

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EXUBERA 1 mg polvere per inalazione in contenitore monodose

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni blister divisibile per dose unitaria contiene 1 mg di insulina umana.

L'esposizione all'insulina umana dopo somministrazione di tre blister da 1 mg è significativamente maggiore di quella ottenuta con un blister divisibile per dose unitaria da 3 mg. Pertanto, il blister da 3 mg non è intercambiabile con tre blister da 1 mg (vedere paragrafi 4.2, 4.4. e 5.2).

Prodotta con la tecnica del DNA ricombinante usando *Escherichia coli*.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione in contenitore monodose.

Polvere bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

EXUBERA è indicato nel trattamento di pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2, non adeguatamente controllati con agenti antidiabetici orali e che necessitano di una terapia insulinica.

EXUBERA è anche indicato nel trattamento di pazienti adulti con diabete mellito di tipo 1, già in trattamento con insulina sottocutanea ad azione prolungata o intermedia, per i quali i potenziali benefici derivanti dall'aggiunta del trattamento con l'insulina per inalazione superano eventuali considerazioni di sicurezza (vedere paragrafo 4.4.).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

EXUBERA (insulina umana per inalazione) è un'insulina umana ad azione rapida utilizzata nel trattamento del diabete di tipo 1 o di tipo 2. L'insulina umana per inalazione può essere utilizzata da sola o in associazione a farmaci antidiabetici orali e/o ad insuline sottocutanee ad azione prolungata o intermedia per ottimizzare il controllo glicemico.

EXUBERA è disponibile in blister divisibili per dose unitaria da 1 mg e 3 mg e viene somministrato attraverso i polmoni esclusivamente per inalazione mediante l'inalatore di insulina.

L'inalazione consecutiva di tre blister divisibili per dose unitaria da 1 mg causa un'esposizione all'insulina significativamente maggiore di quella ottenuta con un blister divisibile per dose unitaria da 3 mg. Pertanto, 3 blister divisibili per dose unitaria da 1 mg non devono essere utilizzati in sostituzione di 1 blister divisibile per dose unitaria da 3 mg (vedere paragrafi 2, 4.4. e 5.2).

L'insulina umana per inalazione ha insorgenza d'azione più rapida rispetto all'insulina umana sottocutanea ad azione rapida. Data la rapida insorgenza d'azione, l'insulina umana per inalazione deve essere somministrata entro 10 minuti prima dell'inizio del pasto.

Il dosaggio iniziale e le dosi successive (dose e tempi) devono essere stabiliti su base individuale dal medico ed adattate in base alla risposta ed alle necessità del singolo paziente (p. es. dieta, attività fisica e stile di vita).

Dose giornaliera e tempo di somministrazione

Non esistono regole fisse per il dosaggio dell'insulina. Tuttavia, la dose giornaliera iniziale raccomandata si basa sulla seguente formula:

Peso corporeo (kg) X 0,15 mg/kg = Dose giornaliera totale (mg). La dose giornaliera totale deve essere suddivisa in tre dosi pre-pasto.

Nella Tabella 1 sono indicate alcune linee guida orientative per l'impiego delle dosi iniziali pre-pasto di EXUBERA, calcolate sulla base del peso corporeo del paziente:

Peso del paziente	Dose iniziale per pasto	Dose approssimativa UI	Numero dosi da 1 mg	Numero di dosi da 3 mg
30 – 39,9 kg	1 mg per pasto	3 UI	1	-
40 – 59,9 kg	2 mg per pasto	6 UI	2	-
60 – 79,9 kg	3 mg per pasto	8 UI	-	1
80 – 99,9 kg	4 mg per pasto	11 UI	1	1
100 – 119,9 kg	5 mg per pasto	14 UI	2	1
120 – 139,9 kg	6 mg per pasto	16 UI	-	2

Tabella 1: Linee guida orientative per la dose iniziale pre-pasto di EXUBERA (calcolata sulla base del peso corporeo del paziente).

Un blister da 1 mg di insulina per inalazione corrisponde a circa 3 UI di insulina umana ad azione rapida per via sottocutanea. Un blister da 3 mg di insulina per inalazione corrisponde a circa 8 UI di insulina umana ad azione rapida per via sottocutanea. Nella tabella 1 sono riportate le dosi orientative per l'insulina umana ad azione rapida in UI e le relative dosi iniziali pre-pasto di EXUBERA in mg.

Pertanto, EXUBERA deve essere utilizzato con cautela in pazienti con basso peso corporeo. Non è raccomandato l'uso di EXUBERA in pazienti che richiedono titolazioni di dosaggio inferiori ad 1 mg (vedere paragrafo 4.4).

L'aggiustamento della dose può essere necessario in base al tipo di pasto ed alla composizione in nutrienti, al momento della giornata (maggior fabbisogno di insulina al mattino), alla concentrazione di glucosio ematico prima del pasto, ad un esercizio fisico recente o previsto.

In presenza di malattia respiratoria intercorrente (p.es. bronchite, infezioni delle alte vie respiratorie) può essere necessario un attento monitoraggio delle concentrazioni di glucosio ematico ed un aggiustamento della dose su base individuale (vedere paragrafo 4.4).

Per ulteriori dettagli sulle modalità d'impiego dell'inalatore di insulina vedere le "Istruzioni per l'Uso".

Insufficienza epatica e renale

Nei pazienti con insufficienza epatica o renale il fabbisogno di insulina può essere diminuito.

Bambini ed adolescenti

La sicurezza a lungo termine dell'insulina umana per inalazione non è stata stabilita nei pazienti diabetici in età pediatrica e pertanto il suo utilizzo non è raccomandato nei pazienti di età inferiore ai 18 anni (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

L'esperienza con l'insulina per inalazione in pazienti di età ≥ 75 anni è limitata.

Insufficienza cardiaca congestizia

L'esperienza con l'insulina per inalazione in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia è molto limitata e pertanto il suo impiego non è raccomandato in questi pazienti quando la funzionalità polmonare è significativamente compromessa.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).

Ipoglicemia.

I pazienti non devono fumare durante la terapia con EXUBERA e devono avere smesso di fumare almeno 6 mesi prima di iniziare il trattamento con EXUBERA. Se un paziente inizia a fumare o riprende a fumare, l'impiego di EXUBERA deve essere interrotto immediatamente a causa del maggior rischio di ipoglicemia e dovrà essere utilizzato un trattamento alternativo (vedere paragrafo 5.2).

Asma scarsamente controllata, instabile o grave.

Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) grave (stadio III o IV Gold).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I pazienti che iniziano il trattamento con EXUBERA devono ricevere istruzioni esaustive sull'uso dell'inalatore (vedere le "Istruzioni per l'Uso"). I pazienti devono inalare la polvere di insulina dal boccaglio mediante un'inalazione lenta e costante. I pazienti devono quindi trattenere il respiro per 5 secondi ed espirare normalmente. Deve essere utilizzata una tecnica di inalazione uniforme e standard per garantire un rilascio del farmaco ottimale e costante.

I pazienti devono evitare di esporre il prodotto a condizioni di elevata o relativa umidità (p.es. una stanza da bagno con molto vapore) quando assumono il farmaco.

Se durante l'uso l'inalatore di insulina viene inavvertitamente esposto a condizioni di estrema umidità, questo di solito determina una conseguente riduzione della dose di insulina rilasciata dall'inalatore. In questo caso, l'Unità di Rilascio d'Insulina (URI) deve essere sostituita prima della successiva inalazione (vedere paragrafo 6.6).

Dosaggio

Il trasferimento di un paziente ad un altro tipo di insulina o ad un altro nome commerciale deve essere effettuato sotto stretto controllo medico poiché può richiedere una modifica del dosaggio.

L'inalazione consecutiva di tre blister divisibili per dose unitaria da 1 mg causa una maggior esposizione all'insulina rispetto all'inalazione di un blister divisibile per dose unitaria da 3 mg. Pertanto, tre blister divisibili per dose unitaria da 1 mg non devono essere utilizzati per sostituire un blister divisibile per dose unitaria da 3 mg (vedere paragrafi 2, 4.4 e 5.2).

Se il blister da 3 mg non è temporaneamente disponibile, si devono utilizzare due blister da 1 mg ed il livello di glucosio deve essere attentamente monitorato.

Un blister da 1 mg di insulina per inalazione corrisponde a circa 3 UI di insulina umana ad azione rapida per via sottocutanea. Pertanto, EXUBERA deve essere utilizzato con cautela in pazienti con basso peso corporeo. Non è raccomandato l'uso di EXUBERA in pazienti che richiedono titolazioni di dosaggio inferiori ad 1 mg (vedere paragrafo 4.2).

Ipoglicemia

L'ipoglicemia, l'effetto indesiderato generalmente più frequente durante la terapia con insulina, inclusa la terapia con EXUBERA e con molti farmaci antidiabetici orali, può verificarsi se il dosaggio di insulina è troppo alto in relazione al fabbisogno di insulina. Attacchi ipoglicemici gravi, soprattutto se ricorrenti, possono causare danni neurologici. Episodi ipoglicemici prolungati o gravi possono costituire un pericolo di vita.

I sintomi dell'ipoglicemia di solito si verificano all'improvviso. Possono includere sudore freddo, cute fredda e pallida, affaticamento, nervosismo o tremore, ansia, stanchezza o debolezza insolita, confusione, difficoltà di concentrazione, sonnolenza, fame eccessiva, alterazioni della vista, cefalea, nausea e palpitazioni. Gravi episodi di ipoglicemia possono causare perdita di coscienza e/o convulsioni e possono determinare una compromissione temporanea o permanente della funzionalità cerebrale o persino il decesso.

L'ipoglicemia può essere generalmente corretta con un'assunzione immediata di carboidrati. Per poter essere in grado di agire immediatamente, i pazienti devono sempre portare con loro del glucosio.

L'omissione di un pasto o un'attività fisica non pianificata ed intensa può causare ipoglicemia. Nei pazienti con un controllo della glicemia notevolmente migliorato, ad esempio con una terapia insulinica intensiva, può verificarsi un cambiamento dei sintomi premonitori comuni dell'ipoglicemia ed i pazienti dovranno quindi essere informati.

I sintomi premonitori comuni dell'ipoglicemia possono scomparire in pazienti con diabete di lunga durata.

Alcuni pazienti che hanno avuto reazioni ipoglicemiche dopo essere passati dall'insulina di origine animale all'insulina umana hanno segnalato che i primi sintomi premonitori dell'ipoglicemia erano meno pronunciati o differivano da quelli riportati con la precedente insulina.

Prima di viaggiare verso aree geografiche con diverso fuso orario, si dovrà consigliare al paziente di contattare il medico, perché questo può significare che il paziente deve assumere l'insulina ed i pasti ad orari diversi.

L'assunzione di una dose inadeguata o l'interruzione del trattamento, soprattutto in pazienti insulino-dipendenti, può causare iperglicemia e chetoacidosi diabetica, condizioni che possono essere fatali.

Se utilizzata con altri farmaci antidiabetici, la dose di ogni farmaco deve essere accuratamente aggiustata per determinare la dose ottimale necessaria per raggiungere l'effetto farmacologico desiderato.

Il fabbisogno di insulina può essere alterato in presenza di condizioni intercorrenti quali malattie, disturbi emotivi o stress.

Sicurezza polmonare

Malattie respiratorie di base

EXUBERA non deve essere utilizzato in pazienti con malattie polmonari come asma e BPCO perché i dati a supporto di un impiego sicuro in questi pazienti non sono sufficienti.

L'impiego concomitante di broncodilatatori come salbutamolo, quanto impiegati per alleviare i sintomi respiratori acuti (vedere paragrafo 4.5), può aumentare l'assorbimento di EXUBERA e quindi anche il rischio di ipoglicemia.

Apparato respiratorio

Raramente può verificarsi broncospasmo. Qualsiasi paziente che riporti questa reazione deve interrompere il trattamento con EXUBERA e consultare immediatamente il medico. La ripresa del trattamento con EXUBERA richiede un'attenta valutazione dei rischi e può essere effettuata solo con un attento monitoraggio medico in strutture clinicamente adeguate.

Riduzione della funzionalità polmonare

Negli studi clinici sono state osservate differenze lievi ma costanti tra i gruppi di trattamento nella riduzione della funzionalità polmonare (in particolare del Volume Espiratorio Forzato in un secondo (FEV₁)) a favore del gruppo di confronto. Negli studi clinici della durata fino a due anni, non è stata osservata una riduzione rapida oltre 3-6 mesi. Queste lievi differenze tra i gruppi di trattamento si sono risolte entro 6 settimane dall'interruzione del trattamento che durava da 2 anni (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

In tutti i pazienti che iniziano il trattamento con EXUBERA deve essere effettuato un esame della funzionalità polmonare al basale (p.es. spirometria per misurare il FEV₁). L'efficacia e la sicurezza dell'insulina umana per inalazione in pazienti con previsto FEV₁ < 70% al basale non sono state stabilite e l'uso dell'insulina umana per inalazione in questa popolazione di pazienti non è raccomandato. Si raccomanda una misurazione di follow-up della funzionalità polmonare dopo i primi 6 mesi di terapia. Se a distanza di 6 mesi si osserva una riduzione del FEV₁ < 15%, la spirometria deve essere ripetuta dopo un anno di trattamento e poi a scadenza annuale. Se a distanza di 6 mesi si osserva una riduzione della funzionalità polmonare del 15 %-20 % o > 500 ml rispetto al basale, la spirometria deve essere ripetuta dopo 3 mesi.

Nei pazienti con riduzione confermata del FEV₁ > 20 % rispetto al basale (almeno due test consecutivi eseguiti a distanza di 3-4 settimane) la terapia con EXUBERA deve essere interrotta ed il paziente deve essere monitorato come clinicamente indicato. La ripresa della terapia con EXUBERA non è stata sperimentata in pazienti in cui la funzionalità polmonare è migliorata.

I pazienti che presentano dispnea in corso di trattamento con EXUBERA devono essere esaminati per identificare le cause di origine polmonare o cardiaca. In presenza di edema polmonare o di una riduzione della funzionalità polmonare clinicamente rilevante, il trattamento con EXUBERA deve essere interrotto e sostituito da un trattamento con insulina iniettabile.

Malattia respiratoria intercorrente

Durante gli studi clinici, EXUBERA è stato somministrato a pazienti con malattia respiratoria intercorrente (p. es. bronchite, infezioni delle alte vie respiratorie). Non è stato osservato un aumento del rischio di ipoglicemia o uno scarso controllo glicemico in questi studi. In caso di malattia respiratoria intercorrente (vedere paragrafo 4.2) possono essere necessari un attento monitoraggio delle concentrazioni di glucosio ematico ed un aggiustamento del dosaggio da effettuare su base individuale.

Non vi sono esperienze sull'uso di EXUBERA in pazienti con polmonite.

Ex-fumatori

Nel corso degli studi clinici condotti con Exubera, sono stati segnalati 6 casi di nuova diagnosi di tumori polmonari primari nei pazienti in trattamento con Exubera ed 1 caso di nuova diagnosi tra i pazienti del gruppo di confronto. Inoltre, nella fase post-marketing è stato segnalato 1 caso di tumore polmonare primario in un paziente in trattamento con Exubera. Negli studi clinici controllati condotti con Exubera, l'incidenza di casi di tumore polmonare primario di nuova diagnosi su 100 pazienti-anno esposti al farmaco in studio è stata dello 0,130 (5 casi su 3800 pazienti-anno) per i pazienti in trattamento con Exubera e dello 0,025 (1 caso su 3900 pazienti-anno) per i pazienti del gruppo di confronto. Il numero di casi era troppo esiguo per determinare se l'insorgenza di questi eventi sia correlata ad Exubera. Tutti i pazienti ai quali è stato diagnosticato un tumore polmonare avevano una precedente storia di tabagismo.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Alcune sostanze influenzano il metabolismo del glucosio e possono richiedere un aggiustamento del dosaggio di insulina.

Le sostanze che possono aumentare l'effetto ipoglicemizzante e la suscettibilità all'ipoglicemia includono: farmaci antidiabetici orali, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), inibitori delle monoaminossidasi (MAO), beta-bloccanti non selettivi, salicilati e antibiotici sulfamidici.

La somministrazione di salbutamolo prima dell'impiego di EXUBERA può determinare un maggiore assorbimento di insulina (vedere paragrafo 5.2).

La somministrazione di fluticasone prima dell'impiego di EXUBERA non sembra alterare l'assorbimento di insulina (vedere paragrafo 5.2).

Il fumo aumenta notevolmente la velocità ed il grado di assorbimento di EXUBERA, mentre in soggetti non fumatori l'esposizione al fumo passivo riduce la velocità ed il grado di assorbimento di EXUBERA (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Sostanze che possono ridurre l'effetto ipoglicemizzante includono: corticosteroidi, danazolo, contraccettivi orali, ormoni tiroidei, ormone della crescita, agenti simpaticomimetici e tiazidici. Ocreotide/lanreotide possono entrambi ridurre o aumentare il fabbisogno di insulina.

I beta-bloccanti possono mascherare i sintomi dell'ipoglicemia. L'alcool può intensificare e prolungare l'effetto ipoglicemizzante dell'insulina.

La somministrazione di EXUBERA 10 minuti prima della somministrazione di salbutamolo non ha alterato la risposta broncodilatatoria al salbutamolo in soggetti non diabetici con asma da lieve a moderata.

Non sono stati studiati i farmaci che possono alterare l'assorbimento polmonare o la permeabilità polmonare. Si raccomanda, laddove applicabile, un attento monitoraggio delle concentrazioni di glucosio ematico e della titolazione del dosaggio quando l'insulina umana per inalazione viene utilizzata in questi pazienti. Si consiglia cautela nell'impiego di EXUBERA in concomitanza con questi farmaci.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non esistono dati clinici relativi all'utilizzo di EXUBERA in gravidanza. L'insulina per inalazione induce frequentemente la formazione di anticorpi anti-insulina, con un rischio sconosciuto per il feto. Pertanto, EXUBERA non deve essere utilizzato durante la gravidanza. Quando una paziente in trattamento con EXUBERA rimane incinta, l'insulina per inalazione deve essere sostituita da un'adeguata terapia insulinica.

Nelle donne che allattano può essere necessario un aggiustamento del dosaggio insulinico e della dieta.

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

Come per le altre insuline, la capacità del paziente di concentrarsi e reagire può risultare compromessa dall'ipoglicemia. Questo può costituire un rischio quando queste capacità sono di particolare importanza (per es. guida di veicoli o uso di macchinari).

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza di EXUBERA somministrato da solo o in associazione all'insulina per via sottocutanea o in associazione ad agenti orali è stata valutata in studi clinici condotti su oltre 2700 pazienti adulti con diabete di tipo 1 o 2, di cui oltre 1975 erano stati trattati per più di 6 mesi e oltre 745 per più di 2 anni.

Nella tabella sottostante sono elencate le reazioni segnalate negli studi clinici controllati condotti su oltre 1970 pazienti trattati con EXUBERA.

Sistema d'organo	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)
Infezioni e infestazioni			
Alterazioni del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia		
Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino	Tosse	Dispnea Tosse Produttiva, Irritazione alla Gola, Secchezza della Gola	Epistassi Broncospasmo Sibilo respiratorio Disfonia Dolore Faringolaringeo Disturbi delle Tonsille
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale		Secchezza delle fauci	
Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione		Dolore al torace	

Nota: Nel programma clinico globale, inclusi gli studi non controllati di estensione, sono stati segnalati due casi di versamento pleurico per i quali non si può escludere una correlazione al trattamento.

Ipoglicemia

Come con altre insuline, l'effetto indesiderato più frequentemente osservato in pazienti in trattamento con EXUBERA è stato l'ipoglicemia.

Tosse

La tosse si è verificata generalmente nel giro di alcuni secondi o minuti dopo l'inalazione di insulina ed è stata principalmente di intensità da moderata a grave. La tosse è diminuita con il passare del tempo. L'1% dei pazienti ha interrotto il trattamento con EXUBERA a causa della tosse.

