

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EXUBERA 1 mg pulbere unidoză de inhalat.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare blister pentru eliberarea unei unități dozate conține insulină umană 1 mg.

Expunerea la insulină umană în urma administrării a trei blistere de 1 mg este semnificativ mai mare decât cea rezultată în urma administrării unui blister de 3 mg. De aceea, un blister de 3 mg nu este echivalent cu trei blistere de 1 mg (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2).

Produs prin tehnologia ADN recombinant pe celule de *Escherichia coli*.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere unidoză de inhalat.

Pulbere albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

EXUBERA este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu diabet zaharat de tip 2 necontrolat adecvat cu antidiabetice orale și necesitând insulinoterapie.

De asemenea, EXUBERA este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu diabet zaharat de tip 1, în asociere cu insulina cu acțiune lungă sau intermediară, administrată subcutanat, la care potențialele beneficii ale adăugării insulinei inhalatorii depășesc potențialele probleme de siguranță (vezi pct. 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

EXUBERA (insulină umană inhalatorie) este o insulină umană cu acțiune rapidă, destinată utilizării în diabetul zaharat de tip 1 sau de tip 2. Insulina umană inhalatorie poate fi utilizată în monoterapie sau în asociere cu antidiabeticele orale și/sau insulinele cu acțiune lungă sau intermediară cu administrare subcutanată, în vederea optimizării controlului glicemiei.

EXUBERA este disponibil sub formă de blistere pentru eliberarea unei unități dozate de 1 mg și 3 mg, destinate administrării intrapulmonare prin inhalare orală, numai prin intermediul inhalatorului insulinic.

Inhalarea consecutivă a trei blistere pentru eliberarea unei unități dozate de 1 mg are drept rezultat o expunere la insulină semnificativ mai mare decât inhalarea unui blister pentru eliberarea unei unități dozate de 3 mg. Din acest motiv, nu este permisă substituirea a trei blistere pentru eliberarea unei unități dozate de 1 mg cu un blister pentru eliberarea unei unități dozate de 3 mg (vezi pct. 2, 4.4 și 5.2).

Acțiunea insulinei umane inhalatorii se instalează mai rapid decât cea a insulinei umane cu acțiune rapidă administrată subcutanat. Datorită instalării rapide a efectului, insulina umană inhalatorie trebuie administrată cu 10 minute înainte de începutul mesei.

Posologia de inițiere și modificările ulterioare ale acesteia (doza și momentul trebuie determinate individual de către medic și ajustate în funcție de răspunsul și necesitățile individuale ale pacientului (de exemplu: dietă, activitate fizică și stil de viață).

Doze zilnice și momente ale administrării

Dozajul insulinei nu respectă reguli fixe. Totuși, o doză zilnică recomandată la inițierea tratamentului se bazează pe următoarea formulă de calcul:

Greutate corporală (kg) X 0,15 mg/kg = Doza zilnică totală (mg). Doza zilnică totală trebuie fracționată în trei doze pre-prandiale.

Un ghid pentru aproximarea dozelor inițiale pre-prandiale de EXUBERA, pe baza greutății corporale a pacientului, este furnizat în Tabelul 1:

Greutatea pacientului	Doza inițială pentru o masă	Doza aproximativă în U.I.	Numărul de blistere a câte 1 mg pentru o doză	Numărul de blistere a câte 3 mg pentru o doză
30-39,9 kg	1 mg pentru o masă	3 UI	1	-
40-59,9 kg	2 mg pentru o masă	6 UI	2	-
60-79,9 kg	3 mg pentru o masă	8 UI	-	1
80-99,9 kg	4 mg pentru o masă	11 UI	1	1
100-119,9 kg	5 mg pentru o masă	14 UI	2	1
120-139,9 kg	6 mg pentru o masă	16 UI	-	2

Tabelul 1: Ghid pentru aproximarea dozelor inițiale, pre-prandiale de EXUBERA (pe baza greutății corporale a pacientului)

Un blister de 1 mg insulină inhalatorie este aproximativ echivalent cu 3 UI insulină umană rapidă injectată subcutanat. Un blister de 3 mg insulină inhalatorie este aproximativ echivalent cu 8 UI insulină umană rapidă injectată subcutanat. Tabelul 1 de mai sus prezintă doza aproximativă, în UI de insulină umană rapidă, pentru dozele inițiale (pre-prandiale) de EXUBERA în mg.

EXUBERA trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu greutate corporală mică. Nu este recomandată administrarea EXUBERA la pacienți ce necesită ajustări mai mici de 1 mg ale dozei (vezi pct. 4.4).

Pot fi necesare ajustări ale dozei în funcție de dimensiunea și compoziția în substanțe nutritive a meselor, momentul zilei (necesarul de insulină este mai mare dimineața), glicemia pre-prandială, efortul fizic recent sau anticipat.

În cursul bolilor respiratorii intercurante (de exemplu: bronșită, infecții ale căilor respiratorii superioare), pot fi necesare monitorizarea strictă a glicemiei și ajustări individuale ale dozei (vezi pct. 4.4).

Pentru mai multe detalii legate de modul de utilizare al inhalatorului insulinic, vezi instrucțiunile de utilizare (IDU).

Insuficiență hepatică și renală

La pacienții cu insuficiență hepatică sau renală, necesarul de insulină poate fi diminuat.

Copii și adolescenți

Deoarece siguranța utilizării pe termen lung a insulinei umane inhalatorii nu a fost stabilită la pacienții copii și adolescenți cu diabet zaharat, utilizarea sa nu este recomandată la pacienții cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 5.2).

Vârstnici

La pacienții cu vârste ≥ 75 ani, experiența privind utilizarea insulinei umane inhalatorii este limitată.

Insuficiența cardiacă congestivă

La pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, experiența privind administrarea insulinei inhalatorii este foarte limitată, din acest motiv utilizarea sa nefiind recomandată la astfel de pacienți, la care funcția pulmonară este semnificativ alterată.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Hipoglicemie.

Pacienții nu trebuie să fumeze în timpul tratamentului cu EXUBERA și trebuie să fi renunțat la fumat cu cel puțin 6 luni înainte de inițierea tratamentului cu EXUBERA. Dacă pacientul începe sau reia fumatul, administrarea EXUBERA trebuie întreruptă imediat, datorită riscului crescut de hipoglicemie, recurgându-se la un tratament alternativ (vezi pct. 5.2).

Astm bronșic slab controlat, instabil sau sever.

Bronhopneumopatie obstructivă cronică obstructivă (BPOC) severă (stadiul III sau IV GOLD).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții care au început tratamentul cu EXUBERA trebuie să primească instrucțiuni detaliate de utilizare a inhalatorului (vezi IDU). Pacienții trebuie să inhaleze pulberea de insulină prin piesa bucală, într-o singură inhalație, lentă și constantă. După aceea, pacienții trebuie să-și țină respirația timp de 5 secunde și să expire normal. Pentru a asigura o administrare optimă și constantă a substanței active, este necesară utilizarea constantă a unei tehnici standard de inhalare.

În momentul administrării dozei, pacienții trebuie să evite expunerea la umiditate relativ mare, cum ar fi aburii dintr-o sală de baie.

Expunerea inadecvată a inhalatorului insulenic la umezeală foarte mare în timpul utilizării, de regulă, conduce la scăderea consecutivă a dozei de insulină eliberată din inhalator. În acest caz, unitatea de eliberare a insulinei (UEI) se impune a fi înlocuită înainte de următoarea inhalare (vezi pct. 6.6).

Dozaj

Schimbarea tratamentului pacientului pe o insulină de alt tip sau marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă, deoarece acest lucru poate necesita modificarea dozelor de insulină.

Inhalarea consecutivă a trei blistere pentru eliberarea unei unități dozate de 1 mg provoacă o expunere la insulină semnificativ mai mare decât inhalarea unui blister pentru eliberarea unei unități dozate de

3 mg. Din acest motiv, nu este permisă substituirea a trei blistere pentru eliberarea unei unități dozate de 1 mg cu un blister pentru eliberarea unei unități dozate de 3 mg (vezi pct. 2, 4.2 și 5.2).

În cazul indisponibilității temporare a blisterului de 3 mg, acesta va fi substituit cu două blistere de 1 mg, în condițiile monitorizării stricte a glicemiei.

Un blister de 1 mg insulină inhalatorie este aproximativ echivalent cu 3 UI de insulină umană cu acțiune rapidă administrată subcutanat. EXUBERA trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu greutate corporală mică. Nu este recomandată administrarea EXUBERA la pacienții care necesită ajustări ale dozei mai mici de 1 mg (vezi pct. 4.2).

Hipoglicemia

Hipoglicemia, în general, cea mai frecventă reacție adversă a insulinoterapiei, inclusiv cu EXUBERA, precum și a multor antidiabetice orale, se poate instala dacă doza de insulină este prea mare în raport cu necesarul de insulină. Crizele hipoglicemice severe, în special dacă sunt recidivante, pot provoca leziuni neurologice. Episoadele hipoglicemice prelungite sau severe pot pune în pericol viața.

Simptomele hipoglicemiei se instalează de obicei brusc. Printre acestea se pot număra transpirațiile reci, răceala și paloarea tegumentelor, astenia, nervozitatea sau tremorul, anxietatea, oboseala sau slăbiciunea neobișnuite, confuzia, dificultățile de concentrare, amețelile, foamea excesivă, tulburările de vedere, cefaleea, greața și palpitațiile. Hipoglicemia severă poate duce la pierderea conștienței și/sau convulsii și poate avea drept rezultat alterarea temporară sau permanentă a funcțiilor cerebrale sau chiar decesul.

