljebb 30°C-on tárolandó. Az eredeti csomagolásban, nedvességtől védve tárolandó.

A fóliaborítás felbontását követően: legfeljebb 25°C-on tárolandó és a felbontástól számított 3 hónapon belül felhasználandó.

A buborékfólia hűtőszekrényben nem tárolható illetve nem fagyasztható.

Ne alkalmazza az EXUBERA-t, ha a buborékfólia nem zár tökéletesen vagy sérült.

Az EXUBERA-t csak a csomagoláson vagy az egyadagos buborékfólián feltüntetett lejárati időn (EXP) belül szabad felhasználni.

Kérjük, hogy az inzulin inhalációs készülék használatáról és karbantartásáról olvassa el a betegájékoztató végén található „Használati utasítás”-t.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz az EXUBERA

- A készítmény hatóanyaga emberi inzulin. Minden egyadagos buborékfólia 1 mg-ot vagy 3 mg-ot tartalmaz a humán inzulin hatóanyagból.
- Egyéb összetevő(k): mannit, glicin, trinátrium-citrát (dihidrát formájában) és nátrium-hidroxid.

Három 1 mg-os buborékfólia alkalmazásával több inzulin jut a tüdejébe, mint egyetlen 3 mg-os buborékfóliával. Három 1 mg-os buborékfólia nem helyettesíthető egyetlen 3 mg-os buborékfóliával (lásd 2. pont, „Az EXUBERA fokozott elővigyázatossággal alkalmazható” és 3. pont, „Hogyan kell alkalmazni az EXUBERA-t”).

Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Az EXUBERA egy adagolt inhalációs por, amely letéphető buborékfóliákban kerül forgalomba, zöld „1 mg EXUBERA” vagy kék „3 mg EXUBERA” felirattal. Az 1 mg-os készítmény esetén a buborékfólialevél gerincén egy domború barázda, az egyes buborékfóliákon pedig egy dombornyomású pont található. A 3 mg-os készítmény esetén a buborékfólialevél gerincén három domború barázda, az egyes buborékfóliákon pedig három dombornyomású pont található. Minden buborékfólialevél 6 buborékfólia található, egy tálcában pedig 5 buborékfólialevél van. A tálcák egy műanyag fóliatásakban van lezárva, amely a gyógyszert szárazon tartó nedvszívót is tartalmaz, amelyet nem szabad megenni.

Az EXUBERA kiszerelése a következők:

- 30, 60, 90, 180 és 270 x 1 db 1 mg-os perforált PVC/alumínium egyadagos buborékfóliát tartalmazó csomag
- 30, 60, 90, 180 és 270 x 1 db 3 mg-os perforált PVC/alumínium egyadagos buborékfóliát tartalmazó csomag
- 60 x 1 db 1 mg-os perforált PVC/alumínium egyadagos buborékfóliát (2 tasak) és 2 db tartalék, inzulin kibocsátó egységet tartalmazó csomag
- 270 x 1 db 1 mg-os perforált PVC/alumínium egyadagos buborékfóliát (9 tasak) és 6 db tartalék, inzulin kibocsátó egységet tartalmazó csomag

- 60 x 1 db 3 mg-os perforált PVC/alumínium egyadagos buborékfóliát (2 tasak) és 2 db tartalék, inzulin kibocsátó egységet tartalmazó csomag
- 90 x 1 db 3 mg-os perforált PVC/alumínium egyadagos buborékfóliát (3 tasak) és 2 db tartalék, inzulin kibocsátó egységet tartalmazó csomag
- 180 x 1 db 3 mg-os perforált PVC/alumínium egyadagos buborékfóliát (6 tasak) és 2 db tartalék, inzulin kibocsátó egységet tartalmazó csomag
- 270 x 1 db 3 mg-os perforált PVC/alumínium egyadagos buborékfóliát (9 tasak) és 6 db tartalék, inzulin kibocsátó egységet tartalmazó csomag
- 90 x 1 db 1 mg-os perforált PVC/alumínium egyadagos buborékfóliát (3 tasak), 1 db inzulin inhalációs készüléket, 1 db tartalék kamrát és 6 db tartalék, inzulin kibocsátó egységet tartalmazó készlet
- 90 x 1 db 3 mg-os perforált PVC/alumínium egyadagos buborékfóliát (3 tasak), 1 db inzulin inhalációs készüléket, 1 db tartalék kamrát és 6 db tartalék, inzulin kibocsátó egységet tartalmazó készlet

Kaphatóak további csomagolások, melyekben inzulin inhalációs készülék, inzulin kibocsátó egység illetve kamra található.