Dispnea

La maggior parte dei casi di dispnea (> 95%) è stata di grado da lieve a moderato. Nei soggetti trattati con EXUBERA lo 0,4% ha interrotto il trattamento a causa della dispnea.

Dolore al torace

Una varietà di sintomi diversi localizzati al torace sono stati segnalati quali eventi correlati al trattamento e sono stati classificati come dolore al torace aspecifico. La maggior parte di questi eventi (>95%) è stata di intensità da lieve a moderata. Un soggetto nel gruppo trattato con EXUBERA ed uno nel gruppo di confronto hanno interrotto il trattamento a causa del dolore al torace. E' importante segnalare che l'incidenza delle reazioni avverse dovute a tutte le cause e correlate a coronaropatia, come angina pectoris o infarto del miocardio, non è aumentata con l'uso di EXUBERA.

Altre reazioni

Riduzione del FEV₁

Sono state osservate differenze lievi nella riduzione del FEV₁ nel gruppo in trattamento con EXUBERA a favore del gruppo di confronto. Negli studi clinici della durata fino a due anni, non è stata osservata una riduzione rapida oltre 3-6 mesi. L'interruzione della terapia con EXUBERA dopo 2 anni ha portato alla risoluzione delle differenze tra i gruppi di trattamento nel giro di 6 settimane (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Una riduzione del FEV₁ ≥ 15% rispetto al basale si è verificata nell'1,3 % dei soggetti con diabete di tipo 1 trattati con EXUBERA e nel 5 % dei soggetti con diabete di tipo 2 trattati con EXUBERA.

Anticorpi anti-insulina

Gli anticorpi anti-insulina possono svilupparsi con tutti i trattamenti a base di insulina, incluso EXUBERA. Negli studi clinici, la formazione di anticorpi anti-insulina è stata indotta più frequentemente e i livelli medi degli anticorpi anti-insulina erano più elevati nei pazienti passati dal trattamento con insulina umana sottocutanea ad EXUBERA rispetto ai soggetti rimasti in trattamento con insulina umana sottocutanea. I livelli degli anticorpi anti-insulina erano maggiori nei pazienti con diabete di tipo 1 rispetto a quelli con diabete di tipo 2 ed hanno raggiunto il plateau dopo 6-12 mesi di esposizione in entrambi i gruppi. Non è stata identificata alcuna significatività clinica per questi anticorpi.

Reazioni di ipersensibilità

Come per le altre insuline, si possono verificare molto raramente delle reazioni allergiche generalizzate. Tali reazioni all'insulina o agli eccipienti possono, per esempio, essere associate a reazioni cutanee generalizzate, angioedema, broncospasmo, ipotensione e shock e possono costituire un pericolo di vita (vedere paragrafo 4.4. Apparato Respiratorio).

Edema e alterazioni della rifrazione dell'occhio

La terapia a base di insulina può causare ritenzione di sodio ed edema. Alterazioni della rifrazione dell'occhio possono verificarsi all'inizio della terapia con insulina. Questi effetti sono generalmente transitori.

4.9 Sovradosaggio

L'ipoglicemia può manifestarsi per un eccesso di insulina dovuto all'assunzione di cibo, al dispendio di energia o ad entrambi.

Generalmente gli episodi di ipoglicemia di grado lieve possono essere trattati con l'assunzione orale di carboidrati. Un aggiustamento del dosaggio del farmaco, degli schemi alimentari o dell'esercizio fisico possono rendersi necessari.

Gli episodi più gravi quali coma, convulsioni o alterazione neurologica possono essere trattati con glucagone (0,5-1 mg) somministrato per via intramuscolare/sottocutanea o con glucosio concentrato per via endovenosa. Se il paziente non risponde al glucagone entro 10-15 minuti bisogna somministrare il glucosio per via endovenosa.

Quando il paziente ha ripreso coscienza si raccomanda l'assunzione orale di carboidrati al fine di evitare una ricaduta.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per il diabete, Codice ATC: A10AF01

Meccanismo d'azione

L'insulina umana riduce il glucosio ematico e promuove gli effetti anabolici diminuendo gli effetti catabolici, aumenta il trasporto di glucosio alle cellule nonché la formazione di glicogeno nei muscoli e nel fegato e migliora l'utilizzo del piruvato. Inibisce la glicogenolisi e la gluconeogenesi, aumenta la lipogenesi nel fegato e nei tessuti adiposi ed inibisce la lipolisi. Inoltre, essa promuove la captazione di aminoacidi all'interno delle cellule e la sintesi proteica ed intensifica la captazione di potassio all'interno delle cellule.

L'insulina umana per inalazione, come gli analoghi dell'insulina ad azione rapida, possiede una più rapida insorgenza dell'attività ipoglicemizzante rispetto all'insulina umana solubile somministrata per via sottocutanea. L'insulina umana per inalazione possiede una durata dell'attività ipoglicemizzante comparabile a quella dell'insulina umana ad azione rapida somministrata per via sottocutanea e maggiore di quella degli analoghi dell'insulina ad azione rapida (vedere Figura 1).

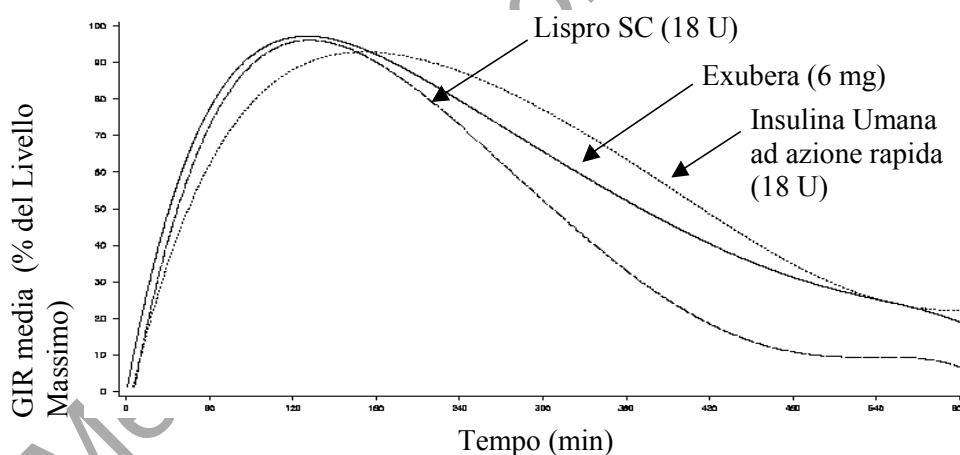


Figura 1. Media del tasso di infusione di glucosio (GIR) normalizzata a GIRmax per ogni soggetto in trattamento rispetto al tempo rilevato nei volontari sani.

Quando l'insulina umana viene inalata, l'attività ipoglicemizzante compare entro 10-20 minuti e l'effetto massimo è esercitato approssimativamente 2 ore dopo l'inalazione. La durata dell'azione è approssimativamente di 6 ore.

Nei soggetti con diabete di tipo 1 o di tipo 2, l'insulina umana per inalazione possiede un effetto ipoglicemizzante più rapido nelle prime ore dopo la somministrazione se confrontato a quello dell'insulina umana ad azione rapida somministrata per via sottocutanea.

La variabilità tra soggetti dell'attività ipoglicemizzante dell'insulina umana per inalazione è stata generalmente comparabile a quella dell'insulina umana ad azione rapida somministrata per via sottocutanea nei soggetti con diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2.

L'uso di insulina umana per inalazione è associato ad un aumento della frequenza e dei livelli degli anticorpi anti-insulina. Nel corso di uno studio prospettico esplorativo della durata di 6 mesi condotto su pazienti affetti da diabete di tipo 1 non sono state osservate alterazioni della farmacodinamica del glucosio con insulina umana per inalazione.

Informazioni sugli Studi Clinici

Gli studi clinici controllati sul diabete di tipo 1 e di tipo 2 hanno dimostrato che EXUBERA raggiunge e mantiene un controllo glicemico efficace comparabile a quello dell'insulina umana ad azione rapida.

Diabete di tipo 1

Negli studi clinici sul diabete di tipo 1, i pazienti che seguivano uno schema terapeutico con EXUBERA in combinazione ad insulina a lunga durata o a durata intermedia, avevano mostrato diminuzioni simili di HbA1c rispetto ai pazienti che assumevano solo insulina per via sottocutanea. La percentuale di pazienti che avevano raggiunto l'obiettivo di HbA1c < 7,0% era comparabile tra i gruppi in trattamento.

I livelli di glucosio plasmatico a digiuno erano significativamente inferiori nei pazienti trattati con schemi terapeutici che includevano EXUBERA rispetto ai pazienti trattati solo con schemi terapeutici a base di insulina ad azione rapida per via sottocutanea.

Diabete di tipo 2

In uno studio clinico sul diabete di tipo 2, i pazienti che seguivano uno schema terapeutico con EXUBERA in combinazione con insulina a lunga durata o a durata intermedia, avevano mostrato cambiamenti simili di HbA1c rispetto ai pazienti trattati solo con insulina per via sottocutanea.

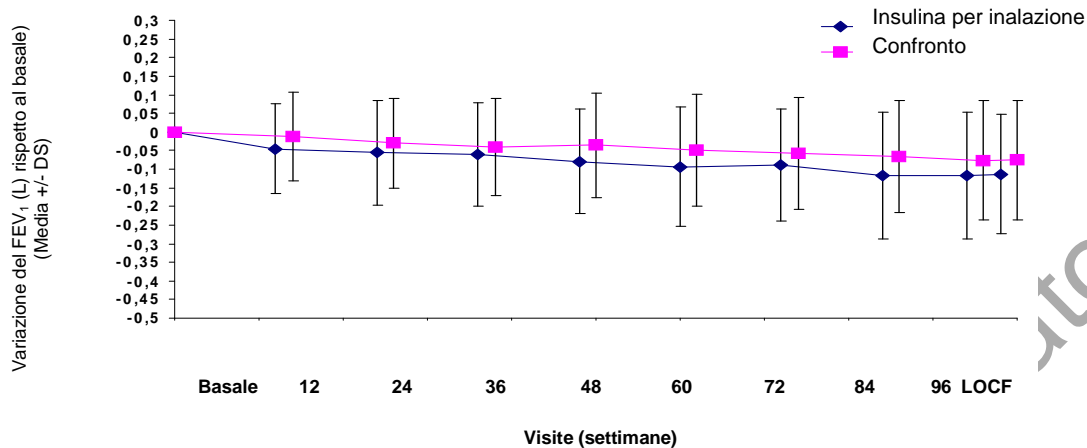
I livelli di glucosio plasmatico a digiuno erano significativamente inferiori nei pazienti trattati con schemi terapeutici che includevano EXUBERA rispetto ai pazienti trattati con insulina per via sottocutanea.

Negli studi clinici condotti su pazienti con diabete di tipo 2 non sufficientemente controllati solo con agenti orali, i pazienti che seguivano uno schema terapeutico con EXUBERA da solo o in combinazione con agenti orali, avevano mostrato miglioramenti dei valori di HbA1c superiori a quelli riportati nei pazienti trattati solo con agenti orali. Nella maggior parte di questi studi le percentuali di pazienti che avevano raggiunto un valore di HbA1c < 7,0 % erano più alte nei pazienti che seguivano uno schema terapeutico che includeva EXUBERA rispetto ai pazienti trattati solo con agenti orali. Il glucosio plasmatico a digiuno era simile o inferiore nei pazienti che seguivano uno schema terapeutico che includeva EXUBERA rispetto ai pazienti trattati solo con agenti orali. Nei pazienti con diabete di tipo 2 sufficientemente controllati con farmaci orali, il controllo glicemico non è migliorato ulteriormente con il trattamento con insulina per inalazione.

Riduzione del FEV₁

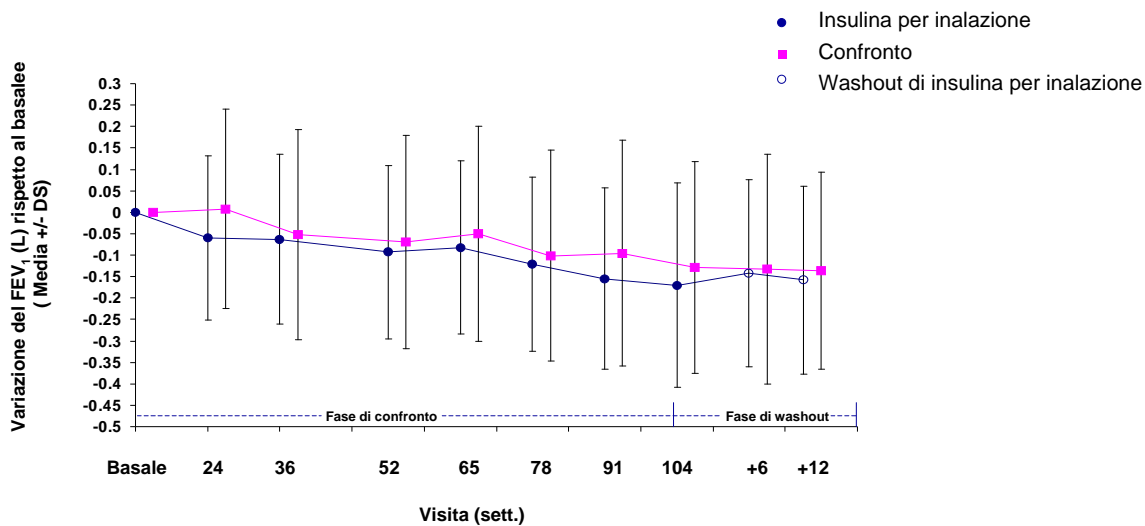
Sono stati condotti studi randomizzati, in aperto a gruppi paralleli per esaminare le variazioni del FEV₁ dopo l'inizio del trattamento con EXUBERA in soggetti con diabete di tipo 1 e 2. Sia i soggetti in trattamento con EXUBERA sia quelli del gruppo di confronto hanno riportato riduzioni della funzionalità polmonare nel corso di questi studi clinici (Figure 2 e 3). Le lievi differenze tra i gruppi di trattamento (a favore del gruppo di confronto) sono state osservate rispetto al basale dopo 2 anni di terapia: 0,034 L nei soggetti con diabete di tipo 1 e 0,039 L in quelli con diabete di tipo 2.

Una riduzione del FEV₁ ≥ 15 % rispetto al basale nei soggetti con diabete di tipo 1 si è verificata nell'1,3 % dei soggetti trattati con EXUBERA e nell'1,0 % dei soggetti nel gruppo di confronto; nei soggetti con diabete di tipo 2 la riduzione si è verificata nel 5,0 % per i soggetti trattati con EXUBERA e nel 3,4 % per il gruppo di confronto.



N=Numero di Soggetti al Basale, sett. 12, sett. 24, sett. 36, sett. 48, sett. 60, sett. 72, sett. 84, sett. 96, LOCF.
 Insulina per inalazione N= 236, 231, 233, 233, 235, 235, 226, 217, 208, 236. Confronto N= 253, 238, 252, 248, 252, 249, 230, 224, 216, 253.

Figura 2. Variazione del FEV₁ (L) osservata rispetto al basale in pazienti con diabete mellito di tipo 1.



N=Numero di Soggetti al Basale, sett. 52, sett. 104, sett. +6, week +12.
 INH e washout INH =158, 155, 143, 139, 123. Confronto N=145, 143, 125, 129, 120.

Figura 3. Variazione del FEV₁ (L) osservata rispetto al basale in pazienti con diabete mellito di tipo 2.

Negli studi di fase 2/3, 9 soggetti su 2498 trattati con EXUBERA hanno interrotto il trattamento a causa di una riduzione della funzionalità polmonare che alla fine dello studio presentava una riduzione del FEV₁ ≥ 15% rispetto al basale. Questi soggetti hanno riportato una riduzione media del FEV₁ del 21% (intervallo 16 %-33 %) rispetto al basale e sono stati trattati con EXUBERA per una media di 23 mesi. Sei di questi soggetti che hanno interrotto il trattamento sono stati sottoposti ad un follow-up con test della funzionalità polmonare. Di questi pazienti, 5 hanno evidenziato un miglioramento significativo del FEV₁ a seguito di interruzione della terapia ed in un soggetto, alla fine del trattamento, non è stata rilevata una ulteriore riduzione di questo valore. Non sono disponibili ulteriori informazioni per i restanti 3 soggetti che hanno interrotto il trattamento.

Reversibilità del FEV₁

Nei soggetti con diabete di tipo 1, la risoluzione di differenze lievi tra i gruppi di trattamento (0,010 L a favore del gruppo di confronto) si è verificata entro 2 settimane dalla fine del trattamento con EXUBERA dopo un trattamento di 12 settimane. Nei soggetti con diabete di tipo 2, la risoluzione di differenze lievi tra i gruppi di trattamento (0,039 L a favore del gruppo di confronto) si è verificata entro 6 settimane dalla fine del trattamento con EXUBERA dopo un trattamento di 2 anni (Figura 3). In un gruppo più piccolo misto (n=36) di soggetti con diabete di tipo 1 e 2 trattati con EXUBERA per un periodo > 36 mesi, la conclusione del trattamento ha portato ad un incremento medio del FEV₁ pari a 0,036 L nei 6 mesi successivi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'insulina umana per inalazione viene rilasciata per via polmonare. Nei soggetti sani e nei soggetti con diabete di tipo 1 e di tipo 2, l'insulina umana per inalazione viene assorbita alla stessa velocità degli analoghi dell'insulina ad azione rapida e più velocemente dell'insulina umana ad azione rapida somministrata per via sottocutanea (vedere Figura 4).

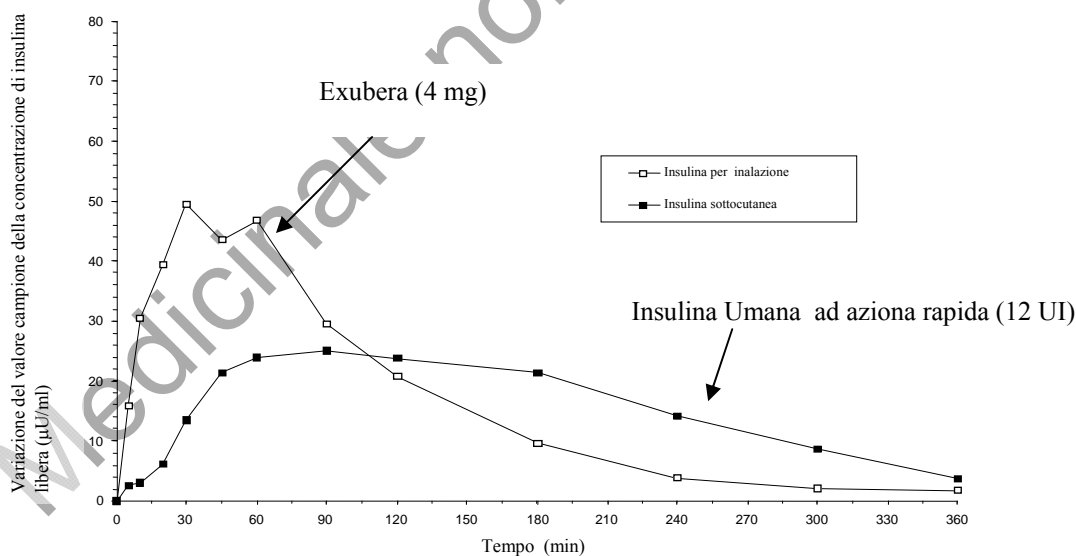


Figura 4: Variazioni medie delle concentrazioni di insulina libera (µU/ml) dopo inalazione di 4 mg di insulina umana oppure dopo iniezione per via sottocutanea di 12 U di insulina umana ad azione rapida in soggetti obesi con diabete di tipo 2.

Il tempo per raggiungere la concentrazione massima di insulina (T_{max}) è generalmente dimezzato rispetto a quello rilevato con l'insulina umana ad azione rapida somministrata per via sottocutanea. Con l'insulina umana per inalazione, la concentrazione massima di insulina viene raggiunta generalmente entro 45 minuti. La variabilità tra soggetti del tempo al picco di concentrazione di insulina era inferiore per l'insulina umana per inalazione rispetto all'insulina umana ad azione rapida somministrata per via sottocutanea nei soggetti con diabete di tipo 1 e di tipo 2.