În general, hipoglicemia poate fi corectată printr-un aport imediat de glucide. Pentru a putea acționa rapid, pacienții trebuie să aibă asupra lor glucoză în permanență.

Omiterea unei mese sau un efort fizic intens, neprevăzut pot duce la instalarea hipoglicemiei. Pacienții la care s-a obținut un control glicemic îmbunătățit, de exemplu, prin intensificarea insulinoterapiei, pot resimți o modificare a simptomelor uzuale de avertizare a hipoglicemiei și trebuie avertizați corespunzător.

Simptomele uzuale de avertizare a hipoglicemiei pot să dispară la pacienții cu diabet zaharat cu evoluție îndelungată.

Un număr mic de pacienți, care au prezentat hipoglicemie după trecerea de la tratamentul cu insulină animală la tratamentul cu insulină umană, au relatat că simptomele precoce de avertizare a hipoglicemiei au fost mai puțin pronunțate sau diferite față de cele resimțite în timpul tratamentului cu forma anterioară de insulină.

Înainte de a călători în zone cu fusuri orare diferite, pacientul trebuie sfătuit să-și întrebe medicul, deoarece acest lucru poate însemna că pacientul trebuie să-și administreze insulina și să-și ia mesele la ore diferite.

Stabilirea incorectă a posologiei sau întreruperea tratamentului, mai ales la diabeticii insulinodependenți, poate duce la hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, tulburări cu potențial letal.

În condițiile administrării împreună cu alte antidiabetice, este necesară ajustarea atentă a dozelor fiecărui antidiabetic, pentru a determina doza optimă necesară pentru obținerea efectului farmacologic dorit.

Necesarul insulinic poate fi modificat de afecțiunile intercurrente, cum sunt: boli, tulburări emoționale sau stres.

Siguranța pulmonară

Tulburările respiratorii de fond

EXUBERA nu trebuie utilizat la pacienții cu boli pulmonare, cum sunt: astmul bronșic și BPOC, neexistând suficiente date care să susțină administrarea sa în condiții de siguranță la acești pacienți.

Administrarea concomitentă de bronhodilatatoare cum este salbutamolul poate crește absorbția de EXUBERA, crescând astfel riscul de hipoglicemie (în cazul administrării pentru calmarea simptomatologiei respiratorii acute) (vezi pct. 4.5)

Afectare respiratorie

Bronhospasmul se poate instala rar. Toți pacienții care suferă o astfel de reacție trebuie să întrerupă administrarea EXUBERA și să solicite imediat asistență medicală. Reluarea administrării EXUBERA necesită o evaluare atentă a riscurilor și poate fi făcută numai sub monitorizare medicală strictă, având la dispoziție mijloace clinice adecvate.

Diminuarea funcției pulmonare

În studiile clinice au fost observate diferențe mici, dar semnificative între grupurile de tratament, în ceea ce privește diminuarea funcției pulmonare (în special volumul expirator forțat într-o secundă (FEV_1)), în favoarea subiecților tratați cu medicament comparator. În studiile clinice cu durata de până la doi ani, nu a existat o accelerare a diminuării funcției pulmonare după o perioadă de 3-6 luni. Aceste mici diferențe între grupuri au dispărut într-un interval de 6 săptămâni, în condițiile întreruperii tratamentului după 2 ani (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Toți pacienții la care se inițiază tratamentul cu EXUBERA trebuie să efectueze un examen al funcției pulmonare inițiale (de exemplu, spirometrie pentru măsurarea FEV_1). Eficacitatea și siguranța insulinei umane inhalatorii nu au fost stabilite la pacienți cu valori inițiale ale $FEV_1 < 70\%$ din valoarea prevăzută și, din acest motiv, nu se recomandă utilizarea insulinei umane inhalatorii la acest grup de pacienți. După primele 6 luni de tratament este recomandat un examen suplimentar al funcției pulmonare. Dacă, la 6 luni, se observă o diminuare cu $<15\%$ a FEV_1 , spirometria trebuie repetată la 1 an și apoi anual. Dacă, la 6 luni, se observă o diminuare de $15-20\%$ sau $>500\text{ml}$ față de valorile inițiale ale funcției pulmonare, spirometria trebuie repetată după 3 luni.

La pacienții la care se confirmă (prin cel puțin două testări consecutive, la intervale de 3-4 săptămâni) o reducere a $FEV_1 >20\%$ față de valorile inițiale, tratamentul cu EXUBERA trebuie întrerupt, iar pacientul monitorizat în funcție de recomandările clinice. Nu există experiență în ceea ce privește reluarea tratamentului cu EXUBERA la pacienții la care funcția pulmonară revine la valorile inițiale.

Pacienții ce acuză dispnee în timpul tratamentului cu EXUBERA trebuie examinați în vederea depistării unor eventuale afecțiuni pulmonare sau cardiace. În cazul prezenței unui edem pulmonar sau atunci când există o diminuare relevantă clinic a funcției pulmonare, EXUBERA va fi întrerupt, iar pacientul va fi tratat cu insulină injectabilă.

Afecțiuni respiratorii intercurrente

În cadrul studiilor clinice, EXUBERA a fost administrat la pacienți cu afecțiuni respiratorii intercurrente (de exemplu: bronșită, infecții ale căilor respiratorii superioare). În aceste studii, nu a fost observat un risc crescut de hipoglicemie sau un control glicemic inadecvat. În cursul afecțiunilor respiratorii intercurrente poate fi necesară o monitorizare strictă a glicemiei, precum și ajustarea individuală a dozelor (vezi pct. 4.2). Nu există experiență în ceea ce privește administrarea EXUBERA la pacienții cu pneumonie.

Persoane care au renunțat la fumat

În cadrul studiilor clinice cu Exubera, au existat 6 cazuri noi diagnosticate de tumori maligne primare pulmonare la pacienții tratați cu Exubera și 1 caz nou diagnosticat la pacienții care au fost tratați cu medicamentul comparator. În cadrul experienței după punerea pe piață a existat, de asemenea, 1 caz de tumoră pulmonară primară la pacienții tratați cu Exubera. În cadrul studiilor clinice controlate cu Exubera, incidența cancerului pulmonar primar nou diagnosticat per 100 pacienți-ani expunere la medicamentul de studiu a fost 0,13 (5 cazuri la 3800 pacienți-ani) pentru pacienții tratați cu Exubera și 0,03 (1 caz la 3900 pacienți-ani) la pacienții care au fost tratați cu medicamentul comparator. Numărul cazurilor a fost prea mic pentru a putea determina dacă apariția acestor evenimente are legătură cu tratamentul cu Exubera. Toți pacienții care au fost diagnosticați cu cancer pulmonar au fost fumători de țigarete.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Mai multe substanțe pot afecta metabolismul glucozei și pot impune ajustarea dozelor de insulină.

Printre substanțele care pot accentua efectul de scădere a glicemiei și crește riscul de hipoglicemie se numără antidiabeticele orale, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), inhibitorii monoaminooxidazei (IMAO), beta-blocantele neselective, salicilații și antibioticele din familia sulfonamidelor.

Administrarea de salbutamol înainte de inițierea tratamentului cu EXUBERA poate conduce la creșterea absorbției de insulină (vezi pct. 5.2).

Administrarea de fluticazonă înainte de inițierea tratamentului cu EXUBERA nu pare să afecteze absorbția insulinei (vezi pct. 5.2).

Fumatul activ mărește semnificativ, în timp ce expunerea pasivă la fumul de țigară a nefumătorilor reduce viteza și proporția absorbției EXUBERA (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Substanțe care pot reduce efectul de scădere a glicemiei includ: corticosteroizii, danazolul, contraceptivele orale, hormonii tiroidieni, hormonul de creștere, simpatomimeticele și tiazidele. Octreotidul/lanreotidul pot atât crește, cât și diminua necesarul insulinic.

Administrarea de beta-blocante poate masca simptomele hipoglicemiei. Alcoolul poate intensifica și prelungi efectul hipoglicemiant al insulinei.

Administrarea de EXUBERA cu 10 minute înainte de administrarea de salbutamol nu a afectat răspunsul bronhodilatator la salbutamol (la subiecții nediabetici cu astm bronșic ușor-moderat).

Alte medicamente care pot altera absorbția pulmonară sau permeabilitatea pulmonară nu au fost studiate. În condițiile utilizării insulinei umane inhalatorii la acești pacienți este necesară monitorizarea strictă a glicemiei și stabilirea treptată, corespunzătoare a dozelor. Administrarea concomitentă de EXUBERA și astfel de medicamente trebuie făcută cu prudență.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există experiență clinică în ceea ce privește administrarea EXUBERA în timpul sarcinii. Insulina inhalatorie induce frecvent formarea de anticorpi anti-insulinici, al căror risc pentru făt nu este cunoscut. Din acest motiv, EXUBERA nu trebuie utilizată în timpul sarcinii. Dacă o pacientă tratată cu EXUBERA rămâne gravidă, insulina inhalatorie trebuie înlocuită cu o insulină adecvată administrată subcutanat.

Femeile care alăptează pot necesita ajustarea dozelor de insulină și a dietei.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

În mod similar administrării altor insuline, capacitatea de a se concentra și reacționa a pacientului poate fi afectată în urma hipoglicemiei. Aceasta poate reprezenta un risc în situațiile în care aceste capacități au o importanță deosebită (de exemplu conducerea unui vehicul sau folosirea utilajelor).

4.8 Reacții adverse

Siguranța EXUBERA administrat în monoterapie sau în asociere cu insulină subcutanată sau antidiabetice orale a fost evaluată în studii clinice cuprinzând peste 2700 pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau tip 2, inclusiv peste 1975 adulți care au fost tratați mai mult de 6 luni și peste 745 adulți la care s-a administrat EXUBERA mai mult de 2 ani.