Nem feltétlenül mindegyik kizserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13, 9NJ Egyesült Királyság.

A gyártó a Heinrich Mack Nachf. GmbH & Co. KG, Heinrich Mack Strasse 35, 89257, Illertissen, Németország.

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel kérjük, forduljon a helyi EXUBERA ügyfélszolgálathoz.

België / Belgique / Belgien

Klanteninformatiedienst voor EXUBERA/
EXUBERA-Service-Center/Service Client local
EXUBERA
Tél/Tel: 0800 30432
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

Luxembourg/Luxemburg

Service Client local EXUBERA/EXUBERA-
Service-Center
Tél/Tel: 8002 5350
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

България

EXUBERA-център за работа с клиенти
Тел: 080014441
Тел: +359 2 970 4333

Magyarország

Exubera ügyfélszolgálat
Tel: 06-80-203-279
Tel.: + 36 1 488 37 00

Česká republika

EXUBERA centrum péče o zákazníky
Tel: 800106108
Tel: + 420 283 004 111

Malta

EXUBERA Customer Care Centre
Tel: 800 62451
Tel: + 356 21 220717

Danmark

EXUBERA kundecenter
Tlf: 80 60 10 40
Tlf: + 45 44 20 11 00

Deutschland

EXUBERA-Service-Center
Tel: 0800 3982372
Tel: + 49 (0)721 6101 9000

Eesti

EXUBERA Kliendi Tugikeskus
Tel: + 372 6 405 328

Ελλάδα

Κέντρο Εξυπηρέτησης και Ενημέρωσης
Πελατών του EXUBERA
Τηλ: 80011 83333
Τηλ: + 30 210 6785 797

España

Centro local de Atención al Cliente de Exubera
Tel: 900 900866
Tel: + 34 91 490 99 00

France

Service Client local EXUBERA
Tél: 0800 438 438
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Ireland

EXUBERA Customer Care Centre
Tel: 1 800 882 392
Tel: + 44 (0)1737 331111

Ísland

EXUBERA neytendajónusta
Tel: 044 20 11 00
Tel: + 354 535 7000

Italia

Customer Care locale di EXUBERA
Tel: 0800 021354
Tel: + 39 06 33 18 21

Κύπρος

Κέντρο Εξυπηρέτησης και Ενημέρωσης
Πελατών του EXUBERA
Τηλ: 800 92656
Τηλ: +30 210 6785 798

Nederland

Klanteninformatiedienst voor EXUBERA
Tel: 0800 3982372
Tel: + 31 (0)10 406 43 01

Norge

EXUBERA kundetelefon
Tlf: 800 74444
Tlf: + 47 67 52 61 00

Österreich

EXUBERA-Service-Center
Tel: 0800 80 80 42
Tel: + 43 (0)1 521 15 0

Polska

Lokalne telefoniczne centrum informacyjne dla
pacjenta
Tel.: 0800 80 88 80
Tel.: + 48 22 335 61 00

Portugal

Serviço local de Atendimento ao utilizador de
EXUBERA
Tel: 800 206746
Tel: + 351 21 423 5500

România

EXUBERA – Centrul de Relații cu Clienții
Tel.: 0800 390 000
Tel.: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Center za svetovanje o zdravilu EXUBERA
Tel: 080 2682
Tel: + 386 1 52 11 400

Slovenská republika

EXUBERA Centrum starostlivosti o pacientov
Tel: 0800 101 001
Tel: + 421-2-3355 5500