Nei soggetti con diabete mellito di tipo 1, l'insulina umana per inalazione mostrava una variabilità della AUC tra i soggetti comparabile a quella rilevata con l'insulina umana ad azione rapida per via sottocutanea. Per quanto concerne la C_{max} , la variabilità tra soggetti dell'insulina per inalazione è maggiore di quella dell'insulina umana ad azione rapida somministrata per via sottocutanea. Nei soggetti obesi con diabete di tipo 2, la variabilità di C_{max} e di AUC tra i soggetti era comparabile o inferiore a quella dell'insulina umana ad azione rapida somministrata per via sottocutanea.

La biodisponibilità relativa di EXUBERA è circa il 10 % di quella dell'insulina umana per via sottocutanea ad azione rapida. A differenza dei preparati di insulina per via sottocutanea, la biodisponibilità di EXUBERA non è influenzata dall'Indice di Massa Corporea.

In uno studio su soggetti sani, l'esposizione sistemica (AUC e C_{max}) dell'insulina umana per inalazione era aumentata in maniera quasi proporzionale da 1 mg a 6 mg quando venivano somministrati un massimo di due blister di entrambi i dosaggi oppure la loro combinazione. In uno studio dove il dosaggio di tre blister da 1 mg veniva confrontato al dosaggio di un blister da 3 mg, i livelli di C_{max} e di AUC dopo inalazione dei tre blister da 1 mg erano rispettivamente di circa il 30 % e 40 % maggiori di quelli del blister da 3 mg e ciò indica che tre blister da 1 mg non sono intercambiabili con un blister da 3 mg (vedere paragrafi 2, 4.2 e 4.4).

In soggetti sani è stata osservata una biodisponibilità più elevata di circa il 40 % per tre blister monodose da 1 mg rispetto ad un blister monodose da 3 mg. Una delle spiegazioni di queste differenti biodisponibilità sembra essere il diverso rapporto tra energia e massa per i blister monodose da 1 mg e 3 mg perché a causa della presenza di una minore quantità di polvere, l'inalatore è più efficiente a scomporre o de-agglomerare la polvere e ciò determina la presenza di una maggiore proporzione di particelle aerodinamiche di dimensione inferiore per il blister da 1 mg (vedere paragrafi 2 e 4.4).

Distribuzione

Dopo l'inalazione orale di una dose singola di insulina umana circa il 30 % del contenuto totale del blister resta nel blister o nel dispositivo, il 20 % si deposita nell'orofaringe, il 10 % nelle vie aeree di conduzione ed il 40 % raggiunge i polmoni profondi.

Gli studi sugli animali non hanno evidenziato accumuli di insulina umana per inalazione nei polmoni.

Popolazioni particolari

Fumo

Il fumo aumenta notevolmente la velocità ed il grado di assorbimento dell'insulina umana per inalazione (C_{max} circa 3-5 volte e AUC circa 2-3 volte maggiore) e pertanto potrebbe aumentare il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Quando EXUBERA è stato somministrato a volontari sani dopo un'esposizione di 2 ore al fumo passivo di sigaretta in un contesto sperimentale controllato, l'AUC e la C_{max} dell'insulina si sono ridotte rispettivamente di circa il 17 % e 30 % (vedere paragrafo 4.5).

Malattie respiratorie (malattia polmonare di base)

Nei soggetti non diabetici con asma da lieve a moderata, l'AUC e la C_{max} dell'insulina umana per inalazione in assenza di trattamento con un broncodilatatore sono state leggermente inferiori rispetto a quanto rilevato in soggetti senza asma.

Nei soggetti non diabetici con BPCO, l'assorbimento dell'insulina umana per inalazione è sembrato maggiore rispetto a quanto riscontrato in soggetti senza BPCO (vedere paragrafo 4.4).

Nei soggetti non diabetici, con asma da lieve a moderata, la somministrazione di salbutamolo 30 minuti prima della somministrazione di EXUBERA ha determinato un aumento dell'AUC e della C_{max} di insulina tra il 25 e 51% rispetto a quando EXUBERA è stato somministrato da solo (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

La somministrazione di fluticasone 30 minuti prima dell'impiego di EXUBERA non ha alterato la farmacocinetica di EXUBERA in soggetti non diabetici con asma da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.5).

Insufficienza renale

L'effetto dell'insufficienza renale sull'assorbimento dell'insulina umana per inalazione non è stato studiato (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza epatica

L'effetto dell'insufficienza epatica sull'assorbimento dell'insulina umana per inalazione non è stato studiato (vedere paragrafo 4.2).

Sesso di appartenenza

Nei soggetti affetti da diabete ed in quelli senza diabete, non sono state osservate differenze evidenti tra uomini e donne nell'assorbimento dell'insulina umana per inalazione.

Bambini e adolescenti

Nei bambini (6-11 anni) e negli adolescenti (12-17 anni) affetti da diabete di tipo 1, l'insulina umana per inalazione veniva assorbita più rapidamente rispetto all'insulina umana ad azione rapida. La biodisponibilità dell'insulina umana per inalazione rispetto all'insulina umana ad azione rapida somministrata per via sottocutanea era comparabile a quella riscontrata nei soggetti adulti con diabete di tipo 1 (vedere paragrafo 4.2).

Anziani

Nei soggetti anziani con diabete di tipo 2, l'insulina umana per inalazione era assorbita più rapidamente rispetto all'insulina umana ad azione rapida somministrata per via sottocutanea. La biodisponibilità dell'insulina umana per inalazione rispetto all'insulina umana ad azione rapida somministrata per via sottocutanea era comparabile a quella riscontrata nei soggetti adulti più giovani con diabete di tipo 2.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità per inalazione condotti in ratti e scimmie, con una durata fino a 6 mesi, non hanno evidenziato particolari rischi per le vie respiratorie derivanti dall'inalazione dell'insulina sotto forma di polvere.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Glicina
Sodio citrato (come diidrato)
Sodio idrossido

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Dopo prima apertura della lamina di rivestimento: 3 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

Dopo rimozione della lamina di rivestimento: conservare a temperatura inferiore a 25°. Non refrigerare o congelare il blister.

L'inalatore ed i relativi componenti devono essere conservati ed utilizzati in luogo asciutto.

L'inalatore di insulina non deve essere refrigerato o congelato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Una confezione di blister contiene 6 blister divisibili per dose unitaria (PVC/Alluminio). Cinque confezioni di blister sono contenute in un contenitore termoformato di plastica trasparente (PET) con un essiccante e coperto con un coperchio di plastica trasparente (PET). Il contenitore è sigillato in un sacca laminata con un essiccante.

Confezioni disponibili:

- Confezione contenente 30 x 1 blister PVC/Alluminio divisibili per dose unitaria (1 sacca)
- Confezione contenente 60 x 1 blister PVC/Alluminio divisibili per dose unitaria (2 sacche)
- Confezione contenente 90 x 1 blister PVC/Alluminio divisibili per dose unitaria (3 sacche)
- Confezione contenente 180 x 1 blister PVC/Alluminio divisibili per dose unitaria (6 sacche)
- Confezione contenente 270 x 1 blister PVC/Alluminio divisibili per dose unitaria (9 sacche)
- Confezione contenente 60 x 1 blister PVC/Alluminio divisibili per dose unitaria (2 sacche) e 2 Unità di Rilascio di Insulina (URI) di ricambio
- Confezione contenente 270 x 1 blister PVC/Alluminio divisibili per dose unitaria (9 sacche) e 6 Unità di Rilascio di Insulina (URI) di ricambio

- Confezione contenente 90 x 1 blister PVC/Alluminio divisibili per dose unitaria (3 sacche), 1 inalatore di insulina, 1 camera di ricambio e 6 Unità di Rilascio di Insulina (URI) di ricambio

Sono disponibili ulteriori confezioni contenenti l'inalatore di insulina, unità di rilascio di insulina e la camera.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

I blister per dose unitaria di EXUBERA devono essere utilizzati solo con l'inalatore di insulina.

L'inalatore di insulina deve essere sostituito una volta l'anno.

L'Unità di Rilascio di Insulina (URI) deve essere sostituita una volta ogni 2 settimane.

Se durante l'uso l'inalatore di insulina viene inavvertitamente esposto a condizioni di estrema umidità la dose di insulina erogata dall'inalatore può essere ridotta. In questo caso, l'Unità di Rilascio di Insulina (URI) deve essere sostituita prima della successiva inalazione (vedere paragrafo 4.4.).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Limited
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13, 9NJ
Regno Unito

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

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

24/01/2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EXUBERA 3 mg polvere per inalazione in contenitore monodose

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni blister divisibile per dose unitaria contiene 3 mg di insulina umana.

L'esposizione all'insulina umana dopo somministrazione di tre blister da 1 mg è significativamente maggiore di quella ottenuta con un blister divisibile per dose unitaria da 3 mg. Pertanto, il blister da 3 mg non è intercambiabile con tre blister da 1 mg (vedere paragrafi 4.2, 4.4. e 5.2).

Prodotta con la tecnica del DNA ricombinante usando *Escherichia coli*.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per inalazione in contenitore monodose.

Polvere bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

EXUBERA è indicato nel trattamento di pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2, non adeguatamente controllati con agenti antidiabetici orali e che necessitano di una terapia insulinica.

EXUBERA è anche indicato nel trattamento di pazienti adulti con diabete mellito di tipo 1, già in trattamento con insulina sottocutanea ad azione prolungata o intermedia, per i quali i potenziali benefici derivanti dall'aggiunta del trattamento con l'insulina per inalazione superano eventuali considerazioni di sicurezza (vedere paragrafo 4.4.).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

EXUBERA (insulina umana per inalazione) è un'insulina umana ad azione rapida utilizzata nel trattamento del diabete di tipo 1 o di tipo 2. L'insulina umana per inalazione può essere utilizzata da sola o in associazione a farmaci antidiabetici orali e/o ad insuline sottocutanee ad azione prolungata o intermedia per ottimizzare il controllo glicemico.

EXUBERA è disponibile in blister divisibili per dose unitaria da 1 mg e 3 mg e viene somministrato attraverso i polmoni esclusivamente per inalazione mediante l'inalatore di insulina.

L'inalazione consecutiva di tre blister divisibili per dose unitaria da 1 mg causa un'esposizione all'insulina significativamente maggiore di quella ottenuta con un blister divisibile per dose unitaria da 3 mg. Pertanto, 3 blister divisibili per dose unitaria da 1 mg non devono essere utilizzati in sostituzione di 1 blister divisibile per dose unitaria da 3 mg (vedere paragrafi 2, 4.4. e 5.2).

L'insulina umana per inalazione ha insorgenza d'azione più rapida rispetto all'insulina umana sottocutanea ad azione rapida. Data la rapida insorgenza d'azione, l'insulina umana per inalazione deve essere somministrata entro 10 minuti prima dell'inizio del pasto.

Il dosaggio iniziale e le dosi successive (dose e tempi) devono essere stabiliti su base individuale dal medico ed adattate in base alla risposta ed alle necessità del singolo paziente (p. es. dieta, attività fisica e stile di vita).

Dose giornaliera e tempo di somministrazione

Non esistono regole fisse per il dosaggio dell'insulina. Tuttavia, la dose giornaliera iniziale raccomandata si basa sulla seguente formula:

Peso corporeo (kg) X 0,15 mg/kg = Dose giornaliera totale (mg). La dose giornaliera totale deve essere suddivisa in tre dosi pre-pasto.

Nella Tabella 1 sono indicate alcune linee guida orientative per l'impiego delle dosi iniziali pre-pasto di EXUBERA, calcolate sulla base del peso corporeo del paziente:

Peso del paziente	Dose iniziale per pasto	Dose approssimativa UI	Numero dosi da 1 mg	Numero di dosi da 3 mg
30 – 39,9 kg	1 mg per pasto	3 UI	1	-
40 – 59,9 kg	2 mg per pasto	6 UI	2	-
60 – 79,9 kg	3 mg per pasto	8 UI	-	1
80 – 99,9 kg	4 mg per pasto	11 UI	1	1
100 – 119,9 kg	5 mg per pasto	14 UI	2	1
120 – 139,9 kg	6 mg per pasto	16 UI	-	2

Tabella 1: Linee guida orientative per la dose iniziale pre-pasto di EXUBERA (calcolata sulla base del peso corporeo del paziente).

Un blister da 1 mg di insulina per inalazione corrisponde a circa 3 UI di insulina umana ad azione rapida per via sottocutanea. Un blister da 3 mg di insulina per inalazione corrisponde a circa 8 UI di insulina umana ad azione rapida per via sottocutanea. Nella tabella 1 sono riportate le dosi orientative per l'insulina umana ad azione rapida in UI e le relative dosi iniziali pre-pasto di EXUBERA in mg.

Pertanto, EXUBERA deve essere utilizzato con cautela in pazienti con basso peso corporeo. Non è raccomandato l'uso di EXUBERA in pazienti che richiedono titolazioni di dosaggio inferiori ad 1 mg (vedere paragrafo 4.4).

L'aggiustamento della dose può essere necessario in base al tipo di pasto ed alla composizione in nutrienti, al momento della giornata (maggior fabbisogno di insulina al mattino), alla concentrazione di glucosio ematico prima del pasto, ad un esercizio fisico recente o previsto.

In presenza di malattia respiratoria intercorrente (p.es. bronchite, infezioni delle alte vie respiratorie) può essere necessario un attento monitoraggio delle concentrazioni di glucosio ematico ed un aggiustamento della dose su base individuale (vedere paragrafo 4.4).

Per ulteriori dettagli sulle modalità d'impiego dell'inalatore di insulina vedere le "Istruzioni per l'Uso".

Insufficienza epatica e renale

Nei pazienti con insufficienza epatica o renale il fabbisogno di insulina può essere diminuito.

Bambini ed adolescenti

La sicurezza a lungo termine dell'insulina umana per inalazione non è stata stabilita nei pazienti diabetici in età pediatrica e pertanto il suo utilizzo non è raccomandato nei pazienti di età inferiore ai 18 anni (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

L'esperienza con l'insulina per inalazione in pazienti di età ≥ 75 anni è limitata.

Insufficienza cardiaca congestizia

L'esperienza con l'insulina per inalazione in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia è molto limitata e pertanto il suo impiego non è raccomandato in questi pazienti quando la funzionalità polmonare è significativamente compromessa.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).

Ipoglicemia.

I pazienti non devono fumare durante la terapia con EXUBERA e devono avere smesso di fumare almeno 6 mesi prima di iniziare il trattamento con EXUBERA. Se un paziente inizia a fumare o riprende a fumare, l'impiego di EXUBERA deve essere interrotto immediatamente a causa del maggior rischio di ipoglicemia e dovrà essere utilizzato un trattamento alternativo (vedere paragrafo 5.2).

Asma scarsamente controllata, instabile o grave.

Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) grave (stadio III o IV Gold).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I pazienti che iniziano il trattamento con EXUBERA devono ricevere istruzioni esaustive sull'uso dell'inalatore (vedere le "Istruzioni per l'Uso"). I pazienti devono inalare la polvere di insulina dal boccaglio mediante un'inalazione lenta e costante. I pazienti devono quindi trattenere il respiro per 5 secondi ed espirare normalmente. Deve essere utilizzata una tecnica di inalazione uniforme e standard per garantire un rilascio del farmaco ottimale e costante.

I pazienti devono evitare di esporre il prodotto a condizioni di elevata o relativa umidità (p.es. una stanza da bagno con molto vapore) quando assumono il farmaco.

Se durante l'uso l'inalatore di insulina viene inavvertitamente esposto a condizioni di estrema umidità, questo di solito determina una conseguente riduzione della dose di insulina rilasciata dall'inalatore. In questo caso, l'Unità di Rilascio d'Insulina (URI) deve essere sostituita prima della successiva inalazione (vedere paragrafo 6.6).

Dosaggio

Il trasferimento di un paziente ad un altro tipo di insulina o ad un altro nome commerciale deve essere effettuato sotto stretto controllo medico poiché può richiedere una modifica del dosaggio.

L'inalazione consecutiva di tre blister divisibili per dose unitaria da 1 mg causa una maggior esposizione all'insulina rispetto all'inalazione di un blister divisibile per dose unitaria da 3 mg. Pertanto, tre blister divisibili per dose unitaria da 1 mg non devono essere utilizzati per sostituire un blister divisibile per dose unitaria da 3 mg (vedere paragrafi 2, 4.4 e 5.2).

Se il blister da 3 mg non è temporaneamente disponibile, si devono utilizzare due blister da 1 mg ed il livello di glucosio deve essere attentamente monitorato.

Un blister da 1 mg di insulina per inalazione corrisponde a circa 3 UI di insulina umana ad azione rapida per via sottocutanea. Pertanto, EXUBERA deve essere utilizzato con cautela in pazienti con basso peso corporeo. Non è raccomandato l'uso di EXUBERA in pazienti che richiedono titolazioni di dosaggio inferiori ad 1 mg (vedere paragrafo 4.2).

Ipoglicemia

L'ipoglicemia, l'effetto indesiderato generalmente più frequente durante la terapia con insulina, inclusa la terapia con EXUBERA e con molti farmaci antidiabetici orali, può verificarsi se il dosaggio di insulina è troppo alto in relazione al fabbisogno di insulina. Attacchi ipoglicemici gravi, soprattutto se ricorrenti, possono causare danni neurologici. Episodi ipoglicemici prolungati o gravi possono costituire un pericolo di vita.

I sintomi dell'ipoglicemia di solito si verificano all'improvviso. Possono includere sudore freddo, cute fredda e pallida, affaticamento, nervosismo o tremore, ansia, stanchezza o debolezza insolita, confusione, difficoltà di concentrazione, sonnolenza, fame eccessiva, alterazioni della vista, cefalea, nausea e palpitazioni. Gravi episodi di ipoglicemia possono causare perdita di coscienza e/o convulsioni e possono determinare una compromissione temporanea o permanente della funzionalità cerebrale o persino il decesso.

L'ipoglicemia può essere generalmente corretta con un'assunzione immediata di carboidrati. Per poter essere in grado di agire immediatamente, i pazienti devono sempre portare con loro del glucosio.

L'omissione di un pasto o un'attività fisica non pianificata ed intensa può causare ipoglicemia. Nei pazienti con un controllo della glicemia notevolmente migliorato, ad esempio con una terapia insulinica intensiva, può verificarsi un cambiamento dei sintomi premonitori comuni dell'ipoglicemia ed i pazienti dovranno quindi essere informati.

I sintomi premonitori comuni dell'ipoglicemia possono scomparire in pazienti con diabete di lunga durata.

Alcuni pazienti che hanno avuto reazioni ipoglicemiche dopo essere passati dall'insulina di origine animale all'insulina umana hanno segnalato che i primi sintomi premonitori dell'ipoglicemia erano meno pronunciati o differivano da quelli riportati con la precedente insulina.

Prima di viaggiare verso aree geografiche con diverso fuso orario, si dovrà consigliare al paziente di contattare il medico, perché questo può significare che il paziente deve assumere l'insulina ed i pasti ad orari diversi.

L'assunzione di una dose inadeguata o l'interruzione del trattamento, soprattutto in pazienti insulino-dipendenti, può causare iperglicemia e chetoacidosi diabetica, condizioni che possono essere fatali.

Se utilizzata con altri farmaci antidiabetici, la dose di ogni farmaco deve essere accuratamente aggiustata per determinare la dose ottimale necessaria per raggiungere l'effetto farmacologico desiderato.

Il fabbisogno di insulina può essere alterato in presenza di condizioni intercorrenti quali malattie, disturbi emotivi o stress.

Sicurezza polmonare

Malattie respiratorie di base

EXUBERA non deve essere utilizzato in pazienti con malattie polmonari come asma e BPCO perché i dati a supporto di un impiego sicuro in questi pazienti non sono sufficienti.

L'impiego concomitante di broncodilatatori come salbutamolo, quanto impiegati per alleviare i sintomi respiratori acuti (vedere paragrafo 4.5), può aumentare l'assorbimento di EXUBERA e quindi anche il rischio di ipoglicemia.