Tabelul de mai jos conține reacțiile observate în studii clinice controlate care au inclus peste 1970 pacienți tratați cu EXUBERA.

Aparate și sisteme	Foarte frecvente (≥ 1/10)	Frecvente (≥ 1/100, < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1000, < 1/100)
Infecții și infestări			Faringită
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Dispnee Tuse productivă Iritație faringiană Uscăciune faringiană	Epistaxis Bronhospasm Wheezing Disfonie Durere faringo-laringiană Afecțiuni amigdalene
Tulburări gastro-intestinale			Uscăciunea gurii
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Durere toracică

Notă: În programul clinic global, care a inclus studii prelungite necontrolate, au existat două cazuri de exsudate pleurale, în care nu a putut fi exclus un efect asociat tratamentului.

Hipoglicemia

Similar altor insuline, hipoglicemia a fost reacția adversă cea mai frecvent observată la pacienții tratați cu EXUBERA.

Tusea

Tusea a apărut, în general, la interval de câteva secunde sau minute de la inhalarea insulinei și a fost predominant ușoară ca severitate. Frecvența episoadelor de tuse s-a redus în timp. 1% dintre pacienți au întrerupt tratamentul cu EXUBERA datorită tusei.

Dispneea

Majoritatea (>95%) cazurilor de dispnee au fost considerate drept ușoare până la moderate. Dintre subiecții tratați cu EXUBERA 0,4% au întrerupt tratamentul datorită dispneei.

Durerea toracică

Mai multe simptome toracice diferite au fost semnalate ca reacții adverse asociate tratamentului, fiind grupate sub denumirea generică de durere toracică nespecifică. Majoritatea (>95%) acestor evenimente au fost raportate ca fiind ușoare până la moderate. Un subiect din grupul tratat cu EXUBERA și unul din grupul comparator au întrerupt tratamentul din cauza durerii toracice. Incidența evenimentelor adverse de toate cauzele, legate de cardiopatia ischemică, precum cea a anginei pectorale sau a infarctului miocardic, nu a crescut în urma administrării EXUBERA.

Alte reacții adverse

Diminuarea FEV₁

În studiile clinice au fost observate diferențe mici între grupurile de tratament în ceea ce privește diminuarea FEV₁, în favoarea subiecților tratați cu terapie comparatoare. În studiile clinice cu durată de până la doi ani, nu a existat o accelerare a diminuării funcției pulmonare după o perioadă de tratament de 3-6 luni. Aceste mici diferențe între grupuri au dispărut într-un interval de 6 săptămâni, în condițiile întreruperii tratamentului după 2 ani (vezi pct. 4.8 și 5.1).

O diminuare a FEV₁ de $\geq 15\%$ față de valorile inițiale a apărut la 1,3% dintre subiecții cu diabet zaharat de tip 1 tratați cu EXUBERA și la 5,0% dintre subiecții cu diabet zaharat de tip 2 tratați cu EXUBERA.

Anticorpii anti-insulinici

Anticorpii anti-insulinici se pot dezvolta în cursul tratamentului cu orice insulină, inclusiv EXUBERA. În studiile clinice, anticorpii anti-insulinici au apărut mai frecvent, iar nivelurile lor medii au fost mai mari la pacienții care au trecut de pe insulină umană subcutanată la tratamentul cu EXUBERA, comparativ cu subiecții care au continuat tratamentul cu insulină umană subcutanată. Nivelurile de anticorpi anti-insulinici au fost mai mari la pacienții cu diabet zaharat de tip 1, comparativ cu cei cu diabet zaharat de tip 2, și au atins o stare de echilibru în interval de 6-12 luni de expunere pentru ambele grupuri. Semnificația clinică a prezenței acestor anticorpi anti-insulinici nu a fost identificată.

Reacții de hipersensibilitate

Similar altor insuline, reacțiile alergice generalizate pot apărea foarte rar. Astfel de reacții la insulină sau excipienți pot fi, de exemplu, asociate cu erupții cutanate generalizate, edem angioneurotic, bronhospasm, hipotensiune arterială și șoc, care pot pune viața în pericol (vezi pct. 4.4 Respiratorii).

Edemele și tulburările de refracție oculară

Insulinoterapia poate provoca retenție de sodiu și edeme. La inițierea insulinoterapiei pot surveni anomalii de refracție oculară. De regulă, aceste reacții sunt tranzitorii.

4.9 Supradozaj

Hipoglicemia se poate instala, ca urmare a unui exces de insulină în raport cu consumul de alimente, consumul energetic, sau ambele.

Episoadele ușoare de hipoglicemie pot fi de obicei tratate prin administrarea orală de glucide. Pot fi necesare ajustarea dozelor, a conținutului meselor sau a efortului fizic.

Episoadele mai severe, cu comă, convulsii sau leziuni neurologice pot fi tratate cu glucagon intramuscular/subcutanat (0,5 până la 1 mg) sau glucoză concentrată administrată pe cale intravenoasă. De asemenea, este necesară administrarea intravenoasă de glucoză dacă pacientul nu răspunde la glucagon într-un interval de 10 până la 15 minute.

La recăpătarea conștienței, se recomandă administrarea orală de glucide pacientului, pentru evitarea recidivelor.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente utilizate în tratamentul diabetului zaharat, codul ATC: A10AF01

Mecanism de acțiune

Insulina umană reduce glicemia și stimulează procesele anabolice, în același timp reducând procesele catabolice, mărește transportul glucozei în interiorul celulelor, precum și sinteza de glicogen în mușchi și ficat, și îmbunătățește utilizarea piruvatului. Ea inhibă glicogenoliza și gluconeogeneza, crește lipogeneza în ficat și țesutul adipos și inhibă lipoliza. De asemenea, stimulează pătrunderea aminoacizilor în celule și sinteza de proteine; crește pătrunderea intracelulară a potasiului.

Insulina umană inhalatorie, la fel ca analogii săi cu acțiune rapidă, se caracterizează printr-o instalare mai rapidă a efectului său de scădere a glicemiei, comparativ cu insulina umană solubilă administrată subcutanat. Insulina umană inhalatorie are o durată a efectului de scădere a glicemiei comparabilă cu cea a insulinei umane rapide administrate subcutanat, și mai lungă decât cea a analogilor insulinici cu acțiune rapidă (vezi Figura 1).

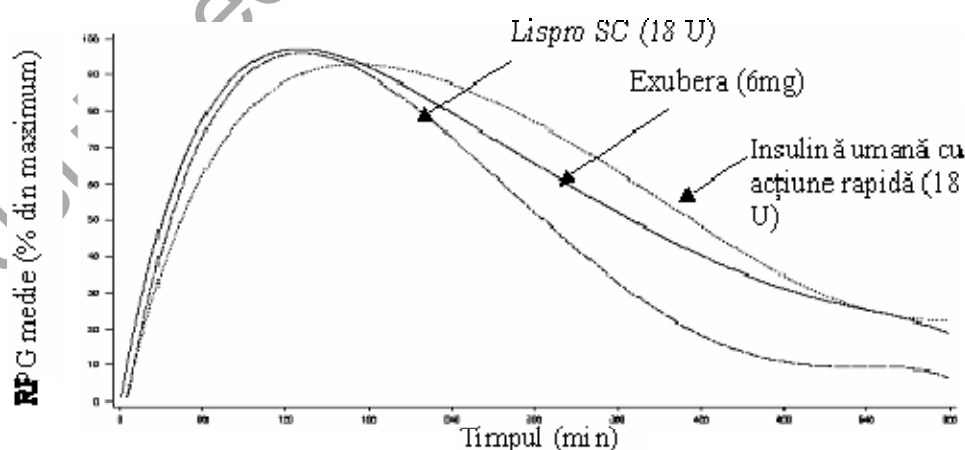


Figura 1. Media ratei de perfuzie a glucozei (RPG) normalizată față de RPGmax pentru fiecare tip de tratament în funcție de timp, la voluntarii sănătoși.

În condițiile administrării pe cale inhalatorie a insulinei umane, efectul de scădere a glicemiei se instalează într-un interval de 10-20 minute, efectul maxim fiind obținut în aproximativ 2 ore după inhalare. Durata de acțiune este de aproximativ 6 ore.

La subiecții cu diabet zaharat de tip 1 sau tip 2, insulina umană inhalatorie are un efect de scădere a glicemiei mai rapid în primele ore după administrare, comparativ cu insulina umană rapidă administrată subcutanat.

Variabilitatea intra-individuală a efectului de scădere a glicemiei al insulinei umane inhalatorii a fost în general comparabilă cu cea a insulinei umane rapide administrate subcutanat, la subiecții cu diabet zaharat de tip 1 și 2.

Utilizarea insulinei umane inhalatorii este asociată cu o creștere a frecvenței apariției și a nivelurilor de anticorpi anti-insulinici. Într-un studiu prospectiv, cu durata de 6 luni, la pacienții cu diabet zaharat de tip 1, nu au fost observate alterări în farmacodinamia glucozei în condițiile utilizării insulinei umane inhalatorii.

Informații din studiile clinice

Studiile clinice controlate efectuate la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau tip 2 au arătat că EXUBERA realizează și menține un control glicemic eficient, comparabil cu cel al insulinei umane rapide administrate subcutanat.

Diabetul zaharat de tip 1

În studiile clinice la pacienții cu diabet zaharat de tip 1, pacienții tratați cu EXUBERA în asociere cu insulină cu acțiune de lungă durată sau intermediară au prezentat reduceri similare ale valorilor HbA_{1c}, comparativ cu pacienții tratați numai cu insulină subcutanată. Procentul de pacienți care au atins obiectivul de reducere a HbA_{1c} <7,0% a fost comparabil în ambele grupuri de tratament.