Suomi/Finland

EXUBERA-asiakaspalvelunumero
Puh/Tel: 0800 915 133
Puh/Tel: + 358 (0)9 43 00 40

Sverige

Kundservice för EXUBERA
Tel: 020 88 80 80
Tel: + 46 (0)8 5505 2000

Latvija

EXUBERA pacientu atbalsta centrs
Tel: + 371 670 35 775

United Kingdom

EXUBERA Customer Care Centre
Tel: 0845 850 0198
Tel: + 44 (0)1737 331111

Lietuva

EXUBERA pacientų priežiūros centras
Tel: 8 800 22000
Tel. + 3705 2514000

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma**Inzulin inhalációs készülék használati utasítás**

Mielőtt elkezdené használni az inzulin inhalációs készüléket, olvassa el figyelmesen az alábbi tájékoztatót.

Tartsa meg a tájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.

Az inzulin inhalációs készülék használata előtt mindig bizonyosodjon meg arról, hogy a megfelelő buborékfóliát alkalmazza-e.

Valamint, olvassa el az EXUBERA 1 mg és 3 mg adagolt inhalációs por betegtájékoztatóját is.

AZ INHALÁCIÓS KÉSZÜLÉK ÉS AZ INZULIN KIBOCSÁTÓ EGYSÉG CSERÉJE

Az első használatától számítva évente egyszer kell cserélnie az inzulin inhalációs készüléket.

Az inhalációs készülékben kéthetente kell cserélnie az inzulin kibocsátó egységet. Az inzulin kibocsátó egységet ki kell cserélnie, ha véletlenül túlzottan nedves körülményeknek tette ki, pl. páras fürdőszoba.