Apparato respiratorio

Raramente può verificarsi broncospasmo. Qualsiasi paziente che riporti questa reazione deve interrompere il trattamento con EXUBERA e consultare immediatamente il medico. La ripresa del trattamento con EXUBERA richiede un'attenta valutazione dei rischi e può essere effettuata solo con un attento monitoraggio medico in strutture clinicamente adeguate.

Riduzione della funzionalità polmonare

Negli studi clinici sono state osservate differenze lievi ma costanti tra i gruppi di trattamento nella riduzione della funzionalità polmonare (in particolare del Volume Espiratorio Forzato in un secondo (FEV₁)) a favore del gruppo di confronto. Negli studi clinici della durata fino a due anni, non è stata osservata una riduzione rapida oltre 3-6 mesi. Queste lievi differenze tra i gruppi di trattamento si sono risolte entro 6 settimane dall'interruzione del trattamento che durava da 2 anni (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

In tutti i pazienti che iniziano il trattamento con EXUBERA deve essere effettuato un esame della funzionalità polmonare al basale (p.es. spirometria per misurare il FEV₁). L'efficacia e la sicurezza dell'insulina umana per inalazione in pazienti con previsto FEV₁ < 70% al basale non sono state stabilite e l'uso dell'insulina umana per inalazione in questa popolazione di pazienti non è raccomandato. Si raccomanda una misurazione di follow-up della funzionalità polmonare dopo i primi 6 mesi di terapia. Se a distanza di 6 mesi si osserva una riduzione del FEV₁ < 15%, la spirometria deve essere ripetuta dopo un anno di trattamento e poi a scadenza annuale. Se a distanza di 6 mesi si osserva una riduzione della funzionalità polmonare del 15 %-20 % o > 500 ml rispetto al basale, la spirometria deve essere ripetuta dopo 3 mesi.

Nei pazienti con riduzione confermata del FEV₁ > 20 % rispetto al basale (almeno due test consecutivi eseguiti a distanza di 3-4 settimane) la terapia con EXUBERA deve essere interrotta ed il paziente deve essere monitorato come clinicamente indicato. La ripresa della terapia con EXUBERA non è stata sperimentata in pazienti in cui la funzionalità polmonare è migliorata.

I pazienti che presentano dispnea in corso di trattamento con EXUBERA devono essere esaminati per identificare le cause di origine polmonare o cardiaca. In presenza di edema polmonare o di una riduzione della funzionalità polmonare clinicamente rilevante, il trattamento con EXUBERA deve essere interrotto e sostituito da un trattamento con insulina iniettabile.

Malattia respiratoria intercorrente

Durante gli studi clinici, EXUBERA è stato somministrato a pazienti con malattia respiratoria intercorrente (p. es. bronchite, infezioni delle alte vie respiratorie). Non è stato osservato un aumento del rischio di ipoglicemia o uno scarso controllo glicemico in questi studi. In caso di malattia respiratoria intercorrente (vedere paragrafo 4.2) possono essere necessari un attento monitoraggio delle concentrazioni di glucosio ematico ed un aggiustamento del dosaggio da effettuare su base individuale.

Non vi sono esperienze sull'uso di EXUBERA in pazienti con polmonite.

Ex-fumatori

Nel corso degli studi clinici condotti con Exubera, sono stati segnalati 6 casi di nuova diagnosi di tumori polmonari primari nei pazienti in trattamento con Exubera ed 1 caso di nuova diagnosi tra i pazienti del gruppo di confronto. Inoltre, nella fase post-marketing è stato segnalato 1 caso di tumore polmonare primario in un paziente in trattamento con Exubera. Negli studi clinici controllati condotti con Exubera, l'incidenza di casi di tumore polmonare primario di nuova diagnosi su 100 pazienti-anno esposti al farmaco in studio è stata dello 0,130 (5 casi su 3800 pazienti-anno) per i pazienti in trattamento con Exubera e dello 0,025 (1 caso su 3900 pazienti-anno) per i pazienti del gruppo di confronto. Il numero di casi era troppo esiguo per determinare se l'insorgenza di questi eventi sia correlata ad Exubera. Tutti i pazienti ai quali è stato diagnosticato un tumore polmonare avevano una precedente storia di tabagismo.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Alcune sostanze influenzano il metabolismo del glucosio e possono richiedere un aggiustamento del dosaggio di insulina.

Le sostanze che possono aumentare l'effetto ipoglicemizzante e la suscettibilità all'ipoglicemia includono: farmaci antidiabetici orali, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), inibitori delle monoaminossidasi (MAO), beta-bloccanti non selettivi, salicilati e antibiotici sulfamidici.

La somministrazione di salbutamolo prima dell'impiego di EXUBERA può determinare un maggiore assorbimento di insulina (vedere paragrafo 5.2).

La somministrazione di fluticasone prima dell'impiego di EXUBERA non sembra alterare l'assorbimento di insulina (vedere paragrafo 5.2).

Il fumo aumenta notevolmente la velocità ed il grado di assorbimento di EXUBERA, mentre in soggetti non fumatori l'esposizione al fumo passivo riduce la velocità ed il grado di assorbimento di EXUBERA (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Sostanze che possono ridurre l'effetto ipoglicemizzante includono: corticosteroidi, danazolo, contraccettivi orali, ormoni tiroidei, ormone della crescita, agenti simpaticomimetici e tiazidici. Ocreotide/lanreotide possono entrambi ridurre o aumentare il fabbisogno di insulina.

I beta-bloccanti possono mascherare i sintomi dell'ipoglicemia. L'alcool può intensificare e prolungare l'effetto ipoglicemizzante dell'insulina.

La somministrazione di EXUBERA 10 minuti prima della somministrazione di salbutamolo non ha alterato la risposta broncodilatatoria al salbutamolo in soggetti non diabetici con asma da lieve a moderata.

Non sono stati studiati i farmaci che possono alterare l'assorbimento polmonare o la permeabilità polmonare. Si raccomanda, laddove applicabile, un attento monitoraggio delle concentrazioni di glucosio ematico e della titolazione del dosaggio quando l'insulina umana per inalazione viene utilizzata in questi pazienti. Si consiglia cautela nell'impiego di EXUBERA in concomitanza con questi farmaci.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non esistono dati clinici relativi all'utilizzo di EXUBERA in gravidanza. L'insulina per inalazione induce frequentemente la formazione di anticorpi anti-insulina, con un rischio sconosciuto per il feto. Pertanto, EXUBERA non deve essere utilizzato durante la gravidanza. Quando una paziente in trattamento con EXUBERA rimane incinta, l'insulina per inalazione deve essere sostituita da un'adeguata terapia insulinica.

Nelle donne che allattano può essere necessario un aggiustamento del dosaggio insulinico e della dieta.

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

Come per le altre insuline, la capacità del paziente di concentrarsi e reagire può risultare compromessa dall'ipoglicemia. Questo può costituire un rischio quando queste capacità sono di particolare importanza (per es. guida di veicoli o uso di macchinari).

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza di EXUBERA somministrato da solo o in associazione all'insulina per via sottocutanea o in associazione ad agenti orali è stata valutata in studi clinici condotti su oltre 2700 pazienti adulti con diabete di tipo 1 o 2, di cui oltre 1975 erano stati trattati per più di 6 mesi e oltre 745 per più di 2 anni.

Nella tabella sottostante sono elencate le reazioni segnalate negli studi clinici controllati condotti su oltre 1970 pazienti trattati con EXUBERA.

Sistema d'organo	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)
Infezioni e infestazioni			
Alterazioni del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia		
Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino	Tosse	Dispnea Tosse Produttiva, Irritazione alla Gola, Secchezza della Gola	Epistassi Broncospasmo Sibilo respiratorio Disfonia Dolore Faringolaringeo Disturbi delle Tonsille
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale		Secchezza delle fauci	
Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione		Dolore al torace	

Nota: Nel programma clinico globale, inclusi gli studi non controllati di estensione, sono stati segnalati due casi di versamento pleurico per i quali non si può escludere una correlazione al trattamento.

Ipoglicemia

Come con altre insuline, l'effetto indesiderato più frequentemente osservato in pazienti in trattamento con EXUBERA è stato l'ipoglicemia.

Tosse

La tosse si è verificata generalmente nel giro di alcuni secondi o minuti dopo l'inalazione di insulina ed è stata principalmente di intensità da moderata a grave. La tosse è diminuita con il passare del tempo. L'1 % dei pazienti ha interrotto il trattamento con EXUBERA a causa della tosse.

Dispnea

La maggior parte dei casi di dispnea (> 95%) è stata di grado da lieve a moderato. Nei soggetti trattati con EXUBERA lo 0,4% ha interrotto il trattamento a causa della dispnea.

Dolore al torace

Una varietà di sintomi diversi localizzati al torace sono stati segnalati quali eventi correlati al trattamento e sono stati classificati come dolore al torace aspecifico. La maggior parte di questi eventi (> 95 %) è stata di intensità da lieve a moderata. Un soggetto nel gruppo trattato con EXUBERA ed uno nel gruppo di confronto hanno interrotto il trattamento a causa del dolore al torace. E' importante segnalare che l'incidenza delle reazioni avverse dovute a tutte le cause e correlate a coronaropatia, come angina pectoris o infarto del miocardio, non è aumentata con l'uso di EXUBERA.

Altre reazioni

Riduzione del FEV₁

Sono state osservate differenze lievi nella riduzione del FEV₁ nel gruppo in trattamento con EXUBERA a favore del gruppo di confronto. Negli studi clinici della durata fino a due anni, non è stata osservata una riduzione rapida oltre 3-6 mesi. L'interruzione della terapia con EXUBERA dopo 2 anni ha portato alla risoluzione delle differenze tra i gruppi di trattamento nel giro di 6 settimane (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Una riduzione del FEV₁ ≥ 15 % rispetto al basale si è verificata nell'1,3 % dei soggetti con diabete di tipo 1 trattati con EXUBERA e nel 5 % dei soggetti con diabete di tipo 2 trattati con EXUBERA.

Anticorpi anti-insulina

Gli anticorpi anti-insulina possono svilupparsi con tutti i trattamenti a base di insulina, incluso EXUBERA. Negli studi clinici, la formazione di anticorpi anti-insulina è stata indotta più frequentemente e i livelli medi degli anticorpi anti-insulina erano più elevati nei pazienti passati dal trattamento con insulina umana sottocutanea ad EXUBERA rispetto ai soggetti rimasti in trattamento con insulina umana sottocutanea. I livelli degli anticorpi anti-insulina erano maggiori nei pazienti con diabete di tipo 1 rispetto a quelli con diabete di tipo 2 ed hanno raggiunto il plateau dopo 6-12 mesi di esposizione in entrambi i gruppi. Non è stata identificata alcuna significatività clinica per questi anticorpi.

Reazioni di ipersensibilità

Come per le altre insuline, si possono verificare molto raramente delle reazioni allergiche generalizzate. Tali reazioni all'insulina o agli eccipienti possono, per esempio, essere associate a reazioni cutanee generalizzate, angioedema, broncospasmo, ipotensione e shock e possono costituire un pericolo di vita (vedere paragrafo 4.4. Apparato Respiratorio).

Edema e alterazioni della rifrazione dell'occhio

La terapia a base di insulina può causare ritenzione di sodio ed edema. Alterazioni della rifrazione dell'occhio possono verificarsi all'inizio della terapia con insulina. Questi effetti sono generalmente transitori.

4.9 Sovradosaggio

L'ipoglicemia può manifestarsi per un eccesso di insulina dovuto all'assunzione di cibo, al dispendio di energia o ad entrambi.

Generalmente gli episodi di ipoglicemia di grado lieve possono essere trattati con l'assunzione orale di carboidrati. Un aggiustamento del dosaggio del farmaco, degli schemi alimentari o dell'esercizio fisico possono rendersi necessari.

Gli episodi più gravi quali coma, convulsioni o alterazione neurologica possono essere trattati con glucagone (0,5-1 mg) somministrato per via intramuscolare/sottocutanea o con glucosio concentrato per via endovenosa. Se il paziente non risponde al glucagone entro 10-15 minuti bisogna somministrare il glucosio per via endovenosa.

Quando il paziente ha ripreso coscienza si raccomanda l'assunzione orale di carboidrati al fine di evitare una ricaduta.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per il diabete, Codice ATC: A10AF01

Meccanismo d'azione

L'insulina umana riduce il glucosio ematico e promuove gli effetti anabolici diminuendo gli effetti catabolici, aumenta il trasporto di glucosio alle cellule nonché la formazione di glicogeno nei muscoli e nel fegato e migliora l'utilizzo del piruvato. Inibisce la glicogenolisi e la gluconeogenesi, aumenta la lipogenesi nel fegato e nei tessuti adiposi ed inibisce la lipolisi. Inoltre, essa promuove la captazione di aminoacidi all'interno delle cellule e la sintesi proteica ed intensifica la captazione di potassio all'interno delle cellule.

L'insulina umana per inalazione, come gli analoghi dell'insulina ad azione rapida, possiede una più rapida insorgenza dell'attività ipoglicemizzante rispetto all'insulina umana solubile somministrata per via sottocutanea. L'insulina umana per inalazione possiede una durata dell'attività ipoglicemizzante comparabile a quella dell'insulina umana ad azione rapida somministrata per via sottocutanea e maggiore di quella degli analoghi dell'insulina ad azione rapida (vedere Figura 1).

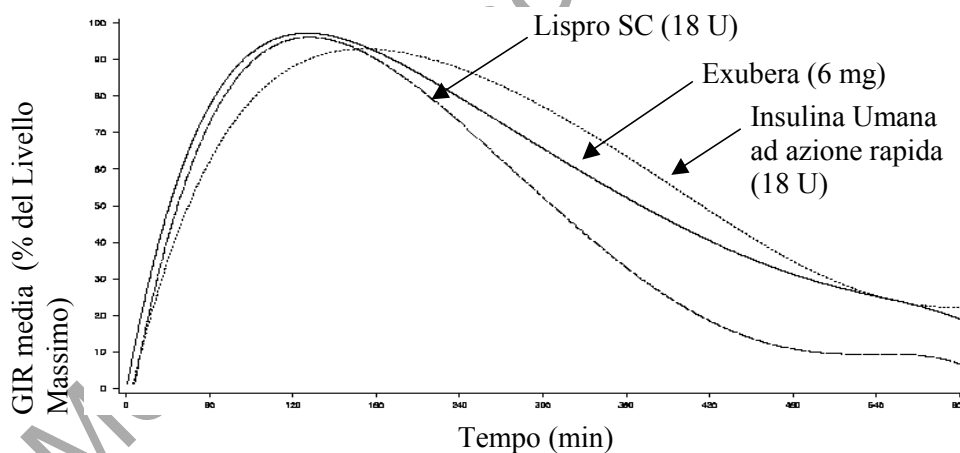


Figura 1. Media del tasso di infusione di glucosio (GIR) normalizzata a GIRmax per ogni soggetto in trattamento rispetto al tempo rilevato nei volontari sani.

Quando l'insulina umana viene inalata, l'attività ipoglicemizzante compare entro 10-20 minuti e l'effetto massimo è esercitato approssimativamente 2 ore dopo l'inalazione. La durata dell'azione è approssimativamente di 6 ore.

Nei soggetti con diabete di tipo 1 o di tipo 2, l'insulina umana per inalazione possiede un effetto ipoglicemizzante più rapido nelle prime ore dopo la somministrazione se confrontato a quello dell'insulina umana ad azione rapida somministrata per via sottocutanea.

La variabilità tra soggetti dell'attività ipoglicemizzante dell'insulina umana per inalazione è stata generalmente comparabile a quella dell'insulina umana ad azione rapida somministrata per via sottocutanea nei soggetti con diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2.

L'uso di insulina umana per inalazione è associato ad un aumento della frequenza e dei livelli degli anticorpi anti-insulina. Nel corso di uno studio prospettico esplorativo della durata di 6 mesi condotto su pazienti affetti da diabete di tipo 1 non sono state osservate alterazioni della farmacodinamica del glucosio con insulina umana per inalazione.

Informazioni sugli Studi Clinici

Gli studi clinici controllati sul diabete di tipo 1 e di tipo 2 hanno dimostrato che EXUBERA raggiunge e mantiene un controllo glicemico efficace comparabile a quello dell'insulina umana ad azione rapida.

Diabete di tipo 1

Negli studi clinici sul diabete di tipo 1, i pazienti che seguivano uno schema terapeutico con EXUBERA in combinazione ad insulina a lunga durata o a durata intermedia, avevano mostrato diminuzioni simili di HbA1c rispetto ai pazienti che assumevano solo insulina per via sottocutanea. La percentuale di pazienti che avevano raggiunto l'obiettivo di HbA1c < 7,0 % era comparabile tra i gruppi in trattamento.

I livelli di glucosio plasmatico a digiuno erano significativamente inferiori nei pazienti trattati con schemi terapeutici che includevano EXUBERA rispetto ai pazienti trattati solo con schemi terapeutici a base di insulina ad azione rapida per via sottocutanea.

Diabete di tipo 2

In uno studio clinico sul diabete di tipo 2, i pazienti che seguivano uno schema terapeutico con EXUBERA in combinazione con insulina a lunga durata o a durata intermedia, avevano mostrato cambiamenti simili di HbA1c rispetto ai pazienti trattati solo con insulina per via sottocutanea.

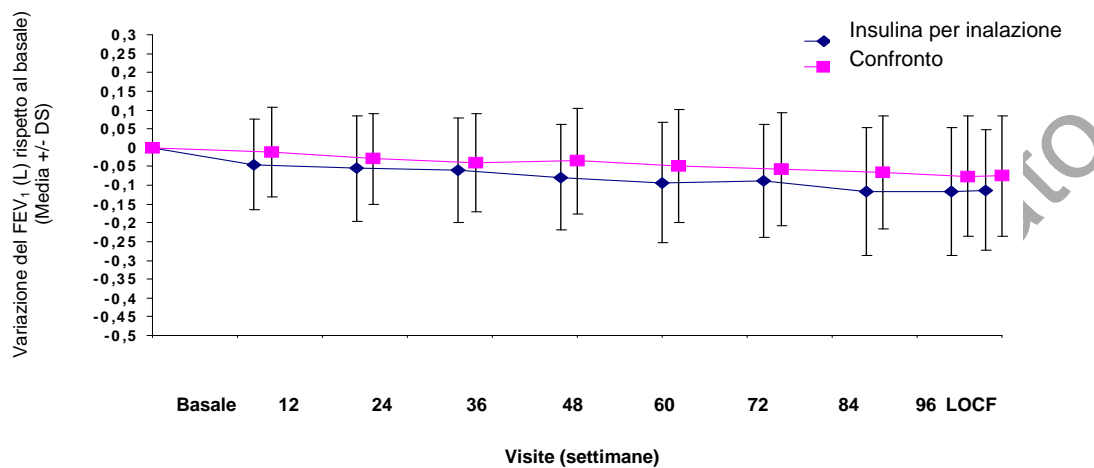
I livelli di glucosio plasmatico a digiuno erano significativamente inferiori nei pazienti trattati con schemi terapeutici che includevano EXUBERA rispetto ai pazienti trattati con insulina per via sottocutanea.

Negli studi clinici condotti su pazienti con diabete di tipo 2 non sufficientemente controllati solo con agenti orali, i pazienti che seguivano uno schema terapeutico con EXUBERA da solo o in combinazione con agenti orali, avevano mostrato miglioramenti dei valori di HbA1c superiori a quelli riportati nei pazienti trattati solo con agenti orali. Nella maggior parte di questi studi le percentuali di pazienti che avevano raggiunto un valore di HbA1c < 7,0 % erano più alte nei pazienti che seguivano uno schema terapeutico che includeva EXUBERA rispetto ai pazienti trattati solo con agenti orali. Il glucosio plasmatico a digiuno era simile o inferiore nei pazienti che seguivano uno schema terapeutico che includeva EXUBERA rispetto ai pazienti trattati solo con agenti orali. Nei pazienti con diabete di tipo 2 sufficientemente controllati con farmaci orali, il controllo glicemico non è migliorato ulteriormente con il trattamento con insulina per inalazione.