Glicemia à jeun a fost semnificativ mai mică la pacienții tratați cu un regim combinat care a inclus și EXUBERA, comparativ cu cei tratați numai cu insulină umană rapidă, administrată subcutanat.

Diabetul zaharat de tip 2

Pacienții incluși într-un studiu clinic privind diabetul zaharat de tip 2, în care s-a administrat un regim de tratament conținând EXUBERA în asociere cu insulină cu acțiune de lungă durată sau intermediară au prezentat modificări similare ale valorilor HbA_{1c}, comparativ cu pacienții tratați numai cu insulină subcutanată.

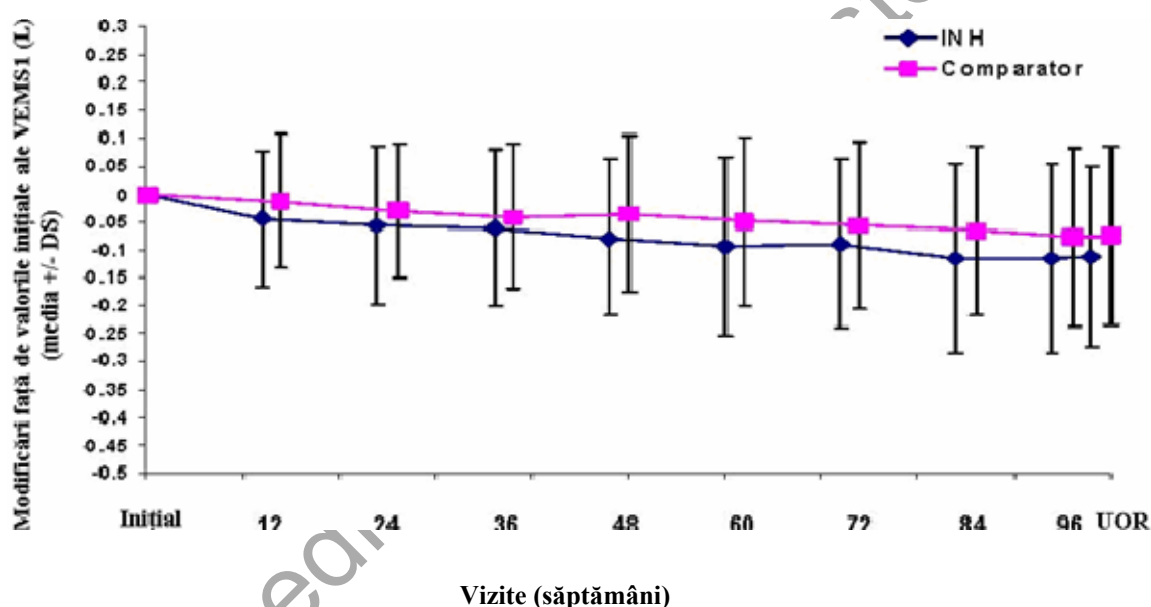
Glicemia à jeun a fost semnificativ mai mică la pacienții la care s-a administrat un regim de tratament care a inclus și EXUBERA, comparativ cu cei tratați numai cu insulină subcutanată.

În studiile clinice care au inclus pacienții cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat cu antidiabetice orale, pacienții tratați cu EXUBERA, administrată în monoterapie sau în asociere cu antidiabetice orale, au prezentat ameliorări mai accentuate ale valorilor HbA_{1c}, comparativ cu pacienții tratați numai cu antidiabetice orale. În majoritatea acestor studii, procentajele de pacienți ce au obținut niveluri HbA_{1c} <7,0% au fost mai mari în grupurile tratate cu un regim de tratament care a inclus și EXUBERA, comparativ cu grupurile tratate numai cu antidiabetice orale. Glicemia à jeun a fost similară sau inferioară la pacienții tratați cu un regim conținând EXUBERA, comparativ cu cei tratați numai cu antidiabetice orale. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 suficient controlat cu antidiabetice orale, controlul glicemic nu a fost îmbunătățit suplimentar de insulina inhalatorie.

Diminuarea FEV₁

Au fost efectuate studii randomizate, deschise, pe grupuri paralele, cu scopul de a determina modificările $FEV_{1,2}$ în urma inițierii tratamentului cu EXUBERA la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și 2. Atât subiecții tratați cu EXUBERA, cât și cei tratați cu medicamentul comparator, au suferit în timp, pe parcursul derulării acestor studii, reduceri ale funcției pulmonare (Figurile 2 și 3). După 2 ani de tratament, au apărut mici diferențe între grupurile terapeutice (în favoarea comparatorului), de 0,034L față de valorile inițiale la pacienții cu diabet zaharat de tip 1, și de 0,039L față de valorile inițiale la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

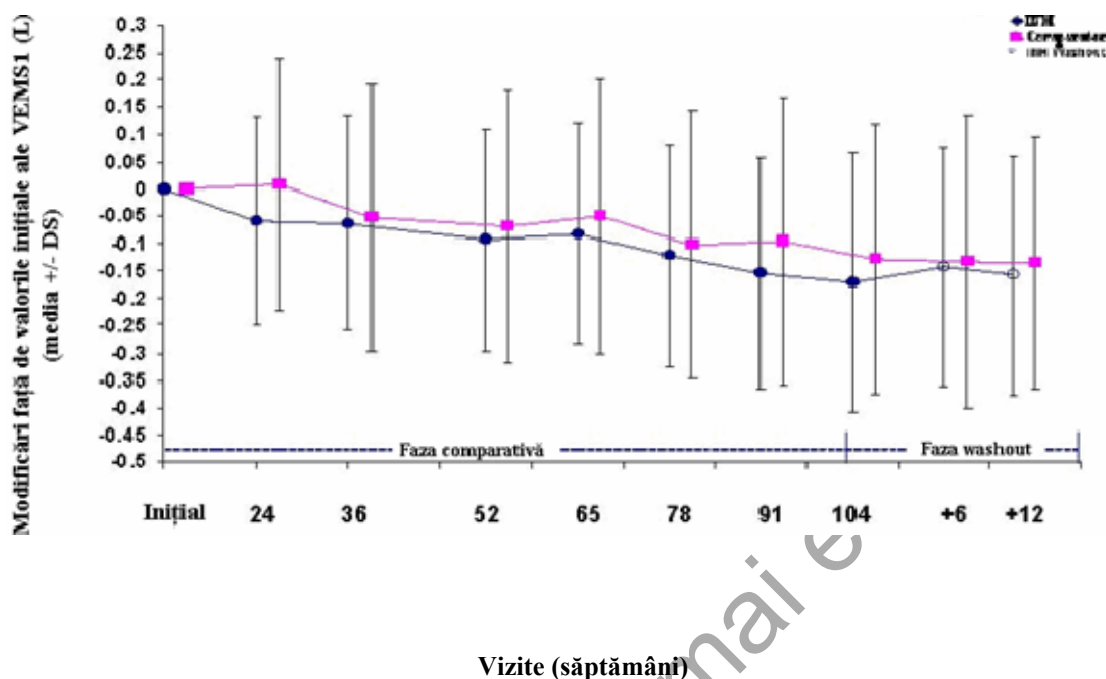
O reducere față de valorile inițiale ale FEV_1 de $\geq 15\%$ a apărut la 1,3% dintre pacienții tratați cu EXUBERA, respectiv la 1,0% dintre pacienții tratați cu comparator (pacienți cu diabet zaharat de tip 1) și la 5,0% dintre pacienții tratați cu EXUBERA, respectiv la 3,4% dintre pacienții tratați cu comparator (pacienți cu diabet zaharat de tip 2).



N = Număr de subiecți la momentul inițial, săptămâna 12, săptămâna 24, săptămâna 36, săptămâna 48, săptămâna 60, săptămâna 72, săptămâna 84, săptămâna 96, UOR.

IN H N = 236, 231, 233, 233, 235, 235, 226, 271, 208, 236. Comparator N = 253, 238, 252, 248, 252, 249, 230, 224, 216, 253

Figura 2. Modificările observate față de valorile inițiale ale FEV_1 (L) la pacienții cu diabet zaharat de tip 1.



N = Număr de subiecți la momentul inițial, săptămâna 52, săptămâna 104, săptămâna +6, săptămâna +12.
 INH și INH eliminare N = 158, 155, 143, 139, 123. Comparator N = 145, 143, 125, 129, 120.

Figura 3. Modificările observate față de valorile inițiale ale FEV_1 (L) la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

În studiile de Fază 2/3, 9 din 2498 subiecți tratați cu EXUBERA au fost excluși din studii datorită unei reduceri a funcției pulmonare; la acești pacienți, la finalul studiului, FEV_1 prezenta o diminuare de $\geq 15\%$ față de valorile inițiale. Acești subiecți au suferit o reducere medie a FEV_1 de 21% (interval 16%-33%) față de valorile inițiale și au fost tratați cu EXUBERA în medie timp de 23 luni. 6 dintre acești subiecți care au fost excluși din studii au fost supuși unor investigații de urmărire a funcției pulmonare. Dintre acești pacienți, 5 au prezentat o ameliorare semnificativă a FEV_1 după întreruperea tratamentului, iar un subiect nu a mai prezentat reduceri ulterioare, față de valoarea de la finalul studiului. Nu există informații suplimentare referitoare la ceilalți 3 subiecți.