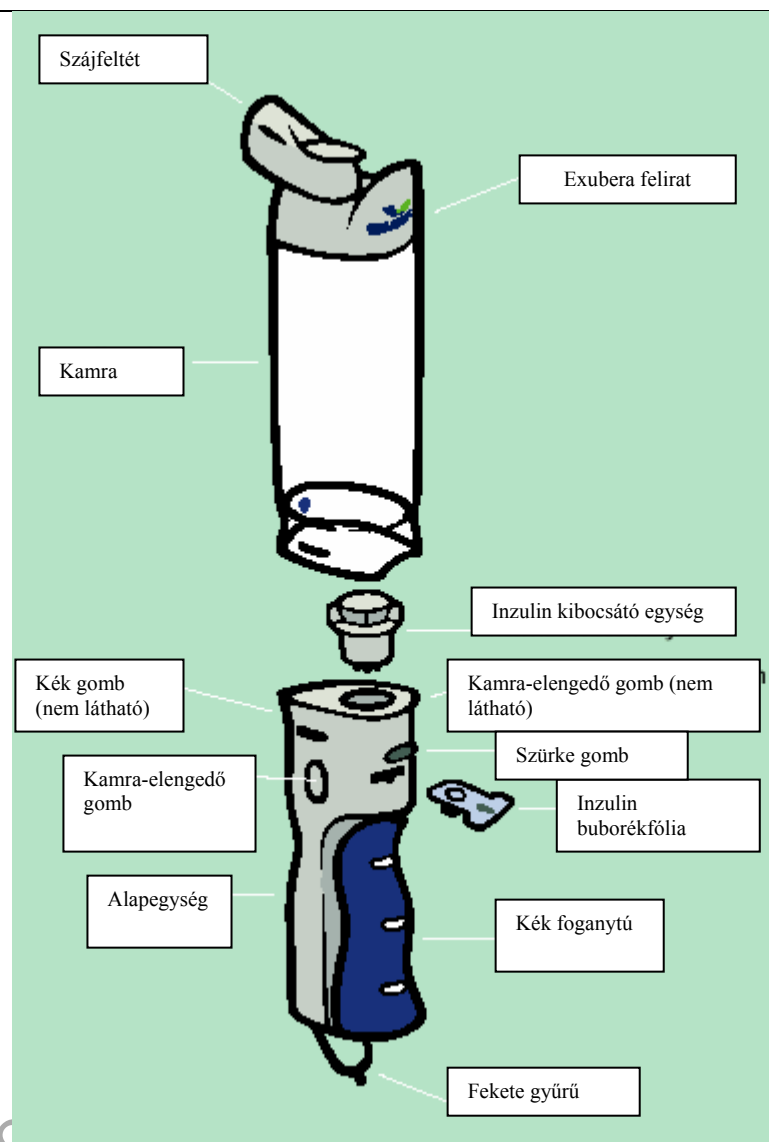
HOGYAN KELL TÁROLNI AZ INZULIN INHALÁCIÓS KÉSZÜLÉKET

Gyermekektől elzárva tartandó.

Az inzulin inhalációs készülék száraz helyen, szobahőmérsékleten tartandó.

Az inzulin inhalációs készülék hűtőszekrényben és fagyasztószekrényben nem tárolható.

**ISMERJE MEG AZ INZULIN
INHALÁCIÓS KÉSZÜLÉK
RÉSZEIT**

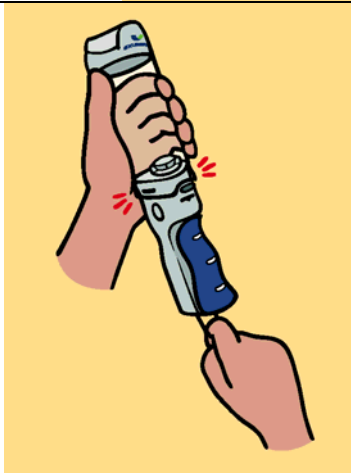
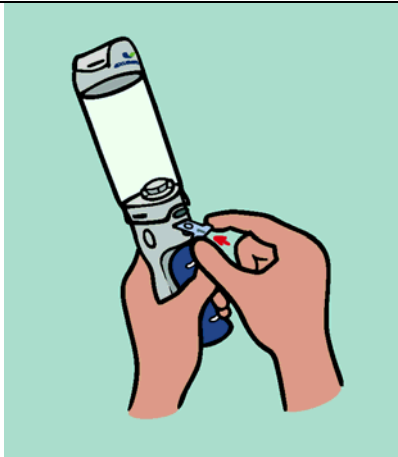


ADAGOLÁS

1. Állítsa össze az inzulin inhalációs készüléket

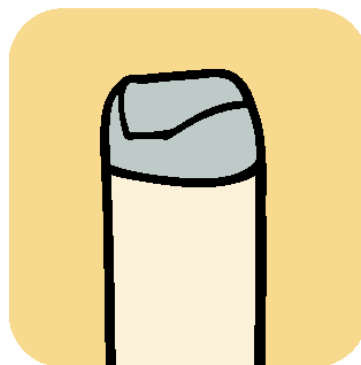
Vegye a kezébe az inzulin inhalációs készüléket. Győződjön meg róla, hogy a készülék felső részén található "EXUBERA" felirat Ön felé néz.



Fogja meg a készülék alapegységének alján található fekete gyűrűt és a segítségével húzza ki az alapegységet a kamrából.	
Egy kattánót fog hallani amikor az inhalációs készülék teljesen ki van nyújtva és rögzült a helyén. A kamra aljának a szürke gomb fölött KELL lennie.	
2. Helyezze be az inzulin buborékfóliát Fogja meg az inzulin buborékfóliát a fülénél, úgy, hogy a felirat fölfelé nézzen és a rovátka az inzulin inhalációs készülék felé mutasson, majd helyezze be a buborékfóliát. Az 1 mg-os buborékfólia zöld felirattal és az egyes buborékfóliák kiálló végén egy dombornyomású ponttal van ellátva. Az 3 mg-os buborékfólia kék felirattal és az egyes buborékfóliák kiálló végén három dombornyomású ponttal van ellátva. A dombornyomású pontok behelyezés után is érzékelhetők, így újra ellenőrizhető a helyes adag alkalmazása.	
Csúsztassa az inzulin buborékfóliát egyenesen a buborékfólia nyílásba, ameddig az engedi.	