Riduzione del FEV₁

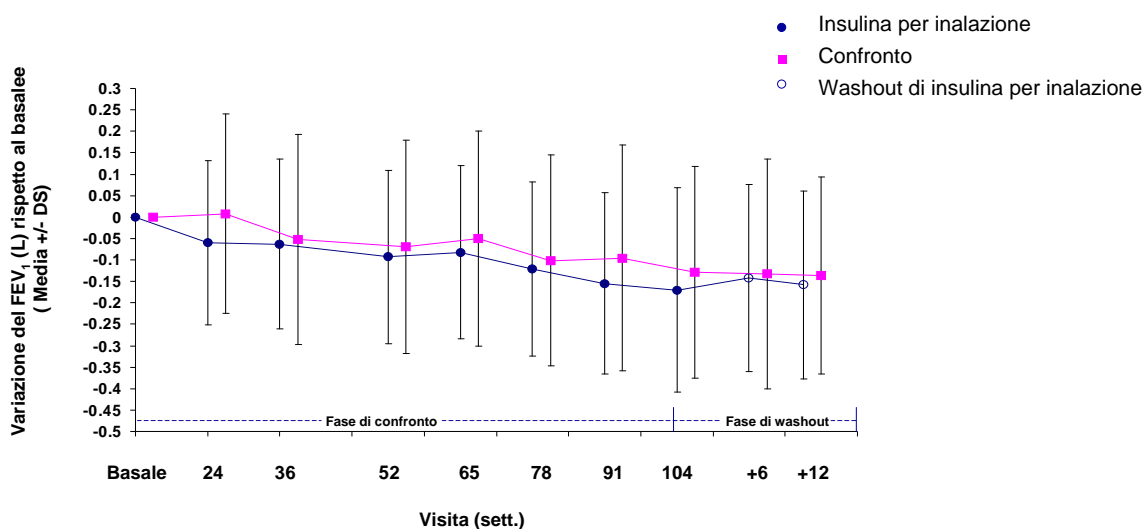
Sono stati condotti studi randomizzati, in aperto a gruppi paralleli per esaminare le variazioni del FEV₁ dopo l'inizio del trattamento con EXUBERA in soggetti con diabete di tipo 1 e 2. Sia i soggetti in trattamento con EXUBERA sia quelli del gruppo di confronto hanno riportato riduzioni della funzionalità polmonare nel corso di questi studi clinici (Figure 2 e 3). Le lievi differenze tra i gruppi di trattamento (a favore del gruppo di confronto) sono state osservate rispetto al basale dopo 2 anni di terapia: 0,034 L nei soggetti con diabete di tipo 1 e 0,039 L in quelli con diabete di tipo 2.

Una riduzione del FEV₁ ≥ 15 % rispetto al basale nei soggetti con diabete di tipo 1 si è verificata nell'1,3 % dei soggetti trattati con EXUBERA e nell'1,0 % dei soggetti nel gruppo di confronto; nei soggetti con diabete di tipo 2 la riduzione si è verificata nel 5,0 % per i soggetti trattati con EXUBERA e nel 3,4 % per il gruppo di confronto.



N=Numero di Soggetti al Basale, sett. 12, sett. 24, sett. 36, sett. 48, sett. 60, sett. 72, sett. 84, sett. 96, LOCF.
 Insulina per inalazione N= 236, 231, 233, 233, 235, 235, 226, 217, 208, 236. Confronto N= 253, 238, 252, 248, 252, 249, 230, 224, 216, 253.

Figura 2. Variazione del FEV₁ (L) osservata rispetto al basale in pazienti con diabete mellito di tipo 1.



N=Numero di Soggetti al Basale, sett. 52, sett. 104, sett. +6, week +12.
 INH e washout INH =158, 155, 143, 139, 123. Confronto N=145, 143, 125, 129, 120.

Figura 3. Variazione del FEV₁ (L) osservata rispetto al basale in pazienti con diabete mellito di tipo 2.

Negli studi di fase 2/3, 9 soggetti su 2498 trattati con EXUBERA hanno interrotto il trattamento a causa di una riduzione della funzionalità polmonare che alla fine dello studio presentava una riduzione del FEV₁ ≥ 15 % rispetto al basale. Questi soggetti hanno riportato una riduzione media del FEV₁ del 21 % (intervallo 16 %-33 %) rispetto al basale e sono stati trattati con EXUBERA per una media di 23 mesi. Sei di questi soggetti che hanno interrotto il trattamento sono stati sottoposti ad un follow-up con test della funzionalità polmonare. Di questi pazienti, 5 hanno evidenziato un miglioramento significativo del FEV₁ a seguito di interruzione della terapia ed in un soggetto, alla fine del trattamento, non è stata rilevata una ulteriore riduzione di questo valore. Non sono disponibili ulteriori informazioni per i restanti 3 soggetti che hanno interrotto il trattamento.

Reversibilità del FEV₁

Nei soggetti con diabete di tipo 1, la risoluzione di differenze lievi tra i gruppi di trattamento (0,010 L a favore del gruppo di confronto) si è verificata entro 2 settimane dalla fine del trattamento con EXUBERA dopo un trattamento di 12 settimane. Nei soggetti con diabete di tipo 2, la risoluzione di differenze lievi tra i gruppi di trattamento (0,039 L a favore del gruppo di confronto) si è verificata entro 6 settimane dalla fine del trattamento con EXUBERA dopo un trattamento di 2 anni (Figura 3). In un gruppo più piccolo misto (n=36) di soggetti con diabete di tipo 1 e 2 trattati con EXUBERA per un periodo > 36 mesi, la conclusione del trattamento ha portato ad un incremento medio del FEV₁ pari a 0,036 L nei 6 mesi successivi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'insulina umana per inalazione viene rilasciata per via polmonare. Nei soggetti sani e nei soggetti con diabete di tipo 1 e di tipo 2, l'insulina umana per inalazione viene assorbita alla stessa velocità degli analoghi dell'insulina ad azione rapida e più velocemente dell'insulina umana ad azione rapida somministrata per via sottocutanea (vedere Figura 4).

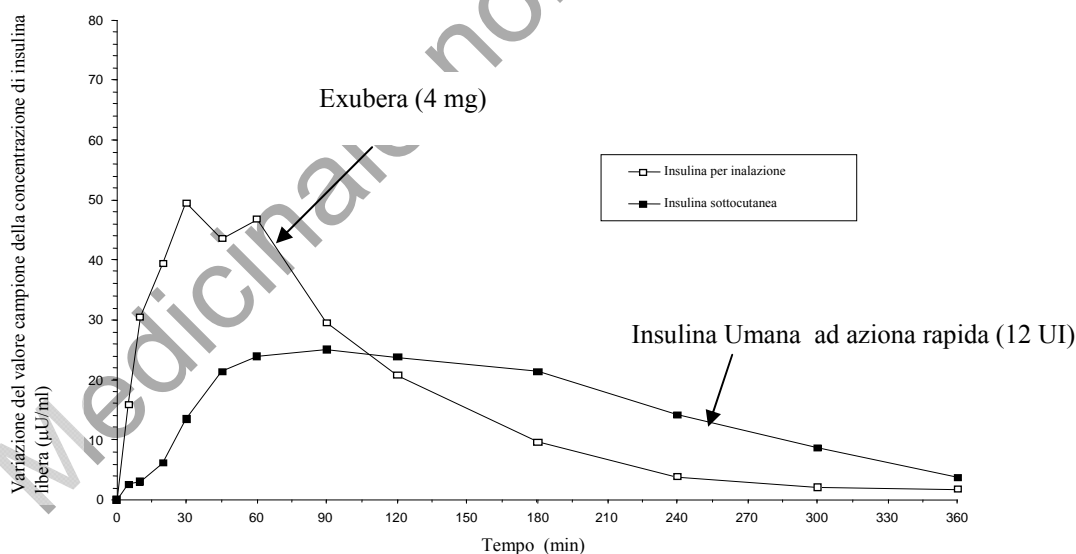


Figura 4: Variazioni medie delle concentrazioni di insulina libera (µU/ml) dopo inalazione di 4 mg di insulina umana oppure dopo iniezione per via sottocutanea di 12 U di insulina umana ad azione rapida in soggetti obesi con diabete di tipo 2.

Il tempo per raggiungere la concentrazione massima di insulina (T_{max}) è generalmente dimezzato rispetto a quello rilevato con l'insulina umana ad azione rapida somministrata per via sottocutanea. Con l'insulina umana per inalazione, la concentrazione massima di insulina viene raggiunta generalmente entro 45 minuti. La variabilità tra soggetti del tempo al picco di concentrazione di insulina era inferiore per l'insulina umana per inalazione rispetto all'insulina umana ad azione rapida somministrata per via sottocutanea nei soggetti con diabete di tipo 1 e di tipo 2.

Nei soggetti con diabete mellito di tipo 1, l'insulina umana per inalazione mostrava una variabilità della AUC tra i soggetti comparabile a quella rilevata con l'insulina umana ad azione rapida per via sottocutanea. Per quanto concerne la C_{max} , la variabilità tra soggetti dell'insulina per inalazione è maggiore di quella dell'insulina umana ad azione rapida somministrata per via sottocutanea. Nei soggetti obesi con diabete di tipo 2, la variabilità di C_{max} e di AUC tra i soggetti era comparabile o inferiore a quella dell'insulina umana ad azione rapida somministrata per via sottocutanea.

La biodisponibilità relativa di EXUBERA è circa il 10% di quella dell'insulina umana per via sottocutanea ad azione rapida. A differenza dei preparati di insulina per via sottocutanea, la biodisponibilità di EXUBERA non è influenzata dall'Indice di Massa Corporea.

In uno studio su soggetti sani, l'esposizione sistemica (AUC e C_{max}) dell'insulina umana per inalazione era aumentata in maniera quasi proporzionale da 1 mg a 6 mg quando venivano somministrati un massimo di due blister di entrambi i dosaggi oppure la loro combinazione. In uno studio dove il dosaggio di tre blister da 1 mg veniva confrontato al dosaggio di un blister da 3 mg, i livelli di C_{max} e di AUC dopo inalazione dei tre blister da 1 mg erano rispettivamente di circa il 30 % e 40 % maggiori di quelli del blister da 3 mg e ciò indica che tre blister da 1 mg non sono intercambiabili con un blister da 3 mg (vedere paragrafi 2, 4.2 e 4.4).

In soggetti sani è stata osservata una biodisponibilità più elevata di circa il 40 % per tre blister monodose da 1 mg rispetto ad un blister monodose da 3 mg. Una delle spiegazioni di queste differenti biodisponibilità sembra essere il diverso rapporto tra energia e massa per i blister monodose da 1 mg e 3 mg perché a causa della presenza di una minore quantità di polvere, l'inalatore è più efficiente a scomporre o de-agglomerare la polvere e ciò determina la presenza di una maggiore proporzione di particelle aerodinamiche di dimensione inferiore per il blister da 1 mg (vedere paragrafi 2 e 4.4).

Distribuzione

Dopo l'inalazione orale di una dose singola di insulina umana circa il 30 % del contenuto totale del blister resta nel blister o nel dispositivo, il 20 % si deposita nell'orofaringe, il 10 % nelle vie aeree di conduzione ed il 40 % raggiunge i polmoni profondi.

Gli studi sugli animali non hanno evidenziato accumuli di insulina umana per inalazione nei polmoni.

Popolazioni particolari

Fumo

Il fumo aumenta notevolmente la velocità ed il grado di assorbimento dell'insulina umana per inalazione (C_{max} circa 3-5 volte e AUC circa 2-3 volte maggiore) e pertanto potrebbe aumentare il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Quando EXUBERA è stato somministrato a volontari sani dopo un'esposizione di 2 ore al fumo passivo di sigaretta in un contesto sperimentale controllato, l'AUC e la C_{max} dell'insulina si sono ridotte rispettivamente di circa il 17 % e 30 % (vedere paragrafo 4.5).

Malattie respiratorie (malattia polmonare di base)

Nei soggetti non diabetici con asma da lieve a moderata, l'AUC e la C_{max} dell'insulina umana per inalazione in assenza di trattamento con un broncodilatatore sono state leggermente inferiori rispetto a quanto rilevato in soggetti senza asma.

Nei soggetti non diabetici con BPCO, l'assorbimento dell'insulina umana per inalazione è sembrato maggiore rispetto a quanto riscontrato in soggetti senza BPCO (vedere paragrafo 4.4).

Nei soggetti non diabetici, con asma da lieve a moderata, la somministrazione di salbutamolo 30 minuti prima della somministrazione di EXUBERA ha determinato un aumento dell'AUC e della C_{max} di insulina tra il 25 e 51 % rispetto a quando EXUBERA è stato somministrato da solo (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

La somministrazione di fluticasone 30 minuti prima dell'impiego di EXUBERA non ha alterato la farmacocinetica di EXUBERA in soggetti non diabetici con asma da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.5).

Insufficienza renale

L'effetto dell'insufficienza renale sull'assorbimento dell'insulina umana per inalazione non è stato studiato (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza epatica

L'effetto dell'insufficienza epatica sull'assorbimento dell'insulina umana per inalazione non è stato studiato (vedere paragrafo 4.2).

Sesso di appartenenza

Nei soggetti affetti da diabete ed in quelli senza diabete, non sono state osservate differenze evidenti tra uomini e donne nell'assorbimento dell'insulina umana per inalazione.

Bambini e adolescenti

Nei bambini (6-11 anni) e negli adolescenti (12-17 anni) affetti da diabete di tipo 1, l'insulina umana per inalazione veniva assorbita più rapidamente rispetto all'insulina umana ad azione rapida. La biodisponibilità dell'insulina umana per inalazione rispetto all'insulina umana ad azione rapida somministrata per via sottocutanea era comparabile a quella riscontrata nei soggetti adulti con diabete di tipo 1 (vedere paragrafo 4.2).

Anziani

Nei soggetti anziani con diabete di tipo 2, l'insulina umana per inalazione era assorbita più rapidamente rispetto all'insulina umana ad azione rapida somministrata per via sottocutanea. La biodisponibilità dell'insulina umana per inalazione rispetto all'insulina umana ad azione rapida somministrata per via sottocutanea era comparabile a quella riscontrata nei soggetti adulti più giovani con diabete di tipo 2.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità per inalazione condotti in ratti e scimmie, con una durata fino a 6 mesi, non hanno evidenziato particolari rischi per le vie respiratorie derivanti dall'inalazione dell'insulina sotto forma di polvere.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Glicina
Sodio citrato (come diidrato)
Sodio idrossido

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Dopo prima apertura della lamina di rivestimento: 3 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

Dopo rimozione della lamina di rivestimento: conservare a temperatura inferiore a 25°. Non refrigerare o congelare il blister.

L'inalatore ed i relativi componenti devono essere conservati ed utilizzati in luogo asciutto.

L'inalatore di insulina non deve essere refrigerato o congelato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Una confezione di blister contiene 6 blister divisibili per dose unitaria (PVC/Alluminio). Cinque confezioni di blister sono contenute in un contenitore termoformato di plastica trasparente (PET) con un essiccante e coperto con un coperchio di plastica trasparente (PET). Il contenitore è sigillato in un sacca laminata con un essiccante.

Confezioni disponibili:

- Confezione contenente 30 x 1 blister PVC/Alluminio divisibili per dose unitaria (1 sacca)
- Confezione contenente 60 x 1 blister PVC/Alluminio divisibili per dose unitaria (2 sacche)
- Confezione contenente 90 x 1 blister PVC/Alluminio divisibili per dose unitaria (3 sacche)
- Confezione contenente 180 x 1 blister PVC/Alluminio divisibili per dose unitaria (6 sacche)
- Confezione contenente 270 x 1 blister PVC/Alluminio divisibili per dose unitaria (9 sacche)
- Confezione contenente 60 x 1 blister PVC/Alluminio divisibili per dose unitaria (2 sacche) e 2 Unità di Rilascio di Insulina (URI) di ricambio
- Confezione contenente 90 x 1 blister PVC/Alluminio divisibili per dose unitaria (3 sacche) e 2 Unità di Rilascio di Insulina (URI) di ricambio

- Confezione contenente 180 x 1 blister PVC/Alluminio divisibili per dose unitaria (6 sacche) e 2 Unità di Rilascio di Insulina (URI) di ricambio
- Confezione contenente 270 x 1 blister PVC/Alluminio divisibili per dose unitaria (9 sacche) e 6 Unità di Rilascio di Insulina (URI) di ricambio
- Kit contenente 90 x 1 blister divisibili per dose unitaria in PVC/Alluminio (3 sacche), 1 inalatore di insulina, 1 camera di ricambio e 6 Unità di Rilascio di Insulina (URI) di ricambio.

Sono disponibili ulteriori confezioni contenenti l'inalatore di insulina, unità di rilascio di insulina e la camera.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

I blister per dose unitaria di EXUBERA devono essere utilizzati solo con l'inalatore di insulina.

L'inalatore di insulina deve essere sostituito una volta l'anno.

L'Unità di Rilascio di Insulina (URI) deve essere sostituita una volta ogni 2 settimane.

Se durante l'uso l'inalatore di insulina viene inavvertitamente esposto a condizioni di estrema umidità la dose di insulina erogata dall'inalatore può essere ridotta. In questo caso, l'Unità di Rilascio di Insulina (URI) deve essere sostituita prima della successiva inalazione (vedere paragrafo 4.4.).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Limited
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13, 9NJ
Regno Unito

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

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

24/01/2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

• CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve attuare un piano educativo a livello nazionale prima dell'immissione in commercio e così come concordato con le autorità competenti degli stati membri.

Nell'ambito del piano educativo, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornirà al personale sanitario materiale educativo per gli operatori sanitari e per i pazienti con l'obiettivo di ridurre al minimo i rischi e garantire un uso sicuro ed efficace del prodotto da parte del paziente.

Il materiale educativo includerà informazioni volte a ridurre al minimo gli eventi avversi ed a supportare un uso efficace del prodotto attraverso un'educazione adeguata su:

- a) Necessità di una tecnica di inalazione uniforme e standard per garantire un rilascio del farmaco ottimale e costante
- b) Precauzioni speciali per l'inalatore di insulina
- c) Ipoglicemia
- d) Mancata equivalenza tra la dose da 1 mg e la dose da 3 mg
- e) Importanza delle fasi di titolazione e relative precauzioni
- f) Alterazione della funzionalità polmonare e necessità di un monitoraggio della funzionalità polmonare
- g) Abitudine al fumo in relazione alle alterazioni di farmacocinetica indotte dal fumo
- h) Eventi polmonari rari
- i) Aumento dei livelli degli anticorpi anti-insulina
- j) Raccomandazioni per particolari gruppi di pazienti; malattie di base come asma e BPCO, insufficienza cardiaca congestizia, gravidanza, età pediatrica e soggetti adolescenti

- **ALTRE CONDIZIONI**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che il sistema di farmacovigilanza sia attivo e in funzione prima dell'immissione in commercio del prodotto.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna a condurre gli studi e ad effettuare le attività di farmacovigilanza dettagliate nel Piano di Farmacovigilanza.

Un Risk Management Plan aggiornato, in accordo alla linea guida del CHMP "Guideline on Risk Management" per le specialità medicinali per uso umano, deve essere presentato contemporaneamente agli PSUR, entro 60 giorni dal raggiungimento di un risultato importante (relativo alla farmacovigilanza o alla minimizzazione dei rischi) o quando i risultati di uno studio diventano disponibili oppure su richiesta dell'autorità competente.

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Astuccio/Blister divisibili per dose unitaria (30, 60, 90, 180 e 270)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EXUBERA 1 mg polvere per inalazione in contenitore monodose
Insulina umana

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni blister divisibile per dose unitaria contiene 1 mg di insulina umana

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: Mannitolo, glicina, Sodio citrato (come diidrato), sodio idrossido

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione in contenitore monodose

30 x 1 blister divisibile per dose unitaria
60 x 1 blister divisibile per dose unitaria
90 x 1 blister divisibile per dose unitaria
180 x 1 blister divisibile per dose unitaria
270 x 1 blister divisibile per dose unitaria

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso inalatorio

Utilizzare solo con l'inalatore di insulina

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo e le istruzioni per l'uso dell'inalatore.