Reversibilitatea FEV_1

La pacienții cu diabet zaharat de tip 1, diminuarea diferențelor minore între grupurile de tratament (0,010L în favoarea comparatorului) a survenit în interval de 2 săptămâni de la întreruperea administrării EXUBERA, după 12 săptămâni de tratament. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, diminuarea diferențelor minore între grupurile de tratament (0,039L în favoarea comparatorului) a survenit într-un interval de 6 săptămâni de la întreruperea administrării EXUBERA, după 2 ani de tratament (Figura 3). Într-un grup mai mic (n=36), mixt, de pacienți cu diabet zaharat de tip 1 și 2, tratați cu EXUBERA >36 luni, întreruperea tratamentului a avut drept rezultat o creștere medie a FEV_1 de 0,036L pe parcursul următoarelor 6 luni.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

Insulina umană inhalatorie este absorbită pe cale pulmonară. Insulina umană inhalatorie este absorbită tot atât de rapid ca și analogii insulinici cu acțiune rapidă și mai rapid decât insulina umană rapidă cu administrare subcutanată, atât la subiecții sănătoși, cât și la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau 2 (vezi Figura 4).

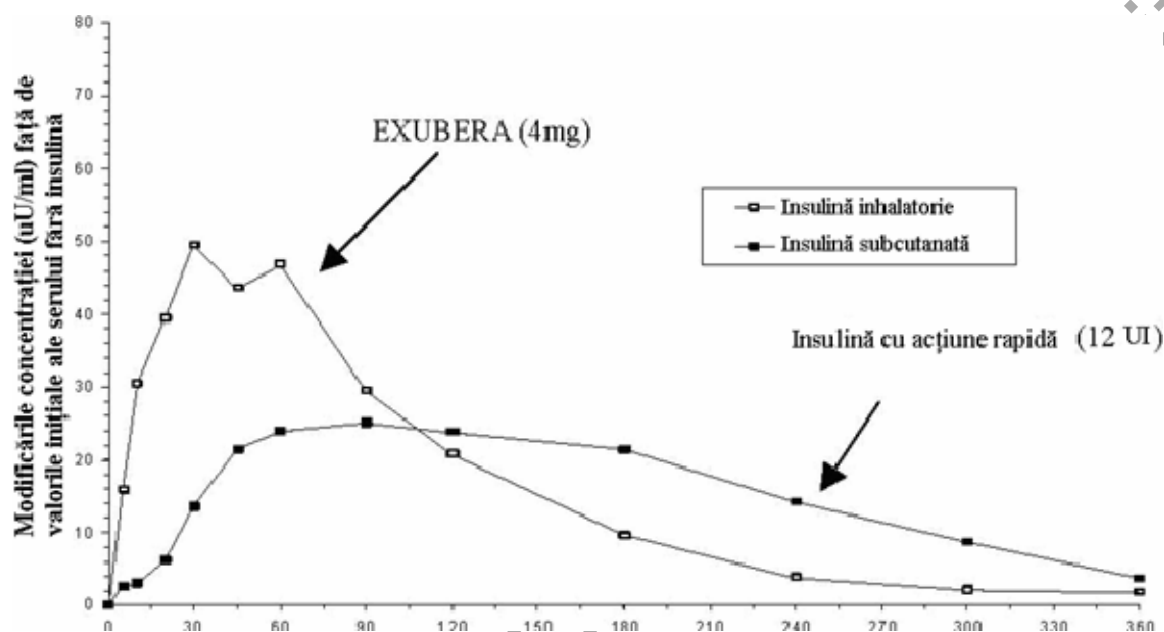


Figura 4: Modificările medii ale concentrației ($\mu\text{U/ml}$) față de valorile inițiale ale serului fără insulină, după inhalarea a 4 mg insulină umană sau injectarea subcutanată a 12 U insulină umană cu acțiune rapidă, la subiecții obezi cu diabet zaharat tip 2.

În general, timpul până la atingerea concentrației maxime de insulină ($T_{\max}$) este redus la jumătate comparativ cu cel valabil pentru insulina umană rapidă cu administrare subcutanată. În general, pentru insulina umană inhalatorie, concentrația maximă de insulină este atinsă după 45 minute. Variabilitatea intra-individuală a timpului necesar pentru atingerea concentrațiilor maxime de insulină a fost mai mică pentru insulina inhalatorie umană, comparativ cu insulina umană rapidă cu administrare subcutanată, la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau 2.

La pacienții cu diabet zaharat de tip 1, insulina umană inhalatorie a prezentat o variabilitate intra-individuală a ASC comparabilă cu cea a insulinei umane rapide cu administrare subcutanată. În ceea ce privește $C_{\max}$, variabilitatea intra-individuală a insulinei inhalatorii este mai mare decât cea a insulinei umane rapide cu administrare subcutanată. La pacienții obezi cu diabet zaharat de tip 2, variabilitatea intra-individuală a fost comparabilă sau mai mică decât cea a insulinei umane rapide cu administrare subcutanată, în ceea ce privește $C_{\max}$ și ASC.

Biodisponibilitatea relativă a EXUBERA, comparativ cu cea a insulinei umane rapide cu administrare subcutanată, este de aproximativ 10%. Spre deosebire de insulinele cu administrare subcutanată, biodisponibilitatea EXUBERA nu este influențată de Indicele de masă corporală.

Într-un studiu efectuat la subiecți sănătoși, expunerea sistemică (ASC și $C_{\max}$) a insulinei umane inhalatorii a crescut, într-o manieră aproximativ direct proporțională cu doza, de la 1 mg la 6 mg, în

condițiile administrării a maximum două blistere din fiecare concentrație, sau a unei combinații a acestora. Într-un studiu care a comparat administrarea a trei blistere a 1 mg cu cea a unui blister de 3 mg, C_{max} și ASC după inhalarea a trei blistere de 1 mg au fost cu aproximativ 30%, respectiv cu 40% mai mari decât după inhalarea unui blister de 3 mg, arătând că nu este posibilă substituirea a trei blistere de 1 mg cu un blister de 3 mg (vezi pct. 2, 4.2 și 4.4).

La subiecții sănătoși, a fost observată o biodisponibilitate cu aproximativ 40% mai mare după administrarea a trei blistere pentru eliberarea unei unități dozate de 1 mg, comparativ cu blisterul pentru eliberarea unei unități dozate de 3 mg. O explicație a acestor diferențe de biodisponibilitate pare a fi reprezentată de diferențele între raportul energie/masă al blisterelor pentru eliberarea unei unități dozate de 1 și 3 mg, deoarece, având o cantitate mai mică de pulbere într-un blister, inhalatorul acționează mai eficient în descompunerea sau de-aglomerarea acesteia, având drept rezultat o proporție mai mare de particule aerodinamice, de dimensiuni mai mici, pentru blisterul de 1 mg (vezi pct. 2 și 4.4).

Distribuția

În urma inhalării orale a unei doze unice de insulină umană, aproximativ 30% din conținutul total al blisterului rămâne în acesta sau în dispozitiv, 20% se depozitează în orofaringe, 10% în căile respiratorii, iar 40% ajunge profund în plămâni.

Studiile la animale nu au evidențiat acumularea în plămâni a insulinei umane inhalatorii.

Grupuri populaționale speciale

Fumătorii

Fumatul crește foarte mult viteza și proporția absorbției insulinei umane inhalatorii (C_{max} de aproximativ 3-5 ori, iar ASC de aproximativ 2-3 ori), putând astfel crește riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.3 și 4.5).

În condițiile administrării EXUBERA la voluntari sănătoși, după 2 ore de expunere pasivă la fum de țigară într-un mediu experimental controlat, s-a observat că ASC și C_{max} ale insulinei s-au redus cu aproximativ 17, respectiv 30% (vezi pct. 4.5).

Boli respiratorii (afecțiuni pulmonare de fond)

La subiecții non-diabetici cu astm bronșic ușor până la moderat, ASC și C_{max} ale insulinei umane inhalatorii, în absența tratamentului cu un bronhodilatator, au fost ușor mai mici decât la subiecții fără astm bronșic.

La subiecții fără diabet zaharat, cu BPOC, absorbția insulinei umane inhalatorii a fost aparent mai mare comparativ cu subiecții fără BPOC (vezi pct. 4.4).

Administrarea de salbutamol cu 30 minute înainte de inițierea tratamentului cu EXUBERA, la subiecții non-diabetici cu astm bronșic ușor până la moderat, a avut drept rezultat o creștere a ASC și C_{max} ale insulinei, de 25-51%, comparativ cu administrarea EXUBERA în monoterapie (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Administrarea de fluticazonă cu 30 minute înainte de inițierea tratamentului cu EXUBERA nu a influențat farmacocinetica EXUBERA la subiecții non-diabetici cu astm bronșic ușor până la moderat (vezi pct. 4.5).

Insuficiență renală

Nu s-a studiat efectul insuficienței renale asupra absorbției insulinei umane inhalatorii (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Nu s-a studiat efectul insuficienței hepatice asupra absorbției insulinei umane inhalatorii (vezi pct. 4.2).

Sexul

Nu au fost observate diferențe evidente între femei și bărbați, în ceea ce privește absorbția insulinei umane inhalatorii, atât la subiecții diabetici, cât și la cei non-diabetici.

Copii și adolescenți

La copiii (6-11 ani) și adolescenții (12-17 ani) cu diabet zaharat de tip 1, insulina umană inhalatorie a fost absorbită mai rapid decât insulina umană rapidă. Biodisponibilitatea insulinei umane inhalatorii, față de cea a insulinei umane rapide cu administrare subcutanată, a fost comparabilă cu cea a pacienților adulți cu diabet zaharat de tip 1 (vezi pct. 4.2).