3. Felkészülés az adagolásra

Győződjön meg róla, hogy a szájfeltét zárva van.



Húzza ki a kék fogantyút, ameddig az engedi.



Nyomja be a fogantyút, amíg az hirtelen bekattan.

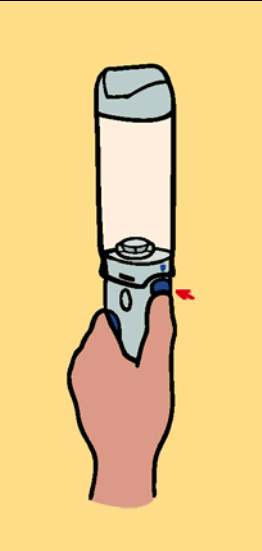
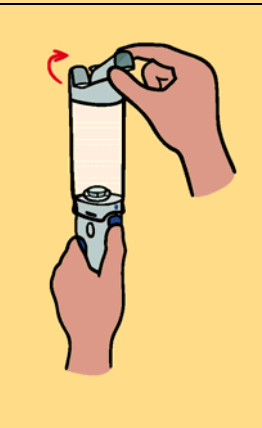
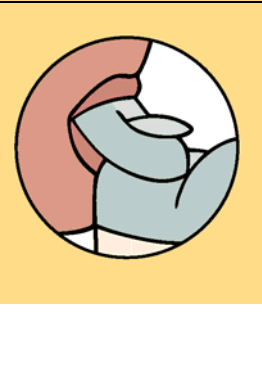


Üljön vagy álljon egyenesen.

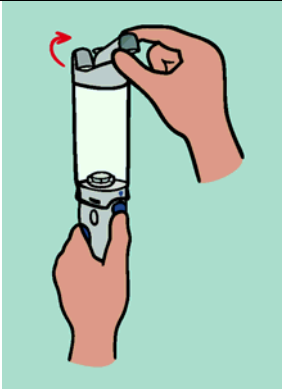
Lélegezzon ki a szokásos módon.

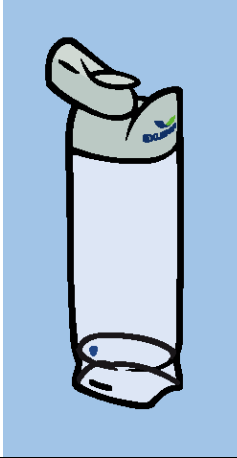
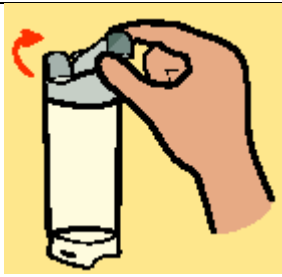


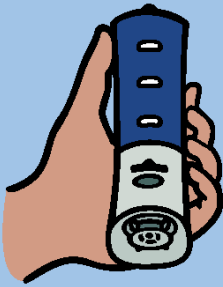
4. Inhalálja be inzulin adagját

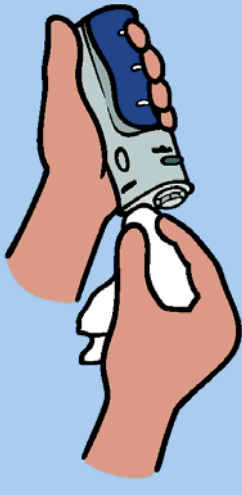
Végezze el az alábbi lépéseket közvetlenül egymás után. Fogja kezébe függőlegesen az inzulin inhalációs készüléket úgy, hogy a kék gomb Ön felé nézzen. Nyomja be a kék gombot amíg egy kattánást nem hall és várja meg, hogy az inzulinfelhő megjelenjen a kamrában.	
Miután az inzulinfelhő megjelent, azonnal fordítsa el a szájfeltétet. A szájfeltétnek most már Ön felé kell néznie.	
Gyorsan zárja körül az ajkaival a szájfeltétet, hogy az inzulin ne szivároghasson ki. A szájfeltét nyílását ne zárja el a nyelvével vagy a fogaival. Ne leheljen a szájfeltétbe. Lassan és mélyen lélegezze be a száján keresztül az inzulinfelhőt, egy lélegzettel.	
Ne leheljen a szájfeltétbe. Vegye ki a szájfeltétet a szájából. Csukja be a száját és tartsa vissza a lélegzetét 5 másodpercig. Lélegezzen ki.	