Non sostituire tre blister da 1 mg con un blister da 3 mg. Se i blister da 3 mg non sono disponibili, utilizzare in sostituzione solo due blister da 1 mg.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

Dopo rimozione della lamina di rivestimento: conservare a temperatura inferiore 25°C . Utilizzare entro 3 mesi dalla prima apertura.

Non refrigerare o congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13, 9NJ
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

EXUBERA 1 mg

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EXUBERA 1 mg polvere per inalazione in contenitore monodose
Insulina umana

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP {MMAAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lot {numero}

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO INTERMEDIO

LAMINA DI RIVESTIMENTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EXUBERA 1 mg polvere per inalazione in contenitore monodose
Insulina umana

2. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione in contenitore monodose
30 x 1 mg blister divisibile per dose unitaria

3. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso inalatorio

Non sostituire tre blister da 1 mg con un blister da 3 mg. Se i blister da 3 mg non sono disponibili, utilizzare in sostituzione solo due blister da 1 mg.

4. DATA DI SCADENZA

EXP: {MM/AAAA}

5. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Limited

6. NUMERO DI LOTTO

Lot {numero}

7. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Astuccio/Blister divisibili per dose unitaria (60, 90, 270)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EXUBERA 1 mg polvere per inalazione in contenitore monodose
Insulina umana

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni blister divisibile per dose unitaria contiene 1 mg di insulina umana

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: Mannitolo, glicina, Sodio citrato (come diidrato), sodio idrossido

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione in contenitore monodose

Confezione contenente: 60 x 1 blister PVC/Alluminio divisibili per dose unitaria (2 sacche) e 2 Unità di Rilascio di Insulina (URI) di ricambio

Confezione contenente: 270 x 1 blister PVC/Alluminio divisibili per dose unitaria (9 sacche) e 6 Unità di Rilascio di Insulina (URI) di ricambio

Confezione contenente: 90 x 1 blister PVC/Alluminio divisibili per dose unitaria (3 sacche), 1 inalatore di insulina, 1 camera di ricambio e 6 Unità di Rilascio di Insulina (URI) di ricambio

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso inalatorio

Utilizzare solo con l'inalatore di insulina

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo e le istruzioni per l'uso dell'inalatore.

Non sostituire tre blister da 1 mg con un blister da 3 mg. Se i blister da 3 mg non sono disponibili, utilizzare in sostituzione solo due blister da 1 mg.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

Dopo rimozione della lamina di rivestimento: conservare a temperatura inferiore 25°C . Utilizzare entro 3 mesi dalla prima apertura.

Non refrigerare o congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13, 9NJ
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

EXUBERA 1 mg

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Astuccio/Blister divisibili per dose unitaria (30, 60, 90, 180 e 270)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EXUBERA 3 mg polvere per inalazione in contenitore monodose
Insulina umana

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO (I)

Ogni blister divisibile per dose unitaria contiene 3 mg di insulina umana

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: Mannitolo, glicina, Sodio citrato (come diidrato), sodio idrossido

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione in contenitore monodose

30 x 1 blister divisibile per dose unitaria
60 x 1 blister divisibile per dose unitaria
90 x 1 blister divisibile per dose unitaria
180 x 1 blister divisibile per dose unitaria
270 x 1 blister divisibile per dose unitaria

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso inalatorio

Utilizzare solo con l'inalatore di insulina

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo e le istruzioni per l'uso dell'inalatore.

Non sostituire tre blister da 1 mg con un blister da 3 mg. Se i blister da 3 mg non sono disponibili, utilizzare in sostituzione solo due blister da 1 mg.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

Dopo rimozione della lamina di rivestimento: conservare a temperatura inferiore 25°C . Utilizzare entro 3 mesi dalla prima apertura.

Non refrigerare o congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13, 9NJ
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

EXUBERA 3 mg

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EXUBERA 3 mg polvere per inalazione in contenitore monodose
Insulina umana

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP {MMAAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lot {numero}

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO INTERMEDIO

LAMINA DI RIVESTIMENTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EXUBERA 3 mg polvere per inalazione in contenitore monodose
Insulina umana

2. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione in contenitore monodose
30 x 3 mg blister divisibile per dose unitaria

3. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso inalatorio

Non sostituire tre blister da 1 mg con un blister da 3 mg. Se i blister da 3 mg non sono disponibili, utilizzare in sostituzione solo due blister da 1 mg.

4. DATA DI SCADENZA

EXP: {MM/AAAA}

5. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Limited

6. NUMERO DI LOTTO

Lot {numero}

7. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Astuccio/Blister divisibili per dose unitaria (60, 90, 180, 270)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EXUBERA 3 mg polvere per inalazione in contenitore monodose
Insulina umana

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni blister divisibile per dose unitaria contiene 3 mg di insulina umana

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche: Mannitolo, glicina, Sodio citrato (come diidrato), sodio idrossido

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per inalazione in contenitore monodose

Confezione contenente: 60 x 1 blister PVC/Alluminio divisibili per dose unitaria (2 sacche) e 2 Unità di Rilascio di Insulina (URI) di ricambio

Confezione contenente: 90 x 1 blister PVC/Alluminio divisibili per dose unitaria (3 sacche) e 2 Unità di Rilascio di Insulina (URI) di ricambio

Confezione contenente: 180 x 1 blister PVC/Alluminio divisibili per dose unitaria (6 sacche) e 2 Unità di Rilascio di Insulina (URI) di ricambio

Confezione contenente: 270 x 1 blister PVC/Alluminio divisibili per dose unitaria (9 sacche) e 6 Unità di Rilascio di Insulina (URI) di ricambio

Confezione contenente: 90 x 1 blister PVC/Alluminio divisibili per dose unitaria (3 sacche) , 1 inalatore di insulina, 1 camera di ricambio e 6 Unità di Rilascio di Insulina (URI) di ricambio

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso inalatorio

Utilizzare solo con l'inalatore di insulina

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo e le istruzioni per l'uso dell'inalatore.

Non sostituire tre blister da 1 mg con un blister da 3 mg. Se i blister da 3 mg non sono disponibili, utilizzare in sostituzione solo due blister da 1 mg.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

Dopo rimozione della lamina di rivestimento: conservare a temperatura inferiore 25°C . Utilizzare entro 3 mesi dalla prima apertura.

Non refrigerare o congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13, 9NJ
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

EXUBERA 3 mg

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

EXUBERA 1 mg polvere per inalazione in contenitore monodose

EXUBERA 3 mg polvere per inalazione in contenitore monodose

Insulina umana

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al personale infermieristico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è EXUBERA e a che cosa serve
2. Prima di usare EXUBERA
3. Come usare EXUBERA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare EXUBERA
6. Altre informazioni

L'impiego di tre blister divisibili per dose unitaria rilascia una maggiore quantità di insulina ai polmoni rispetto ad un blister divisibile per dose unitaria da 3 mg. Pertanto, tre blister da 1 mg non devono essere utilizzati in sostituzione di un blister da 3 mg (vedere la sezione 2 "Faccia attenzione con EXUBERA soprattutto", la sezione 3 "Come usare EXUBERA" e la sezione 6 "Ulteriori informazioni").

Un blister divisibile per dose unitaria è un contenitore singolo in cui l'insulina è confezionata e verrà chiamato blister nel testo del foglio illustrativo.

1. CHE COS'È EXUBERA E A CHE COSA SERVE

EXUBERA è una polvere per inalazione contenuta in blister. Il contenuto dei blister deve essere respirato attraverso la bocca fino ai polmoni utilizzando l'inalatore di insulina.

EXUBERA è un agente antidiabetico che riduce i livelli di zucchero nel sangue.

EXUBERA è un'insulina ad azione rapida. Questo significa che inizierà ad abbassare i livelli di zucchero nel sangue 10-20 minuti dopo l'assunzione, con un effetto massimo dopo 2 ore ed una durata dell'effetto di circa 6 ore.

EXUBERA viene spesso utilizzato insieme ad altri trattamenti per il diabete.

EXUBERA viene utilizzato per abbassare i livelli elevati di zucchero nel sangue in pazienti adulti affetti da diabete mellito di tipo 2 che necessitano di insulina.

EXUBERA può inoltre essere utilizzato per trattare il diabete di tipo 1 in pazienti adulti in cui il livello di zucchero nel sangue non è controllato adeguatamente con iniezioni di insulina.

Il diabete è una malattia a causa della quale l'organismo non produce insulina in quantità sufficiente a controllare il livello di zucchero nel sangue.

2. PRIMA DI USARE EXUBERA

Non usi EXUBERA

- **Se sente che sta per avere una crisi di ipoglicemia (livelli bassi di zucchero nel sangue).** Per ulteriori informazioni consultare il riquadro alla fine della sezione 4 “Possibili effetti indesiderati”.
- **Se è allergico all’insulina**, il principio attivo di EXUBERA, o ad uno degli eccipienti di EXUBERA. Se sospetta un’allergia ad EXUBERA, parli immediatamente con il suo medico.
- **Se fuma o se ha fumato negli ultimi 6 mesi** non deve utilizzare EXUBERA poiché può essere maggiormente esposto al rischio di ipoglicemia (livelli molto bassi di zucchero nel sangue). Contatti il suo medico immediatamente se sta utilizzando EXUBERA e riprende a fumare oppure se ha fumato negli ultimi 6 mesi prima di iniziare ad utilizzare EXUBERA.
- Se ha un’asma scarsamente controllata, instabile o grave.
- Se ha una Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) grave (stadio III o IV Gold).

Faccia particolare attenzione con EXUBERA

Segua con attenzione le istruzioni relative al dosaggio, al monitoraggio (test del sangue e delle urine), alla dieta e all’attività fisica (lavoro ed esercizio fisico) discusse con il medico o con il personale infermieristico.

Prima di iniziare ad assumere EXUBERA il medico o il personale infermieristico le diranno come utilizzare l’inalatore in modo appropriato. Prima di assumere EXUBERA legga attentamente anche le “Istruzioni per l’Uso” dell’inalatore situate alla fine del foglio illustrativo. Si accerti di saper utilizzare l’inalatore in modo adeguato perché un uso non corretto può alterare la quantità di insulina che inspira.

Deve evitare di assumere EXUBERA in condizioni di umidità (p.es in una stanza da bagno dopo la doccia) perché ciò solitamente determina l’assunzione di una quantità di insulina più bassa di quella di cui ha bisogno (consultare le “Istruzioni per l’Uso” alla fine del foglio illustrativo).

Se durante l’uso accidentalmente l’inalatore viene esposto a condizioni di umidità, la dose di insulina che assume verrà solitamente ridotta. In questo caso, prima dell’inalazione successiva dovrà sostituire l’Unità di Rilascio di Insulina (URI).

Dosaggio

Il medico le prescriverà la dose iniziale pre-pasto di EXUBERA in base al peso corporeo. Tale dose può includere una combinazione di blister da 1 mg (colore verde) e da 3 mg (colore blu). E’ importante seguire esattamente le istruzioni del medico.

Un blister divisibile per dose unitaria da 1 mg corrisponde a circa 3 UI di insulina sottocutanea ad azione rapida ed un blister divisibile per dose unitaria da 3 mg corrisponde a circa 8 UI di insulina sottocutanea ad azione rapida.

Aggiustamenti della dose possono essere necessari in base al tipo di pasto ed alla composizione in nutrienti, al momento della giornata (maggiore fabbisogno di insulina al mattino), alla concentrazione di glucosio ematico prima del pasto, ad un esercizio fisico recente o previsto.

Non utilizzi tre blister singoli da 1 mg al posto di un blister da 3 mg perché ciò può esporla ad una dose maggiore di insulina (per ulteriori informazioni vedere “Come usare EXUBERA”).

Se ha un basso peso corporeo, verifichi con il suo medico se può assumere EXUBERA. Se necessita di aggiustamenti di dosaggio inferiori ad 1 mg non dovrà utilizzare EXUBERA (per ulteriori informazioni vedere la sezione 3 “Come usare EXUBERA” e la sezione 6 “Ulteriori informazioni”).

Gruppi speciali di pazienti

Se il fegato o i reni non funzionano bene ne parli con il suo medico che potrebbe consigliarle di utilizzare dosi più basse di insulina.

Se ha meno di 18 anni parli con il suo medico poiché l'uso di EXUBERA non è raccomandato per i pazienti di età inferiore ai 18 anni.

L'esperienza con EXUBERA in pazienti di età superiore ai 75 anni è limitata.

L'esperienza con EXUBERA in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia è molto limitata. L'impiego di EXUBERA non è raccomandato se ha delle difficoltà respiratorie associate a insufficienza cardiaca congestizia.

Malattie polmonari

Parli con il suo medico se ha una malattia polmonare come l'asma, l'enfisema o la bronchite cronica. EXUBERA non è raccomandato in pazienti con malattia polmonare. Inoltre, se ha delle difficoltà di respirazione di cui non ha precedentemente discusso con il suo medico ne dovrà parlare prima di iniziare il trattamento con EXUBERA.

Prima di iniziare il trattamento il suo medico eseguirà un semplice test polmonare per decidere se EXUBERA è il trattamento adatto per lei. Una volta che ha iniziato il trattamento, il medico la visiterà di nuovo dopo 6 mesi ed in altre occasioni per vedere come tollera il trattamento con EXUBERA.

Se nota un peggioramento immediato e grave della respirazione subito dopo avere assunto una dose di EXUBERA, dovrà sospendere l'uso di EXUBERA e contattare immediatamente il suo medico o recarsi al pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

Dovrà inoltre informare il suo medico in caso di qualsiasi altra difficoltà respiratoria quando utilizza EXUBERA.

Malattie e lesioni

Se è malato o ha delle gravi lesioni fisiche vi è il rischio di un aumento dei livelli di zucchero nel sangue (iperglicemia) oppure se non sta mangiando abbastanza i livelli di zucchero possono abbassarsi troppo (ipoglicemia). In queste situazioni il trattamento del diabete può richiedere molta attenzione e potrebbe avere bisogno di chiedere consiglio al medico o al personale infermieristico.

Se ha un'infezione delle vie aeree (quali bronchite o infezioni delle alte vie respiratorie) durante il trattamento con EXUBERA dovrà monitorare frequentemente i livelli di glucosio nel sangue e potrà essere necessario adattare la dose di EXUBERA. Contatti il suo medico se ha dei problemi nella somministrazione di EXUBERA o nel controllare i livelli di glucosio nel sangue. Non vi è esperienza sull'uso di EXUBERA nei pazienti con infezione polmonare profonda (polmonite).

Veda la fine della sezione 4 per informazioni importanti sull'ipoglicemia e iperglicemia e sul relativo trattamento.

Viaggi

Prima di iniziare un viaggio consulti il suo medico o il personale infermieristico per discutere dei tempi dei pasti e della somministrazione di insulina quando sarà in viaggio, dei possibili effetti che i cambiamenti di fuso orario possono avere sui livelli e sui controlli dei livelli di zucchero nel sangue e della disponibilità di EXUBERA nei paesi che visiterà.

Uso di altri medicinali

Alcuni medicinali possono determinare una caduta dei livelli di zucchero nel sangue, altri possono causare un aumento ed altri ancora possono avere entrambi gli effetti a seconda della situazione. In ciascun caso può essere necessario modificare il dosaggio di insulina per evitare livelli troppo bassi o troppo elevati di zucchero nel sangue. Occorre prestare attenzione non solo quando si inizia a prendere un altro medicinale, ma anche quando se ne sospende l'uso.

Informi il suo medico di tutti i medicinali che sta assumendo, inclusi quelli senza prescrizione (come quelli acquistati in farmacia o altrove). Prima di assumere un medicinale chiedi al medico se questo possa influenzare la glicemia e quali misure adottare, se necessario.

I medicinali che possono causare una riduzione dello zucchero nel sangue includono i medicinali orali per il diabete, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori, utilizzati per il trattamento di alcuni problemi cardiaci, della pressione alta o di un livello elevato di proteine/albumina nelle urine), inibitori delle monoaminossidasi (MAO, utilizzati per il trattamento della depressione), alcuni beta-bloccanti (utilizzati per il trattamento di alcuni problemi cardiaci e della pressione alta), i salicilati (p.es. aspirina, utilizzati per alleviare il dolore ed abbassare la febbre) ed antibiotici sulfamidici.

I medicinali che possono causare un aumento degli zuccheri nel sangue includono i corticosteroidi (utilizzati per trattare le infiammazioni, esclusi i preparati per via topica), danazolo (utilizzato per il trattamento di alcuni disturbi ormonali femminili), contraccettivi orali (utilizzati per il controllo delle nascite), ormoni tiroidei, (utilizzati per il trattamento dei disturbi della ghiandola tiroidea), ormoni della crescita (utilizzati per i disturbi endocrini), agenti simpaticomimetici (utilizzati per il trattamento dell'asma) e tiazidici (utilizzati per particolari disturbi endocrini).

L'uso di un broncodilatatore (farmaco per via inalatoria che allevia il disturbo respiratorio) per l'asma o altre condizioni delle vie aeree può causare una riduzione più pronunciata del livello di zucchero nel sangue in risposta all'insulina per inalazione (vedere la sezione 2 "Non usi EXUBERA" e la sezione 2 "Faccia attenzione con EXUBERA soprattutto").

Il livello dello zucchero nel sangue può diminuire o aumentare se assume beta-bloccanti o bevande alcoliche. I beta-bloccanti possono ridurre o annullare completamente i segni premonitori di una reazione ipoglicemica. L'alcool può aumentare l'azione dell'insulina e causare quindi bassi livelli dello zucchero nel sangue. Ocreotide/Lanreotide (utilizzati per particolari disturbi endocrini) possono alterare il fabbisogno d'insulina.

Se fuma, la quantità di insulina assorbita dall'organismo aumenterà ed avrà un maggiore rischio di ipoglicemia. Se sta assumendo EXUBERA, non deve fumare (vedere sezione 2, "Non usi EXUBERA").

Al contrario, l'esposizione al fumo passivo può ridurre la quantità di insulina che viene assorbita dall'organismo.

Gravidanza e allattamento

Non vi è esperienza sull'impiego di EXUBERA durante la gravidanza. EXUBERA non deve essere assunto durante la gravidanza. Informi il medico o l'infermiere/a se sta pianificando una gravidanza o se è già incinta. Il medico può sostituire EXUBERA con un'insulina iniettabile per il diabete. Può essere necessario modificare il dosaggio di insulina durante la gravidanza e dopo il parto. Per la salute del suo bambino è importante controllare attentamente il diabete e prevenire l'ipoglicemia.

Se sta allattando consulti il suo medico perché potrebbe essere necessario modificare le dosi di insulina e la dieta.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

La sua capacità di concentrazione o di reazione può essere ridotta in caso di livelli di zucchero nel sangue troppo bassi (ipoglicemia). Tenga conto di questo possibile problema in tutte le situazioni che possono rappresentare un rischio per lei e per gli altri (p.es. guidare l'automobile o utilizzare macchinari). Contatti il suo medico curante per accertare se sia opportuno mettersi alla guida in caso di:

- frequenti episodi di ipoglicemia,
- riduzione o assenza dei segni che preannunciano l'ipoglicemia

3. COME USARE EXUBERA

EXUBERA deve essere assunto entro i 10 minuti che precedono l'inizio di un pasto.

Il suo medico deciderà la dose di EXUBERA che dovrà assumere inizialmente in base al peso corporeo e successivamente le raccomanderà eventuali modifiche in base alla sua dieta e all'esercizio fisico che svolge.

Un blister di EXUBERA da 1 mg corrisponde a circa 3 UI di insulina umana ad azione rapida somministrata per via sottocutanea. Un blister di EXUBERA da 3 mg corrisponde a circa 8 UI di insulina umana ad azione rapida somministrata per via sottocutanea. Se ha un basso peso corporeo o se necessita di aggiustamenti di dosaggio inferiori ad 1 mg, verifichi con il suo medico se può utilizzare EXUBERA. Se necessita di aggiustamenti di dosaggio inferiori ad 1 mg non dovrà utilizzare EXUBERA.