Vârstnici

La subiecții vârstnici cu diabet zaharat de tip 2, insulina umană inhalatorie a fost absorbită mai rapid decât insulina umană rapidă administrată subcutanat. Biodisponibilitatea insulinei umane inhalatorii, față de cea a insulinei umane rapide cu administrare subcutanată, a fost comparabilă cu cea a pacienților cu diabet zaharat de tip 2 de vârstă adultă, mai tineri.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate inhalatorie, cu durata de până la 6 luni, efectuate la șobolani și maimuțe, nu au evidențiat riscuri speciale pentru căile respiratorii, care să se datoreze pulberii inhalatorii de insulină.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol
Glicină
Citrăt de sodiu (sub formă de dihidrat)
Hidroxid de sodiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

După prima deschidere a ambalajului protector exterior: 3 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

După deschiderea ambalajului protector exterior: a se păstra la temperaturi sub 25°C.

A nu se păstra la frigider sau a nu se congela blisterele pentru eliberarea unei unități dozate.

Inhalatorul și componentele sale trebuie păstrate și utilizate într-un loc uscat.

A nu se păstra la frigider sau a nu se congela inhalatorul insulenic.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Un card de blistere conține 6 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate (PVC/Aluminiu). Cinci carduri de blistere sunt ambalate într-o tăviță termosudată din plastic transparent (PET), împreună cu un desicant, și acoperite cu un capac din plastic transparent (PET). Tăvița este sigilată într-o pungă din folie laminată, împreună cu un desicant.

Dimensiuni de ambalaje disponibile:

- Cutie care conține 30 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din PVC/Aluminiu (1 pungă)
- Cutie care conține 60 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din PVC/Aluminiu (2 pungi)
- Cutie care conține 90 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din PVC/Aluminiu (3 pungi)
- Cutie care conține 180 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din PVC/Aluminiu (6 pungi)
- Cutie care conține 270 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din PVC/Aluminiu (9 pungi)
- Cutie care conține 60 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din PVC/Aluminiu (2 pungi) și 2 unități de eliberare a insulinei (UEI) de rezervă
- Cutie care conține 270 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din PVC/Aluminiu (9 pungi) și 6 unități de eliberare a insulinei (UEI) de rezervă
- O trusă care conține 90 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din PVC/Aluminiu (3 pungi), 1 inhalator insulenic, 1 cameră de rezervă și 6 unități de eliberare a insulinei (UEI) de rezervă

Suplimentar, sunt disponibile, în ambalaje separate, inhalatorul insulenic, unități de eliberare a insulinei și camera de dispersie.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Blisterele pentru eliberarea unei unități dozate de EXUBERA trebuie utilizate numai împreună cu inhalatorul insulenic.

Inhalatorul insulenic trebuie înlocuit anual.

Unitatea de eliberare a insulinei (UEI) trebuie înlocuită la intervale de 2 săptămâni.

Expunerea inadecvată a inhalatorului insulinic la umezeală foarte mare în timpul utilizării, de regulă, conduce la scăderea consecutivă a dozei de insulină eliberată din inhalator. În acest caz, unitatea de eliberare a insulinei (UEI) se impune a fi înlocuită înainte de următoarea inhalare (vezi pct. 4.4).

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Limited
Ramsgate Road, Sandwich,
Kent, CT13, 9NJ
Marea Britanie

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

24/01/2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EXUBERA 3 mg pulbere unidoză de inhalat.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare blister pentru eliberarea unei unități dozate conține insulină umană 3 mg.

Expunerea la insulină umană în urma administrării a trei blistere de 1 mg este semnificativ mai mare decât cea rezultată în urma administrării unui blister de 3 mg. De aceea, un blister de 3 mg nu este echivalent cu trei blistere de 1 mg (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2).

Produs prin tehnologia ADN recombinant pe celule de *Escherichia coli*.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere unidoză de inhalat.

Pulbere albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

EXUBERA este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu diabet zaharat de tip 2 necontrolat adecvat cu antidiabetice orale și necesitând insulinoterapie.

De asemenea, EXUBERA este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu diabet zaharat de tip 1, în asociere cu insulina cu acțiune lungă sau intermediară, administrată subcutanat, la care potențialele beneficii ale adăugării insulinei inhalatorii depășesc potențialele probleme de siguranță (vezi pct. 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

EXUBERA (insulină umană inhalatorie) este o insulină umană cu acțiune rapidă, destinată utilizării în diabetul zaharat de tip 1 sau de tip 2. Insulina umană inhalatorie poate fi utilizată în monoterapie sau în asociere cu antidiabeticele orale și/sau insulinele cu acțiune lungă sau intermediară cu administrare subcutanată, în vederea optimizării controlului glicemiei.

EXUBERA este disponibil sub formă de blistere pentru eliberarea unei unități dozate de 1 mg și 3 mg, destinate administrării intrapulmonare prin inhalare orală, numai prin intermediul inhalatorului insulinic.

Inhalarea consecutivă a trei blistere pentru eliberarea unei unități dozate de 1 mg are drept rezultat o expunere la insulină semnificativ mai mare decât inhalarea unui blister pentru eliberarea unei unități dozate de 3 mg. Din acest motiv, nu este permisă substituirea a trei blistere pentru eliberarea unei unități dozate de 1 mg cu un blister pentru eliberarea unei unități dozate de 3 mg (vezi pct. 2, 4.4 și 5.2).

Acțiunea insulinei umane inhalatorii se instalează mai rapid decât cea a insulinei umane cu acțiune rapidă administrată subcutanat. Datorită instalării rapide a efectului, insulina umană inhalatorie trebuie administrată cu 10 minute înainte de începutul mesei.

Posologia de inițiere și modificările ulterioare ale acesteia (doza și momentul trebuie determinate individual de către medic și ajustate în funcție de răspunsul și necesitățile individuale ale pacientului (de exemplu: dietă, activitate fizică și stil de viață).

Doze zilnice și momente ale administrării

Dozajul insulinei nu respectă reguli fixe. Totuși, o doză zilnică recomandată la inițierea tratamentului se bazează pe următoarea formulă de calcul:

Greutate corporală (kg) X 0,15 mg/kg = Doza zilnică totală (mg). Doza zilnică totală trebuie fracționată în trei doze pre-prandiale.

Un ghid pentru aproximarea dozelor inițiale pre-prandiale de EXUBERA, pe baza greutății corporale a pacientului, este furnizat în Tabelul 1:

Greutatea pacientului	Doza inițială pentru o masă	Doza aproximativă în U.I.	Numărul de blistere a câte 1 mg pentru o doză	Numărul de blistere a câte 3 mg pentru o doză
30-39,9 kg	1 mg pentru o masă	3 UI	1	-
40-59,9 kg	2 mg pentru o masă	6 UI	2	-
60-79,9 kg	3 mg pentru o masă	8 UI	-	1
80-99,9 kg	4 mg pentru o masă	11 UI	1	1
100-119,9 kg	5 mg pentru o masă	14 UI	2	1
120-139,9 kg	6 mg pentru o masă	16 UI	-	2

Tabelul 1: Ghid pentru aproximarea dozelor inițiale, pre-prandiale de EXUBERA (pe baza greutății corporale a pacientului)

Un blister de 1 mg insulină inhalatorie este aproximativ echivalent cu 3 UI insulină umană rapidă injectată subcutanat. Un blister de 3 mg insulină inhalatorie este aproximativ echivalent cu 8 UI insulină umană rapidă injectată subcutanat. Tabelul 1 de mai sus prezintă doza aproximativă, în UI de insulină umană rapidă, pentru dozele inițiale (pre-prandiale) de EXUBERA în mg.

EXUBERA trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu greutate corporală mică. Nu este recomandată administrarea EXUBERA la pacienți ce necesită ajustări mai mici de 1 mg ale dozei (vezi pct. 4.4).

Pot fi necesare ajustări ale dozei în funcție de dimensiunea și compoziția în substanțe nutritive a meselor, momentul zilei (necesarul de insulină este mai mare dimineața), glicemia pre-prandială, efortul fizic recent sau anticipat.

În cursul bolilor respiratorii intercurrente (de exemplu: bronșită, infecții ale căilor respiratorii superioare), pot fi necesare monitorizarea strictă a glicemiei și ajustări individuale ale dozei (vezi pct. 4.4).

Pentru mai multe detalii legate de modul de utilizare al inhalatorului insulinic, vezi instrucțiunile de utilizare (IDU).

Insuficiență hepatică și renală

La pacienții cu insuficiență hepatică sau renală, necesarul de insulină poate fi diminuat.

Copii și adolescenți

Deoarece siguranța utilizării pe termen lung a insulinei umane inhalatorii nu a fost stabilită la pacienții copii și adolescenți cu diabet zaharat, utilizarea sa nu este recomandată la pacienții cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 5.2).

Vârstnici

La pacienții cu vârste ≥ 75 ani, experiența privind utilizarea insulinei umane inhalatorii este limitată.

Insuficiența cardiacă congestivă

La pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, experiența privind administrarea insulinei inhalatorii este foarte limitată, din acest motiv utilizarea sa nefiind recomandată la astfel de pacienți, la care funcția pulmonară este semnificativ alterată.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Hipoglicemie.

Pacienții nu trebuie să fumeze în timpul tratamentului cu EXUBERA și trebuie să fi renunțat la fumat cu cel puțin 6 luni înainte de inițierea tratamentului cu EXUBERA. Dacă pacientul începe sau reia fumatul, administrarea EXUBERA trebuie întreruptă imediat, datorită riscului crescut de hipoglicemie, recurgându-se la un tratament alternativ (vezi pct. 5.2).