5. Adagolás után

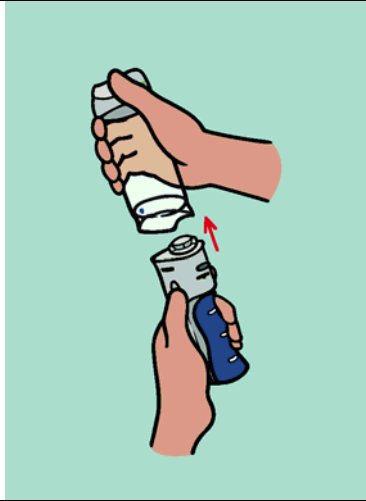
Fordítsa vissza a szájfeltétet zárt helyzetbe.	
Nyomja meg a szürke gombot és vegye ki az inzulin buborékfóliát. Ha az adagjához több buborékfóliát is kell alkalmaznia, ismételje meg a 2., 3. és 4. lépést.	
6. Miután az adagolást befejezte Nyomja össze egyszerre a két kamra-elengedő gombot a készülék alapegységének oldalán. A tároláshoz tolja vissza az alapegységet a kamrába.	
AZ INZULIN INHALÁCIÓS KÉSZÜLÉK KARBANTARTÁSA	
Fontos, hogy kövesse az alábbi lépéseket, hogy az inzulin inhalációs készülék tiszta maradjon és megfelelően működjön.	
Szerelje szét az inzulin inhalációs készülékét. Vegye a kezébe az inzulin inhalációs készüléket. Győződjön meg róla, hogy a készülék felső részén található "EXUBERA" felirat Ön felé néz.	

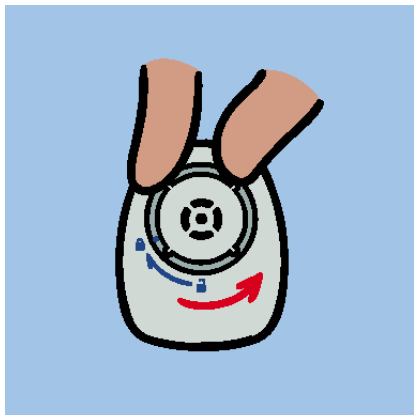
Fogja meg a készülék alapegységének alján található fekete gyűrűt és a segítségével húzza ki az alapegységet a kamrából.	
Egyik kezével nyomja össze egyszerre a két kamra-elengedő gombot a készülék alapegységének oldalán, és közben a másik kezével teljesen húzza ki az alapegységet a kamrából.	
Tisztítás Kamra és szájfeltét – hetente egyszer	
Hogyan Szedje szét az inzulin inhalációs készülékét.	
Fordítsa a szájfeltétet nyitott állásba. Lásd feljebb.	
Nedvesítsen be egy tiszta és puha ruhát és kímélő folyékony szappan segítségével törölje meg kívülről és a szájfeltétet. NE tegye a kamrát mosogatógépbe.	

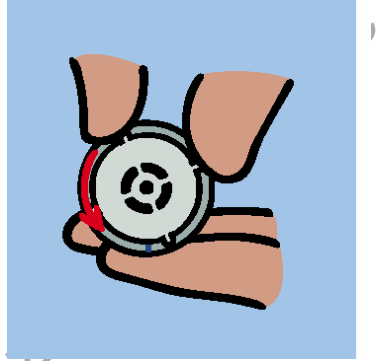
Meleg vízzel alaposan öblítse ki a szappant a kamrából és a szájfeltétből.	
Hagyja megszáradni. Miután meggyőződött róla, hogy nem maradtak a készülékben vízcseppek, zárja vissza a szájfeltétet. Helyezze vissza a kamrát az alapegységre.	
A kamra visszahelyezésére vonatkozó utasításokat lásd a “Rakja össze inzulin inhalációs készülékét” pont alatt.	
Ha a kimosott kamra nem száradna meg a következő adagolási időpontig, használja a tartalék kamrát.	
Alapegység - hetente egyszer	