Prima di assumere la sua dose, si accerti di avere sempre a disposizione il dosaggio ed il numero di blister giusti di EXUBERA. E' importante che assuma il numero di blister da 1 mg e da 3 mg che il suo medico le ha raccomandato di assumere e nella combinazione che le è stata raccomandata.

Non utilizzi tre blister da 1 mg in sostituzione di un blister da 3 mg in quanto in tal modo assumerà una dose di insulina notevolmente maggiore. Se temporaneamente è sprovvisto dei blister da 3 mg, deve utilizzare due blister da 1 mg e deve controllare attentamente i livelli di glucosio nel sangue. Non appena possibile deve contattare il suo medico o il farmacista per ricevere altri blister da 3 mg. Se non è sicuro contatti il suo medico, il personale infermieristico o il farmacista.

Come prepararsi ad assumere EXUBERA

Per utilizzare un blister di EXUBERA, separi prima il blister dal bordo tirando lungo la linea di perforazione.

Non apra il blister contenente EXUBERA. Il blister si aprirà all'interno dell'inalatore quando viene utilizzato. Non ingoiare il contenuto del blister.

EXUBERA deve essere inspirato solo attraverso la bocca e deve essere assunto solo con l'inalatore di insulina.

Segua sempre le istruzioni del medico su quando e come assumere EXUBERA. Consulti le "Istruzioni per l'uso" alla fine del foglio illustrativo).per l'utilizzo e la manutenzione dell'inalatore di insulina. Se ha dei dubbi in merito ad EXUBERA o all'inalatore di insulina, contatti il suo medico, il personale infermieristico o il farmacista.

Errori nel dosaggio

Concordi con il suo medico quali misure adottare nel caso dovesse assumere una dose eccessiva o troppo bassa di EXUBERA, o nel caso dovesse dimenticare di assumere una dose.

- Se ha **preso più insulina di quanto deve** si può presentare uno stato di ipoglicemia. Si sottoponga a frequenti esami della glicemia. In generale, per prevenire l'ipoglicemia occorre assumere più cibo e controllare la glicemia. Per informazioni sul trattamento dell'ipoglicemia vedere il riquadro alla fine della sezione 4 "Possibili effetti indesiderati".
- Se ha **dimenticato di prendere una dose di insulina o ha assunto una dose troppo bassa** il livello di zucchero nel sangue può diventare troppo alto. Si sottoponga a frequenti controlli della glicemia. Per ulteriori informazioni sull'iperglicemia vedere il riquadro alla fine della sezione 4 "Possibili effetti indesiderati".

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali EXUBERA può avere effetti indesiderati.

Effetti indesiderati molto comuni:

(Segnalati in più di 1 paziente su 10)

Ipoglicemia: Come con qualsiasi terapia a base di insulina, l'effetto indesiderato più comune riportato per EXUBERA è l'ipoglicemia (livelli troppo bassi di zucchero nel sangue). Per ulteriori importanti informazioni sull'ipoglicemia ed il suo trattamento vedere il riquadro alla fine di questa sezione.

Tosse: La tosse può verificarsi entro alcuni secondi o minuti dopo l'inalazione di EXUBERA. La tosse è di solito lieve e spesso migliora con il passare del tempo.

Effetti indesiderati comuni:

(Segnalati in meno di 1 paziente su 10 ma in più di 1 su 100)

Gli effetti indesiderati riportati comunemente sono respiro corto di grado lieve-moderato (dispnea), tosse produttiva, irritazione alla gola e secchezza della gola

Effetti indesiderati non comuni

(Segnalati in meno di 1 paziente su 100 ma in più di 1 paziente su 1000)

Gli effetti indesiderati non comuni sono infiammazione della gola (faringite), sanguinamento nasale (epistassi), costrizione delle vie aeree con difficoltà della respirazione (bronicospasmo), sibilo respiratorio, alterazione della voce (disfonia), dolore alla gola (dolore faringolaringeo), disturbi alle tonsille, secchezza della bocca e dolore al torace.

Altri effetti indesiderati

In alcuni pazienti si è verificata la formazione di liquido nei polmoni (versamento pleurico).

Il trattamento con insulina può causare la formazione di anticorpi anti-insulina (sostanze che si legano all'insulina). La formazione di questi anticorpi si riscontra più comunemente in pazienti trattati con EXUBERA rispetto all'insulina sottocutanea. Sebbene questi anticorpi possano essere prodotti, non hanno alcun effetto sul controllo della glicemia.

Durante il trattamento con EXUBERA può verificarsi una lieve riduzione della funzionalità polmonare, sebbene possa mancare una sintomatologia evidente. Questo cambiamento si verifica nei primi mesi di trattamento e di solito non peggiora con il proseguire della terapia. Alla sospensione del trattamento con EXUBERA, la funzionalità dei polmoni generalmente ritornerà ai livelli di normalità. Se durante il trattamento con EXUBERA dovesse notare dei cambiamenti nella respirazione, informi il suo medico.

Gravi reazioni allergiche alle insuline sono molto rare. Tali reazioni all'insulina o agli eccipienti possono causare reazioni cutanee, grave gonfiore della cute o delle membrane mucose (angioedema), respiro corto, abbassamento della pressione e possono mettere in pericolo la vita del paziente.

Alterazioni della vista possono verificarsi all'inizio del trattamento con insulina. Queste alterazioni sono di solito lievi e scompaiono con il passare del tempo.

Il trattamento con insulina può causare un accumulo temporaneo di acqua nell'organismo associato a gonfiore dei polpacci e delle caviglie.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Se i livelli di zucchero nel sangue sono troppo bassi (ipoglicemia)

I livelli di zucchero nel sangue possono abbassarsi troppo nei casi in cui, per esempio:

- Assume una quantità eccessiva di insulina,
- Salta o ritarda i pasti,
- Non mangia a sufficienza o consuma alimenti contenenti una quantità di carboidrati inferiore al normale (i carboidrati sono lo zucchero e sostanze simili allo zucchero, invece, i dolcificanti artificiali NON sono carboidrati),
- Perde o non riesce ad utilizzare carboidrati a causa di vomito o diarrea,
- Fa uso di alcool, specialmente se non mangia a sufficienza
- Fa più esercizio fisico del solito o intraprende un'attività fisica diversa,
- E' in convalescenza dopo una lesione, un intervento chirurgico o altre forme di stress,
- E' in convalescenza dopo una malattia febbrile o altri tipi di malattia,
- Assume o ha appena sospeso l'assunzione di determinati medicinali (vedere sezione 2, "Uso di altri medicinali")

E' più probabile che si verifichi ipoglicemia (livelli bassi di zucchero nel sangue) se:

- Ha appena iniziato il trattamento con insulina o è passato ad un diverso preparato a base di insulina,
- I livelli di zucchero nel sangue sono quasi normali o mostrano fluttuazioni,
- Soffre di gravi malattie al fegato o ai reni, o di altre malattie come l'ipotiroidismo.

I sintomi che indicano che i livelli di zucchero nel sangue si stanno abbassando troppo o troppo velocemente comprendono, per esempio: sudorazione, cute appiccicosa, ansia, battito cardiaco accelerato, aumento della pressione del sangue, palpitazioni e battito cardiaco irregolare, dolore al torace (angina pectoris). Questi sintomi compaiono spesso prima di quelli che indicano la presenza di bassi livelli di glicemia a livello cerebrale.

I sintomi seguenti indicano un livello ridotto di glicemia a livello cerebrale: mal di testa, fame insaziabile, nausea, vomito, stanchezza, sonnolenza, disturbi del sonno, irrequietezza, comportamento aggressivo, difficoltà di concentrazione, reazioni alterate, depressione, confusione, difficoltà di parola (talvolta perdita totale della capacità di parlare), disturbi della vista, tremore, paralisi, sensazione di formicolio (parestesia), sensazione di intorpidimento e di formicolio nella zona della bocca, capogiri, perdita dell'autocontrollo, incapacità di badare a sé stessi, convulsioni, perdita di coscienza.

I primi sintomi caratteristici di uno stato di ipoglicemia ("sintomi di allarme") possono variare, essere meno evidenti o essere addirittura completamente assenti se:

- lei è anziano,
- lei ha il diabete da molto tempo,
- è affetto da alcuni tipi di malattia ai nervi dovuta al diabete (neuropatia autonoma),
- ha sofferto di recente di ipoglicemia (p.es. il giorno prima) o l'ipoglicemia si è sviluppata lentamente,
- i livelli di zucchero nel sangue sono quasi normali o decisamente migliorati,
- sta prendendo o ha recentemente assunto determinati medicinali (vedere sezione 2, "Uso di altri

medicinali”).

In questi casi può sviluppare una grave ipoglicemia (persino con perdita della coscienza) senza riconoscerla. Cerchi sempre di avere una buona conoscenza dei sintomi premonitori dell'ipoglicemia. Se necessario, si sottoponga a più frequenti esami dei livelli di zucchero nel sangue che possono aiutarla nell'identificare episodi ipoglicemici lievi che altrimenti potrebbero essere sottovalutati. Fino a quando non è in grado di riconoscere i sintomi premonitori dell'ipoglicemia, occorre evitare tutte quelle situazioni (p.es. la guida dell'automobile) che possono essere rischiose per lei e per gli altri a causa della ipoglicemia.

Cosa fare in caso di ipoglicemia

1. Non assuma altra insulina. Assuma immediatamente 10-20 g di zucchero, ad esempio glucosio, zollette di zucchero o una bevanda dolcificata con zucchero (provi a misurare a quanto corrisponde un cucchiaino o delle zollette di zucchero o di glucosio). Attenzione: ricordi che i dolcificanti artificiali e i cibi contenenti dolcificanti artificiali (per esempio bevande dietetiche) non sono di aiuto in caso di ipoglicemia.
2. Consumi quindi alimenti che abbiano un effetto a lunga durata nell'aumentare la glicemia (p.es. il pane). Il medico o l'infermiera ne avranno discusso con lei.
3. Se l'ipoglicemia si ripresenta, assuma nuovamente 10-20 grammi di zucchero.
4. Avvisi immediatamente il suo medico se non è in grado di controllare l'ipoglicemia o nel caso si ripresenti.

Portare sempre con sé dello zucchero (almeno 20 grammi).

In caso lei non sia in grado di deglutire o sia in stato di incoscienza, sarà necessario praticare un'iniezione di glucosio o di glucagone (un medicinale che aumenta i livelli di zucchero nel sangue). Queste iniezioni sono giustificate anche se non si è certi che si tratti di ipoglicemia.

Se i livelli di zucchero nel sangue sono troppo elevati (iperglicemia)

I livelli di zucchero nel sangue possono essere troppo elevati se, ad esempio:

- non ha assunto una quantità di insulina sufficiente oppure l'insulina è diventata meno efficace, ad esempio perché non conservata correttamente,
- ha ridotto l'attività fisica, è sotto stress (stress emotivo, stato di eccitazione), o in presenza di lesioni, intervento chirurgico, malattie febbrili o alcuni tipi di malattie,
- assume o ha assunto altri medicinali (vedere sezione 2, "Uso di altri medicinali).

Sintomi che possono indicare livelli troppo alti di zucchero nel sangue:

senso di sete, aumento dell'esigenza di urinare, stanchezza, secchezza della cute, arrossamento del viso, perdita dell'appetito, pressione bassa, battito cardiaco accelerato, glucosio e corpi chetonici nelle urine possono indicare la presenza di livelli troppo elevati di zucchero nel sangue. Dolore allo stomaco, respirazione veloce e profonda, sonnolenza e persino perdita della coscienza possono essere segno di una grave malattia (chetoacidosi) dovuta alla mancanza di insulina.

Controlli i livelli di zucchero nel sangue ed esegua esami delle urine per accertarsi della presenza di corpi chetonici nelle urine non appena qualsiasi sintomo di iperglicemia dovesse manifestarsi come sopra descritto. Un'iperglicemia grave o una chetoacidosi devono essere sempre trattate dal medico, generalmente in ambiente ospedaliero.

Porti sempre con sé i documenti che certificano che lei è diabetico.

5. COME CONSERVARE EXUBERA

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

Dopo avere aperto il rivestimento esterno: conservare a temperatura inferiore ai 25°C ed utilizzare entro 3 mesi dalla prima apertura.

Non refrigerare o congelare i blister.

Non utilizzare EXUBERA se si osserva che un blister non è adeguatamente sigillato o se è danneggiato.

Non utilizzare EXUBERA dopo la data di scadenza riportata sulla confezione (Scad.) o sul singolo blister.

Per istruzioni su come conservare l'inalatore di insulina consultare le "Istruzioni per l'Uso" alla fine del foglio illustrativo.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene EXUBERA:

- Il principio attivo è insulina umana. Ogni blister divisibile per dose unitaria contiene 1 mg o 3 mg di insulina umana come principio attivo.
- Gli eccipienti sono: mannitolo, glicina, sodio citrato (come diidrato) e sodio idrossido.

L'impiego di tre blister divisibili per dose unitaria rilascia una maggiore quantità di insulina ai polmoni rispetto ad un blister divisibile per dose unitaria da 3 mg. Pertanto, tre blister da 1 mg non devono essere utilizzati in sostituzione di un blister da 3 mg (vedere la sezione 2 "Faccia attenzione con EXUBERA soprattutto" e la sezione 3 "Come usare EXUBERA").

Descrizione dell'aspetto di EXUBERA e contenuto della confezione

EXUBERA è una polvere per inalazione in contenitore monodose ed è disponibile in blister divisibili per dose unitaria con la scritta "EXUBERA 1 mg" in inchiostro verde o "EXUBERA 3 mg" in inchiostro blu. Per la confezione da 1 mg, la parte centrale del blister ha una linea in rilievo ed i singoli blister hanno ciascuno un puntino stampato in rilievo. Per la confezione da 3 mg, la parte centrale del blister ha tre linee in rilievo ed i singoli blister hanno ciascuno tre puntini stampati in rilievo. Ci sono 6 blister in ogni astuccio e 5 astucci per contenitore. Il contenitore è sigillato da una sacca di rivestimento in plastica dotata di un essiccante che conserva asciutto il medicinale e che non deve essere ingerito.

EXUBERA è disponibile nelle seguenti confezioni:

- Confezione contenente 30, 60, 90, 180 e 270 x 1 blister da 1 mg divisibile per dose unitaria in PVC/Alluminio.
- Confezione contenente 30, 60, 90, 180 e 270 x 1 blister da 3 mg divisibile per dose unitaria in PVC/Alluminio.
- Confezione contenente 60 x 1 blister divisibile per dose unitaria da 1 mg in PVC/Alluminio (2 sacche) e 2 Unità di Rilascio di Insulina (URI) di ricambio.

- Confezione contenente 270 x 1 blister divisibile per dose unitaria da 1 mg in PVC/Alluminio (9 sacche) e 6 Unità di Rilascio di Insulina (URI) di ricambio.
- Confezione contenente 60 x 1 blister divisibile per dose unitaria da 3 mg in PVC/Alluminio (2 sacche) e 2 Unità di Rilascio di Insulina (URI) di ricambio.
- Confezione contenente 90 x 1 blister divisibile per dose unitaria da 3 mg in PVC/Alluminio (3 sacche) e 2 Unità di Rilascio di Insulina (URI) di ricambio.
- Confezione contenente 180 x 1 blister divisibile per dose unitaria da 3 mg in PVC/Alluminio (6 sacche) e 2 Unità di Rilascio di Insulina (URI) di ricambio.
- Confezione contenente 270 x 1 blister divisibile per dose unitaria da 3 mg in PVC/Alluminio (9 sacche) e 6 Unità di Rilascio di Insulina (URI) di ricambio.
- Kit contenente 90 x 1 blister divisibili per dose unitaria da 1 mg in PVC/Alluminio (3 sacche), 1 inalatore di insulina, 1 camera di ricambio e 6 Unità di Rilascio di Insulina (URI) di ricambio.
- Kit contenente 90 x 1 blister divisibili per dose unitaria da 3 mg in PVC/Alluminio (3 sacche), 1 inalatore di insulina, 1 camera di ricambio e 6 Unità di Rilascio di Insulina (URI) di ricambio.

Sono disponibili ulteriori confezioni contenenti l'inalatore di insulina, unità di rilascio di insulina e la camera.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e Produttore

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Regno Unito.

Il produttore è Heinrich Mack Nachf. GmbH & Co. KG, Heinrich Mack Strasse 35, 89257, Illertissen, Germania.

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contattare il Customer Care locale di EXUBERA.

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 neytendapjónusta
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 zdravlju 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

Lietuva

EXUBERA pacientų priežiūros centras

Tel: 8 800 22000

Tel. + 3705 2514000

United Kingdom

EXUBERA Customer Care Centre

Tel: 0845 850 0198

Tel: + 44 (0)1737 331111

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il

Medicinale non più autorizzato

Istruzioni per l'uso dell'Inalatore di Insulina

Legga attentamente tutto questo foglio illustrativo prima di iniziare ad usare l'inalatore di insulina.

Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.

Si accerti sempre di avere a disposizione i blister giusti prima di iniziare a usare l'Inalatore di insulina. Inoltre, legga il Foglio Illustrativo di EXUBERA 1 mg e 3 mg polvere per inalazione in contenitore monodose.

SOSTITUZIONE DELL'INALATORE E DELL'UNITA' DI RILASCIO DELL'INSULINA (URI)

Dovrà cambiare l'inalatore di insulina una volta all'anno a partire dalla data in cui ha utilizzato l'inalatore per la prima volta.

Dovrà cambiare l'Unità di Rilascio di Insulina ogni 2 settimane. L'Unità di Rilascio di Insulina deve essere sostituita dopo un'esposizione accidentale a condizioni di estrema umidità (p.es. una stanza da bagno dopo la doccia).

COME CONSERVARE L'INALATORE DI INSULINA

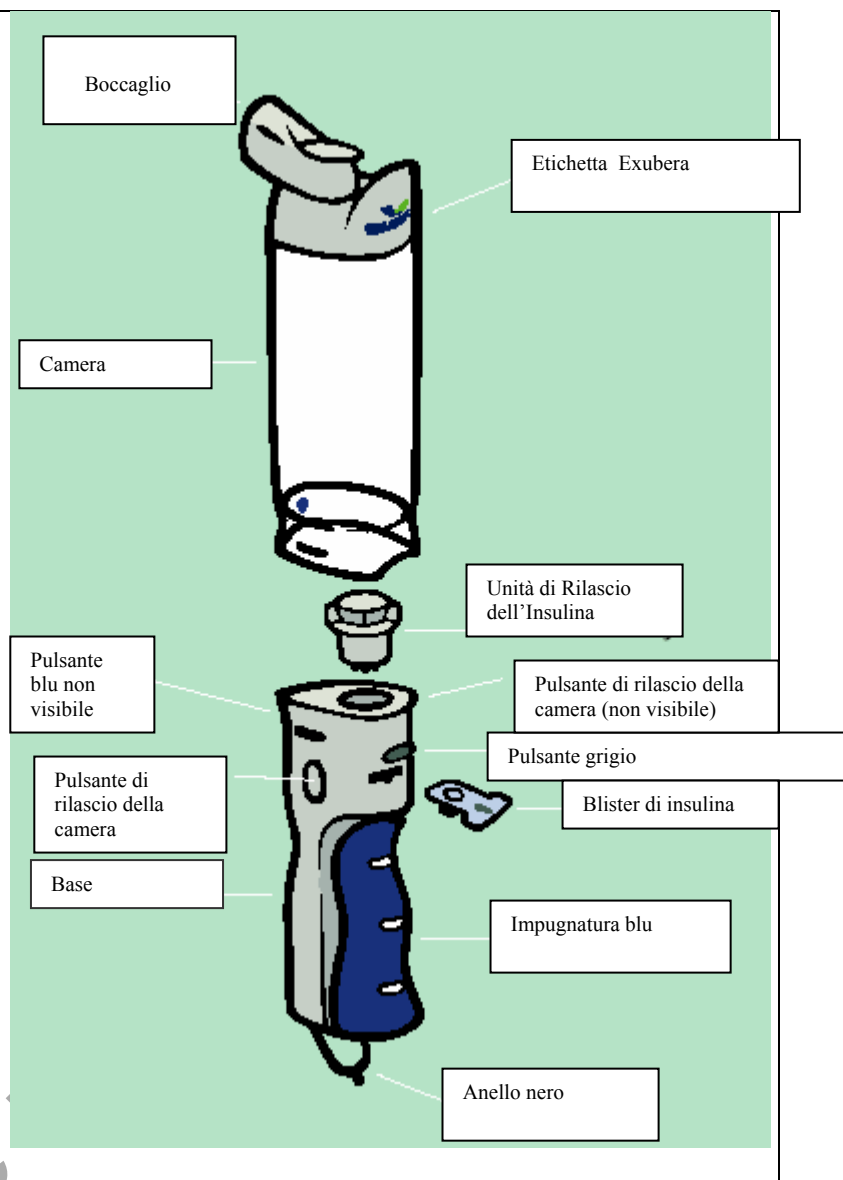
Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Conservare l'inalatore di insulina in un luogo asciutto a temperatura ambiente.