Astm bronșic slab controlat, instabil sau sever.

Bronhopneumopatie obstructivă cronică obstructivă (BPOC) severă (stadiul III sau IV GOLD).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții care au început tratamentul cu EXUBERA trebuie să primească instrucțiuni detaliate de utilizare a inhalatorului (vezi IDU). Pacienții trebuie să inhaleze pulberea de insulină prin piesa bucală, într-o singură inhalatie, lentă și constantă. După aceea, pacienții trebuie să-și țină respirația timp de 5 secunde și să expire normal. Pentru a asigura o administrare optimă și constantă a substanței active, este necesară utilizarea constantă a unei tehnici standard de inhalare.

În momentul administrării dozei, pacienții trebuie să evite expunerea la umiditate relativ mare, cum ar fi aburii dintr-o sală de baie.

Expunerea inadecvată a inhalatorului insulinic la umezeală foarte mare în timpul utilizării, de regulă, conduce la scăderea consecutivă a dozei de insulină eliberată din inhalator. În acest caz, unitatea de eliberare a insulinei (UEI) se impune a fi înlocuită înainte de următoarea inhalare (vezi pct. 6.6).

Dozaj

Schimbarea tratamentului pacientului pe o insulină de alt tip sau marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă, deoarece acest lucru poate necesita modificarea dozelor de insulină.

Inhalarea consecutivă a trei blistere pentru eliberarea unei unități dozate de 1 mg provoacă o expunere la insulină semnificativ mai mare decât inhalarea unui blister pentru eliberarea unei unități dozate de 3 mg. Din acest motiv, nu este permisă substituirea a trei blistere pentru eliberarea unei unități dozate de 1 mg cu un blister pentru eliberarea unei unități dozate de 3 mg (vezi pct. 2, 4.2 și 5.2).

În cazul indisponibilității temporare a blisterului de 3 mg, acesta va fi substituit cu două blistere de 1 mg, în condițiile monitorizării stricte a glicemiei.

Un blister de 1 mg insulină inhalatorie este aproximativ echivalent cu 3 UI de insulină umană cu acțiune rapidă administrată subcutanat. EXUBERA trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu greutate corporală mică. Nu este recomandată administrarea EXUBERA la pacienții care necesită ajustări ale dozei mai mici de 1 mg (vezi pct. 4.2).

Hipoglicemia

Hipoglicemia, în general, cea mai frecventă reacție adversă a insulinoterapiei, inclusiv cu EXUBERA, precum și a multor antidiabetice orale, se poate instala dacă doza de insulină este prea mare în raport cu necesarul de insulină. Crizele hipoglicemice severe, în special dacă sunt recidivante, pot provoca leziuni neurologice. Episoadele hipoglicemice prelungite sau severe pot pune în pericol viața.

Simptomele hipoglicemiei se instalează de obicei brusc. Printre acestea se pot număra transpirațiile reci, răceala și paloarea tegumentelor, astenia, nervozitatea sau tremorul, anxietatea, oboseala sau slăbiciunea neobișnuite, confuzia, dificultățile de concentrare, amețelile, foamea excesivă, tulburările de vedere, cefaleea, greața și palpitațiile. Hipoglicemia severă poate duce la pierderea conștienței și/sau convulsii și poate avea drept rezultat alterarea temporară sau permanentă a funcțiilor cerebrale sau chiar decesul.

În general, hipoglicemia poate fi corectată printr-un aport imediat de glucide. Pentru a putea acționa rapid, pacienții trebuie să aibă asupra lor glucoză în permanentă.

Omiterea unei mese sau un efort fizic intens, neprevăzut pot duce la instalarea hipoglicemiei. Pacienții la care s-a obținut un control glicemic îmbunătățit, de exemplu, prin intensificarea insulinoterapiei, pot resimți o modificare a simptomelor uzuale de avertizare a hipoglicemiei și trebuie avertizați corespunzător.

Simptomele uzuale de avertizare a hipoglicemiei pot să dispară la pacienții cu diabet zaharat cu evoluție îndelungată.

Un număr mic de pacienți, care au prezentat hipoglicemie după trecerea de la tratamentul cu insulină animală la tratamentul cu insulină umană, au relatat că simptomele precoces de avertizare a hipoglicemiei au fost mai puțin pronunțate sau diferite față de cele resimțite în timpul tratamentului cu forma anterioară de insulină.

Înainte de a călători în zone cu fusuri orare diferite, pacientul trebuie sfătuit să-și întrebe medicul, deoarece acest lucru poate însemna că pacientul trebuie să-și administreze insulina și să-și ia mesele la ore diferite.

Stabilirea incorectă a posologiei sau întreruperea tratamentului, mai ales la diabeticii insulinodependenți, poate duce la hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, tulburări cu potențial letal.

În condițiile administrării împreună cu alte antidiabetice, este necesară ajustarea atentă a dozelor fiecărui antidiabetic, pentru a determina doza optimă necesară pentru obținerea efectului farmacologic dorit.

Necesarul insulinic poate fi modificat de afecțiunile intercurrente, cum sunt: boli, tulburări emoționale sau stres.

Siguranța pulmonară

Tulburările respiratorii de fond

EXUBERA nu trebuie utilizat la pacienții cu boli pulmonare, cum sunt: astmul bronșic și BPOC, neexistând suficiente date care să susțină administrarea sa în condiții de siguranță la acești pacienți.

Administrarea concomitentă de bronhodilatatoare cum este salbutamolul poate crește absorbția de EXUBERA, crescând astfel riscul de hipoglicemie (în cazul administrării pentru calmarea simptomatologiei respiratorii acute) (vezi pct. 4.5)

Afectare respiratorie

Bronhospasmul se poate instala rar. Toți pacienții care suferă o astfel de reacție trebuie să întrerupă administrarea EXUBERA și să solicite imediat asistență medicală. Reluarea administrării EXUBERA necesită o evaluare atentă a riscurilor și poate fi făcută numai sub monitorizare medicală strictă, având la dispoziție mijloace clinice adecvate.

Diminuarea funcției pulmonare

În studiile clinice au fost observate diferențe mici, dar semnificative între grupurile de tratament, în ceea ce privește diminuarea funcției pulmonare (în special volumul expirator forțat într-o secundă (FEV_1)), în favoarea subiecților tratați cu medicament comparator. În studiile clinice cu durată de până la doi ani, nu a existat o accelerare a diminuării funcției pulmonare după o perioadă de 3-6 luni. Aceste mici diferențe între grupuri au dispărut într-un interval de 6 săptămâni, în condițiile întreruperii tratamentului după 2 ani (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Toți pacienții la care se inițiază tratamentul cu EXUBERA trebuie să efectueze un examen al funcției pulmonare inițiale (de exemplu, spirometrie pentru măsurarea FEV_1). Eficacitatea și siguranța insulinei umane inhalatorii nu au fost stabilite la pacienți cu valori inițiale ale $FEV_1 < 70\%$ din valoarea prevăzută și din acest motiv, nu se recomandă utilizarea insulinei umane inhalatorii la acest grup de pacienți. După primele 6 luni de tratament, este recomandat un examen suplimentar al funcției pulmonare. Dacă, la 6 luni, se observă o diminuare cu $< 15\%$ a FEV_1 , spirometria trebuie repetată la 1 an și apoi anual. Dacă, la 6 luni, se observă o diminuare de $15-20\%$ sau $> 500\text{ml}$ față de valorile inițiale ale funcției pulmonare, spirometria trebuie repetată după 3 luni.

La pacienții la care se confirmă (prin cel puțin două testări consecutive, la intervale de 3-4 săptămâni) o reducere a $FEV_1 > 20\%$ față de valorile inițiale, tratamentul cu EXUBERA trebuie întrerupt, iar pacientul monitorizat în funcție de recomandările clinice. Nu există experiență în ceea ce privește reluarea tratamentului cu EXUBERA la pacienții la care funcția pulmonară revine la valorile inițiale.

Pacienții ce acuză dispnee în timpul tratamentului cu EXUBERA trebuie examinați în vederea depistării unor eventuale afecțiuni pulmonare sau cardiace. În cazul prezenței unui edem pulmonar sau atunci când există o diminuare relevantă clinic a funcției pulmonare, EXUBERA va fi întrerupt, iar pacientul va fi tratat cu insulină injectabilă.

Afecțiuni respiratorii intercurrente

În cadrul studiilor clinice, EXUBERA a fost administrat la pacienți cu afecțiuni respiratorii intercurrente (de exemplu: bronșită, infecții ale căilor respiratorii superioare). În aceste studii, nu a fost observat un risc crescut de hipoglicemie sau un control glicemic inadecvat. În cursul afecțiunilor respiratorii intercurrente poate fi necesară o monitorizare strictă a glicemiei, precum și ajustarea individuală a dozelor (vezi pct. 4.2). Nu există experiență în ceea ce privește administrarea EXUBERA la pacienții cu pneumonie.

Persoane care au renunțat la fumat

În cadrul studiilor clinice cu Exubera, au existat 6 cazuri noi diagnosticate de tumori maligne primare pulmonare la pacienții tratați cu Exubera și 1 caz nou diagnosticat la pacienții care au fost tratați cu medicamentul comparator. În cadrul experienței după punerea pe piață a existat, de asemenea, 1 caz de tumoră pulmonară primară la pacienții tratați cu Exubera. În cadrul studiilor clinice controlate cu Exubera, incidența cancerului pulmonar primar nou diagnosticat per 100 pacienți-ani expunere la medicamentul de studiu a fost 0,13 (5 cazuri la 3800 pacienți-ani) pentru pacienții tratați cu Exubera și 0,03 (1 caz la 3900 pacienți-ani) la pacienții care au fost tratați cu medicamentul comparator. Numărul cazurilor a fost prea mic pentru a putea determina dacă apariția acestor evenimente are legătură cu tratamentul cu Exubera. Toți pacienții care au fost diagnosticați cu cancer pulmonar au fost fumători de țigarete.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Mai multe substanțe pot afecta metabolismul glucozei și pot impune ajustarea dozelor de insulină.