Hogyan	
Ne tegye az alapegységet vízbe. Ne engedje, hogy az inzulin kibocsátó egység belseje vizes legyen. Ne használjon szappant vagy bármilyen más tisztítószeret. Nedvesítsen be egy tiszta, puha ruhát vízzel. Miközben az alapegység felső részét tisztítja, ügyeljen rá, hogy ne jusson víz az inzulin kibocsátó egységbe. Tisztítás közben ne vegye ki az inzulin kibocsátó egységet. Tartsa a kék fogantyút zárva. Csak az alapegység TETEJÉT és KÜLSŐ felületét tisztítsa meg. A buborékfólia nyílást ne törölje meg.	

Rakja össze inzulin inhalációs készülékét	
--	--

Helyezze a kamrát nyitott végével az alapegység tetejére. A kamra alján található kék pont azonos oldalon legyen a kék gombbal. Nyomja össze egyszerre a két kamra-elengedő gombot a készülék alapegységének oldalán. A tároláshoz tolja vissza az alapegységet a kamrába.	
Tartsa az inzulin inhalációs készüléket száraz helyen, szobahőmérsékleten.	

AZ INZULIN KIBOCSÁTÓ EGYSÉG CSERÉJE	
Cserélje ki az inzulin kibocsátó egységet Kétfetente egyszer Kerülje az EXUBERA alkalmazását nedves körülmények között pl. fürdőszobában, a zuhanyzást követő párában, mivel így többnyire a szükségesnél alacsonyabb inzulinadagot fog kapni (Tanácsért lásd a különálló betegájékoztatót a buborékfoliákon). Ha inhalációs készülékét véletlenül nedves körülmények között használta, akkor ez többnyire csökkenteni fogja az alkalmazott inzulinadagot. Ebben az esetben a következő inhaláció előtt ki kell cserélnie az inzulin kibocsátó egységet.	
Hogyan	
<u>Vegye ki a használt inzulin kibocsátó egységet</u> Miután eltávolította a kamrát az alapegységről (lásd "Szerelje szét inzulin inhalációs készülékét"), fogja az alapegységet a kezébe úgy, hogy a szürke gomb Ön felé nézzen. Az óramutató járásával ellentétes irányban, a kinyitást mutató jel felé fordítsa el a használt inzulin kibocsátó egységet, körülbelül egy negyed fordulattal.	

Húzza fölfelé és kifelé a használt inzulin kibocsátó egységet az alapegységből, majd dobja el. A használt inzulin kibocsátó egységet a helyi hatósági követelményeknek megfelelően semmisítse meg, vagy egyeztessen gyógyszerészével.	
<u>Helyezzen be új inzulin kibocsátó egységet.</u> Vegye ki az inzulin kibocsátó egységet a csomagolásából. Fogja meg az új inzulin kibocsátó egységet úgy, hogy a teteje Ön felé nézzen. Egy kék vonalat fog rajta látni. Míg az egyik kezében tartja az inzulin kibocsátó egységet, fordítsa el a tetejét az óramutató járásával ellentétes irányban, ameddig az engedi.	
Az inzulin kibocsátó egység tetején található kék vonalat állítsa egy irányba az alapegység tetején található, a kinyitást mutató jellel. Óvatosan nyomja be az inzulin kibocsátó egységet az alapegységbe. Ne erőltesse, könnyen be kell ugrania a helyére. (Ha az új inzulin kibocsátó egység nem ugrik be a helyére vagy szorul, akkor vegye ki és próbálja meg újra).	
Fordítsa el az inzulin kibocsátó egység tetejét az óramutató járásával megegyező irányban addig, amíg a kék vonal nem mutat az alapegység tetején található bezárást mutató jel felé. Ezzel az új inzulin kibocsátó egységet a helyére rögzítette.	