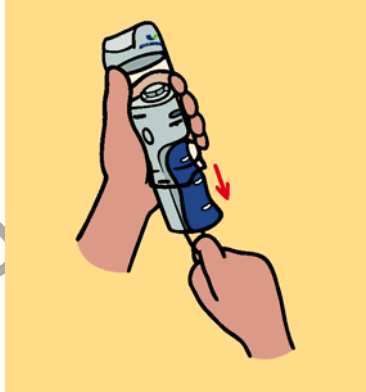
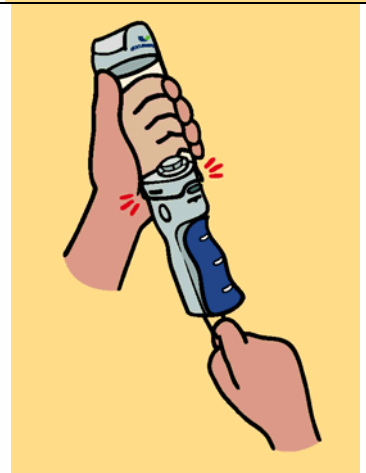
Non conservi l'inalatore di insulina in frigorifero o nel congelatore.

Medicinale non più autorizzato

**I COMPONENTI
DELL'INALATORE DI
INSULINA**



Medicinale

COME ASSUMERE LA DOSE	
<p>1. Preparazione dell'inalatore</p> <p>Tenga l'inalatore in mano. Si accerti che la parola "EXUBERA" posta in alto sia rivolta verso di lei.</p>	
<p>Afferri l'anello nero posto alla base e lo usi per tirare la base fuori dalla camera.</p>	
<p>Sentirà un click quando l'inalatore sarà completamente allungato e bloccato al punto giusto. La base della camera DEVE trovarsi sopra il pulsante grigio.</p>	

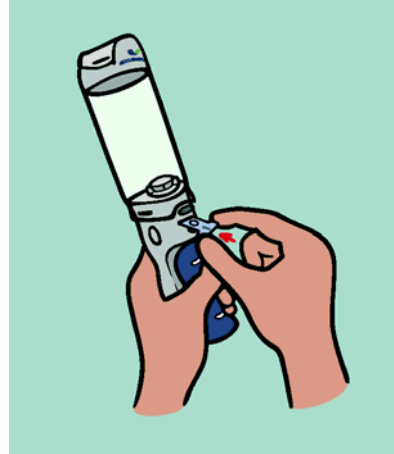
2. Caricamento del blister di insulina

Tenga il blister dalla parte della linguetta con la parte stampata verso l'alto e, con la tacca rivolta verso l'inalatore di insulina, inserisca il blister.

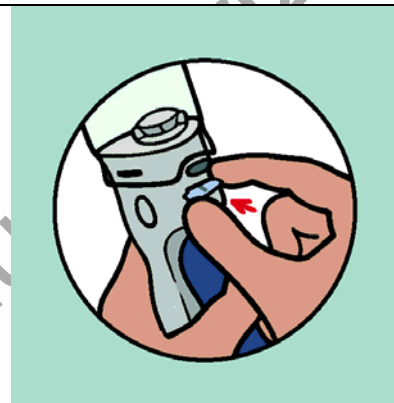
Il blister da 1 mg è stampato con inchiostro verde ed ha un puntino in rilievo sull'estremità sporgente di ogni singolo blister.

Il blister da 3 mg è stampato con inchiostro blu ed ha tre puntini in rilievo sull'estremità sporgente di ogni singolo blister.

E' possibile sentire i puntini in rilievo anche quando il blister è già inserito in modo da potersi accertare che si sta utilizzando la dose corretta.

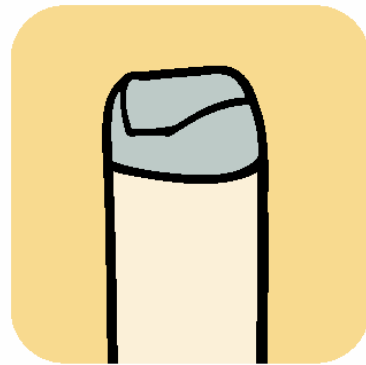


Faccia scivolare fino in fondo il blister di insulina nell'apposito alloggiamento.



3. Preparazione per la somministrazione

Accertarsi che il boccaglio sia chiuso.



Estrarre l'impugnatura blu fin dove possibile.



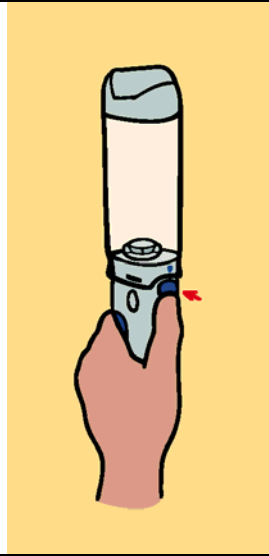
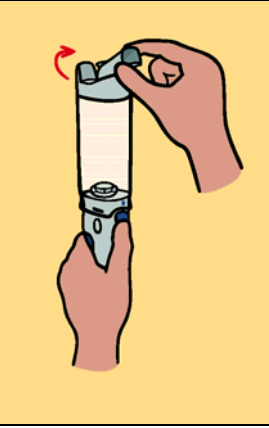
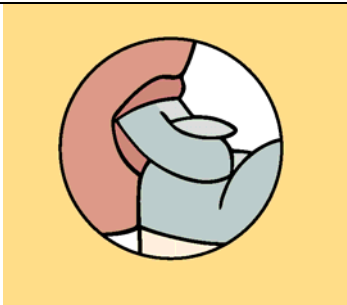
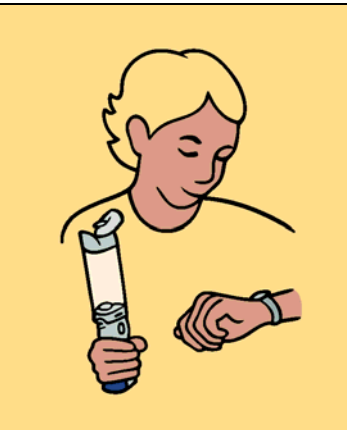
Stringere l'impugnatura finché non si chiude di scatto.

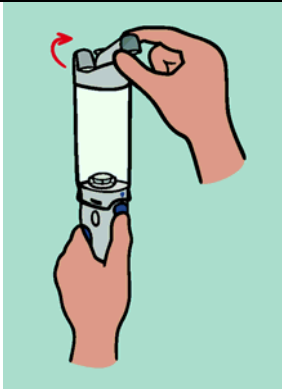
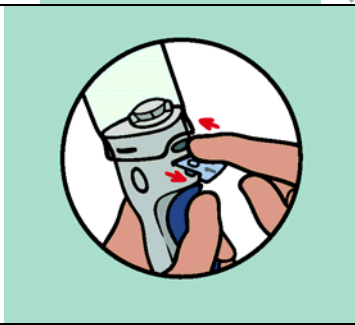





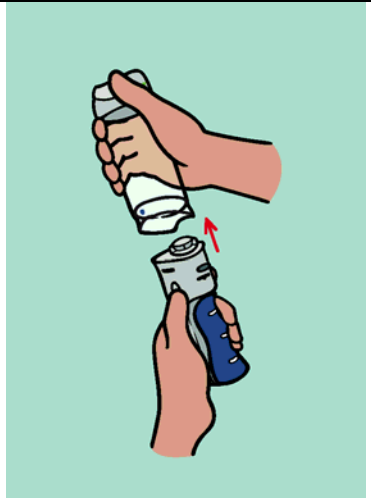
Mettersi in posizione eretta, in piedi o da seduti.

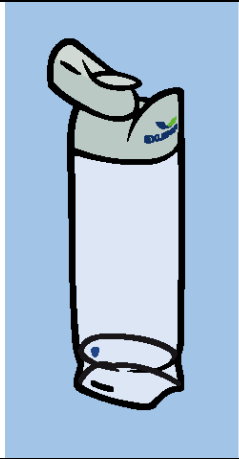
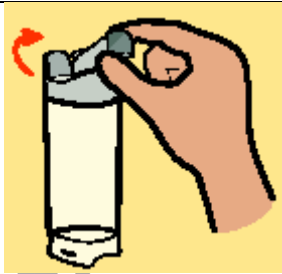
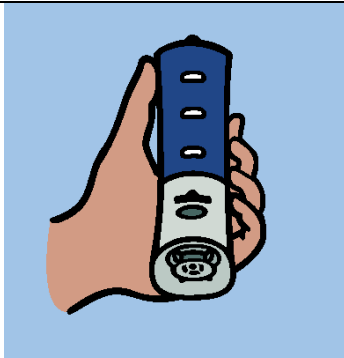
Espirare normalmente.

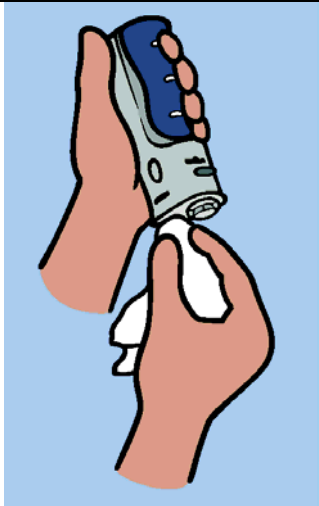
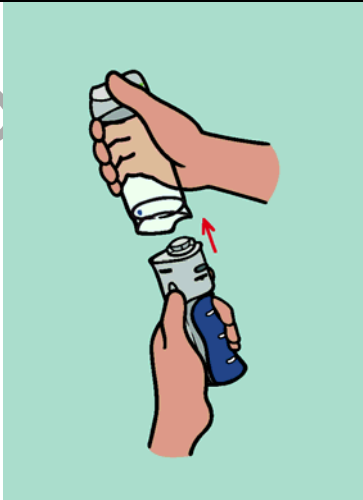



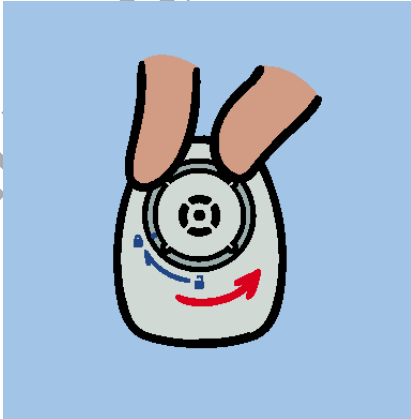
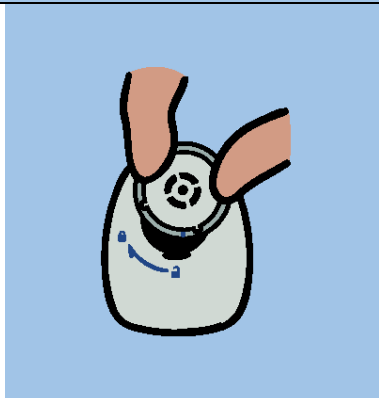
<p>4. Inalazione della dose di insulina</p> <p>Eeguire le seguenti fasi in rapida sequenza.</p> <p>Tenere l'inalatore di insulina in posizione verticale con il pulsante blu rivolto verso di sé. Premere il pulsante blu fino a sentire un "click" ed osservare la polvere di insulina nebulizzata che compare nella camera.</p>	
<p>Dopo la comparsa dell'insulina nebulizzata, ruotare immediatamente il boccaglio. Ora il boccaglio deve essere rivolto verso di lei.</p>	
<p>Porre rapidamente le labbra attorno al boccaglio, creando una perfetta tenuta in modo da evitare che l'insulina fuoriesca.</p> <p>Non bloccare l'apertura del boccaglio con la lingua o con i denti. Non soffiare nel boccaglio.</p> <p>Inspirare lentamente e profondamente l'insulina nebulizzata in un unico respiro, attraverso la bocca.</p>	
<p>Non soffiare nel boccaglio.</p> <p>Togliersi il boccaglio dalla bocca.</p> <p>Chiudere la bocca e trattenere il respiro per 5 secondi.</p> <p>Espirare normalmente.</p>	

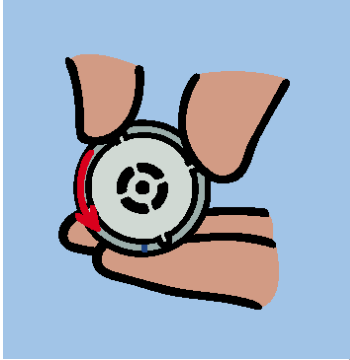
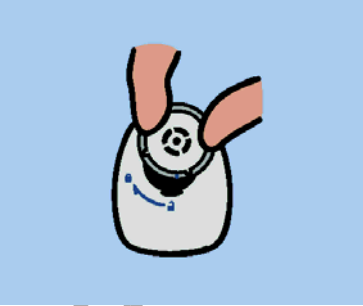
<p>5. Dopo l'inalazione della dose. Riportare il boccaglio alla posizione chiusa.</p>	
<p>Premere il pulsante grigio ed estrarre il blister d'insulina.</p> <p>Se in base al dosaggio prescritto è necessario un altro blister, ripetere i passaggi 2, 3 e 4.</p>	
<p>6. Dopo il completamento dell'inalazione della dose</p> <p>Premere contemporaneamente i due pulsanti di rilascio della camera situati sui lati della base. Far scorrere nuovamente la base all'interno della camera.</p>	
<p>COME PRENDERSI CURA DELL'INALATORE DI INSULINA</p>	
<p>E' importante eseguire le seguenti operazioni per tenere pulito l'Inalatore di insulina e garantirne il corretto funzionamento.</p>	

Smontaggio dell'Inalatore di insulina	
<p>Tenere l'inalatore di insulina nel palmo della mano. Accertarsi che la parola "EXUBERA" posta in alto sia rivolta verso di sé.</p>	
<p>Afferrare l'anello nero posto alla base e tirarlo per far scorrere la base fuori dalla camera.</p>	
<p>Con una mano, premere contemporaneamente i due pulsanti di rilascio della camera posti ai lati della base. Con l'altra mano, estrarre completamente la base dalla camera.</p>	

Pulizia	
<p>Una volta alla settimana: pulire la camera e il boccaglio</p>	
<p>Come Smontare l'inalatore di insulina.</p>	<p>Vedere sopra</p>
<p>Ruotare il boccaglio in posizione aperta.</p>	
<p>Inumidire un panno pulito e morbido ed utilizzare del sapone liquido neutro per pulire la parte esterna ed interna della camera e del boccaglio. NON lavare la camera in lavastoviglie.</p>	
<p>Risciacquare a fondo la camera e il boccaglio con acqua tiepida.</p>	
<p>Lasciarli asciugare all'aria. Assicurarsi che non siano rimaste delle gocce d'acqua e quindi chiudere il boccaglio. Riattaccare la camera alla base.</p>	
<p>Per istruzioni su come attaccare la camera alla Base consulti la sezione "Assemblaggio dell'inalatore di insulina".</p>	
<p>Se la camera dopo essere stata lavata non è asciutta prima della somministrazione della dose successiva, utilizzare la camera di ricambio.</p>	
<p>Una volta alla settimana: pulire la base</p>	

<p>Come</p>	
<p>Non immergere la base nell'acqua.</p> <p>Non bagnare l'interno dell'Unità di Rilascio dell'Insulina.</p> <p>Non usare sapone o altre sostanze detergenti.</p> <p>Inumidire con acqua un panno pulito e soffice.</p> <p>Tenere capovolta la base in modo da lavare la parte superiore, evitando infiltrazioni d'acqua all'interno dell'Unità di Rilascio dell'Insulina. Non estrarre l'Unità di Rilascio dell'Insulina durante questa operazione. Tenere chiusa l'impugnatura blu della base.</p> <p>Pulire solo le superfici SUPERIORE ed ESTERNA della base. Non pulire l'alloggiamento per l'inserimento del blister.</p>	
<p>Assemblaggio dell'Inalatore di insulina</p> <p>Allineare la sommità della base all'estremità aperta della camera. Il punto blu posto alla base della camera deve trovarsi sullo stesso lato del pulsante blu.</p> <p>Premere contemporaneamente i due pulsanti di rilascio della camera posti ai lati della base. Spingere la base fino in fondo all'interno della camera.</p>	
<p>Conservare l'inalatore di insulina in un luogo asciutto a temperatura ambiente.</p>	

<p>SOSTITUZIONE DELL'UNITA' DI RILASCIO DELL'INSULINA (URI)</p>	
<p>Sostituire l'Unità di Rilascio dell'Insulina</p> <p>Ogni 2 settimane Deve evitare di assumere EXUBERA in condizioni di umidità (p.es. in una stanza da bagno dopo la doccia) perché ciò può determinare l'assunzione di una quantità di insulina inferiore di quella di cui ha bisogno (vedere il foglio delle istruzioni separato "Informazioni per l'Uso"). Se durante l'uso accidentalmente l'inalatore viene esposto a condizioni di umidità, la dose di insulina che assume potrà essere ridotta. In questo caso, prima dell'inalazione successiva dovrà sostituire l'Unità di Rilascio di Insulina.</p>	
<p>Come</p>	
<p><u>Estrarre l'Unità di Rilascio dell'Insulina utilizzata</u></p> <p>Una volta rimossa la camera dalla base (vedere "Smontaggio dell'inalatore di insulina"), tenere la base in mano con il pulsante grigio rivolto verso di sé. Ruotare l'Unità di Rilascio dell'Insulina usata di circa un quarto di giro in senso antiorario, verso il simbolo di apertura.</p>	
<p>Estrarre dalla base l'Unità di Rilascio di Insulina utilizzata tirandola verso l'alto e gettarla via.</p> <p>Eliminare in modo sicuro l'Unità di Rilascio dell'Insulina utilizzata secondo le procedure locali. In alternativa consultare un operatore sanitario.</p>	

<p><u>Inserire una nuova Unità di Rilascio dell'Insulina</u></p> <p>Estrarre l'Unità di Rilascio dell'Insulina dalla confezione.</p> <p>Afferrare la nuova Unità di Rilascio dell'Insulina in modo che la sua sommità sia rivolta verso di sé. Vi si noterà una linea blu. Tenendo l'Unità di Rilascio dell'Insulina con una mano, ruotarne al massimo la sommità in senso antiorario.</p>	
<p>Allineare la linea blu posta sulla sommità dell'Unità di Rilascio dell'Insulina con il simbolo di apertura posto sulla sommità della base.</p> <p>Spingere delicatamente l'Unità di Rilascio dell'Insulina nella Base. Non forzare, in quanto dovrebbe collocarsi facilmente nella propria sede. (In caso di difficoltà o se la nuova Unità di Rilascio dell'Insulina non si inserisce saldamente nella propria sede, rimuoverla e riprovare).</p>	
<p>Ruotare la sommità dell'Unità di Rilascio dell'Insulina in senso orario fino a portare la linea blu in corrispondenza del simbolo di chiusura posto sulla sommità della base. La nuova Unità di Rilascio dell'Insulina è ora bloccata in posizione.</p>	