Printre substanțele care pot accentua efectul de scădere a glicemiei și crește riscul de hipoglicemie se numără antidiabeticele orale, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), inhibitorii monoaminooxidazei (IMAO), beta-blocantele neselective, salicilații și antibioticele din familia sulfonamidelor.

Administrarea de salbutamol înainte de inițierea tratamentului cu EXUBERA poate conduce la creșterea absorbției de insulină (vezi pct. 5.2).

Administrarea de fluticazonă înainte de inițierea tratamentului cu EXUBERA nu pare să afecteze absorbția insulinei (vezi pct. 5.2).

Fumatul activ mărește semnificativ, în timp ce expunerea pasivă la fumul de țigară a nefumătorilor reduce viteza și proporția absorbției EXUBERA (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Substanțe care pot reduce efectul de scădere a glicemiei includ: corticosteroizii, danazolul, contraceptivele orale, hormonii tiroidieni, hormonul de creștere, simpatomimeticele și tiazidele. Octreotidul/lanreotidul pot atât crește, cât și diminua necesarul insulinic.

Administrarea de beta-blocante poate masca simptomele hipoglicemiei. Alcoolul poate intensifica și prelungi efectul hipoglicemiant al insulinei.

Administrarea de EXUBERA cu 10 minute înainte de administrarea de salbutamol nu a afectat răspunsul bronhodilatator la salbutamol (la subiecții nediabetici cu astm bronșic ușor-moderat).

Alte medicamente care pot altera absorbția pulmonară sau permeabilitatea pulmonară nu au fost studiate. În condițiile utilizării insulinei umane inhalatorii la acești pacienți este necesară monitorizarea strictă a glicemiei și stabilirea treptată, corespunzătoare a dozelor. Administrarea concomitentă de EXUBERA și astfel de medicamente trebuie făcută cu prudență.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există experiență clinică în ceea ce privește administrarea EXUBERA în timpul sarcinii. Insulina inhalatorie induce frecvent formarea de anticorpi anti-insulinici, al căror risc pentru făt nu este cunoscut. Din acest motiv, EXUBERA nu trebuie utilizată în timpul sarcinii. Dacă o pacientă tratată cu EXUBERA rămâne gravidă, insulina inhalatorie trebuie înlocuită cu o insulină adecvată administrată subcutanat.

Femeile care alăptează pot necesita ajustarea dozelor de insulină și a dietei.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

În mod similar administrării altor insuline, capacitatea de a se concentra și reacționa a pacientului poate fi afectată în urma hipoglicemiei. Aceasta poate reprezenta un risc în situațiile în care aceste capacități au o importanță deosebită (de exemplu conducerea unui vehicul sau folosirea utilajelor).

4.8 Reacții adverse

Siguranța EXUBERA administrat în monoterapie sau în asocieră cu insulină subcutanată sau antidiabetice orale a fost evaluată în studii clinice cuprinzând peste 2700 pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau tip 2, inclusiv peste 1975 adulți care au fost tratați mai mult de 6 luni și peste 745 adulți la care s-a administrat EXUBERA mai mult de 2 ani.

Tabelul de mai jos conține reacțiile observate în studii clinice controlate care au inclus peste 1970 pacienți tratați cu EXUBERA.

Aparate și sisteme	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100, < 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000, < 1/100$)
Infecții și infestări			Faringită
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Dispnee Tuse productivă Iritație faringiană Uscăciune faringiană	Epistaxis Bronhospasm Wheezing Disfonie Durere faringo-laringiană Afecțiuni amigdalene
Tulburări gastro-intestinale			Uscăciunea gurii
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Durere toracică

Notă: În programul clinic global, care a inclus studii prelungite necontrolate, au existat două cazuri de exsudate pleurale, în care nu a putut fi exclus un efect asociat tratamentului.

Hipoglicemia

Similar altor insuline, hipoglicemia a fost reacția adversă cea mai frecvent observată la pacienții tratați cu EXUBERA.

Tusea

Tusea a apărut, în general, la interval de câteva secunde sau minute de la inhalarea insulinei și a fost predominant ușoară ca severitate. Frecvența episoadelor de tuse s-a redus în timp. 1% dintre pacienți au întrerupt tratamentul cu EXUBERA datorită tusei.

Dispneea

Majoritatea (>95%) cazurilor de dispnee au fost considerate drept ușoare până la moderate. Dintre subiecții tratați cu EXUBERA 0,4% au întrerupt tratamentul datorită dispneei.

Durerea toracică

Mai multe simptome toracice diferite au fost semnalate ca reacții adverse asociate tratamentului, fiind grupate sub denumirea generică de durere toracică nespecifică. Majoritatea (>95%) acestor evenimente au fost raportate ca fiind ușoare până la moderate. Un subiect din grupul tratat cu EXUBERA și unul din grupul comparator au întrerupt tratamentul din cauza durerii toracice. Incidența evenimentelor adverse de toate cauzele, legate de cardiopatia ischemică, precum cea a anginei pectorale sau a infarctului miocardic, nu a crescut în urma administrării EXUBERA.

Alte reacții adverse

Diminuarea FEV₁

În studiile clinice au fost observate diferențe mici între grupurile de tratament în ceea ce privește diminuarea FEV₁, în favoarea subiecților tratați cu terapie comparatoare. În studiile clinice cu durată de până la doi ani, nu a existat o accelerare a diminuării funcției pulmonare după o perioadă de tratament de 3-6 luni. Aceste mici diferențe între grupuri au dispărut într-un interval de 6 săptămâni, în condițiile întreruperii tratamentului după 2 ani (vezi pct. 4.8 și 5.1).

O diminuare a FEV₁ de $\geq 15\%$ față de valorile inițiale a apărut la 1,3% dintre subiecții cu diabet zaharat de tip 1 tratați cu EXUBERA și la 5,0% dintre subiecții cu diabet zaharat de tip 2 tratați cu EXUBERA.

Anticorpii anti-insulinici

Anticorpii anti-insulinici se pot dezvolta în cursul tratamentului cu orice insulină, inclusiv EXUBERA. În studiile clinice, anticorpii anti-insulinici au apărut mai frecvent, iar nivelurile lor medii au fost mai mari la pacienții care au trecut de pe insulină umană subcutanată la tratamentul cu EXUBERA, comparativ cu subiecții care au continuat tratamentul cu insulină umană subcutanată. Nivelurile de anticorpi anti-insulinici au fost mai mari la pacienții cu diabet zaharat de tip 1, comparativ cu cei cu diabet zaharat de tip 2, și au atins o stare de echilibru în interval de 6-12 luni de expunere pentru ambele grupuri. Semnificația clinică a prezenței acestor anticorpi anti-insulinici nu a fost identificată.

Reacții de hipersensibilitate

Similar altor insuline, reacțiile alergice generalizate pot apărea foarte rar. Astfel de reacții la insulină sau excipienți pot fi, de exemplu, asociate cu erupții cutanate generalizate, edem angioneurotic, bronhospasm, hipotensiune arterială și șoc, care pot pune viața în pericol (vezi pct. 4.4 Respiratorii).

Edemele și tulburările de refracție oculară

Insulinoterapia poate provoca retenție de sodiu și edeme. La inițierea insulinoterapiei pot surveni anomalii de refracție oculară. De regulă, aceste reacții sunt tranzitorii.

4.9 Supradozaj

Hipoglicemia se poate instala, ca urmare a unui exces de insulină în raport cu consumul de alimente, consumul energetic, sau ambele.

Episoadele ușoare de hipoglicemie pot fi de obicei tratate prin administrarea orală de glucide. Pot fi necesare ajustarea dozelor, a conținutului meselor sau a efortului fizic.

Episoadele mai severe, cu comă, convulsii sau leziuni neurologice pot fi tratate cu glucagon intramuscular/subcutanat (0,5 până la 1 mg) sau glucoză concentrată administrată pe cale intravenoasă. De asemenea, este necesară administrarea intravenoasă de glucoză dacă pacientul nu răspunde la glucagon într-un interval de 10 până la 15 minute.

La recăpătarea conștiinței, se recomandă administrarea orală de glucide pacientului, pentru evitarea recidivelor.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente utilizate în tratamentul diabetului zaharat, codul ATC: A10AF01

Mecanism de acțiune

Insulina umană reduce glicemia și stimulează procesele anabolice, în același timp reducând procesele catabolice, mărește transportul glucozei în interiorul celulelor, precum și sinteza de glicogen în mușchi și ficat, și îmbunătățește utilizarea piruvatului. Ea inhibă glicogenoliza și gluconeogeneza, crește lipogeneza în ficat și țesutul adipos și inhibă lipoliza. De asemenea, stimulează pătrunderea aminoacizilor în celule și sinteza de proteine; crește pătrunderea intracelulară a potasiului.

Insulina umană inhalatorie, la fel ca analogii săi cu acțiune rapidă, se caracterizează printr-o instalare mai rapidă a efectului său de scădere a glicemiei, comparativ cu insulina umană solubilă administrată subcutanat. Insulina umană inhalatorie are o durată a efectului de scădere a glicemiei comparabilă cu cea a insulinei umane rapide administrate subcutanat, și mai lungă decât cea a analogilor insulinici cu acțiune rapidă (vezi Figura 1).

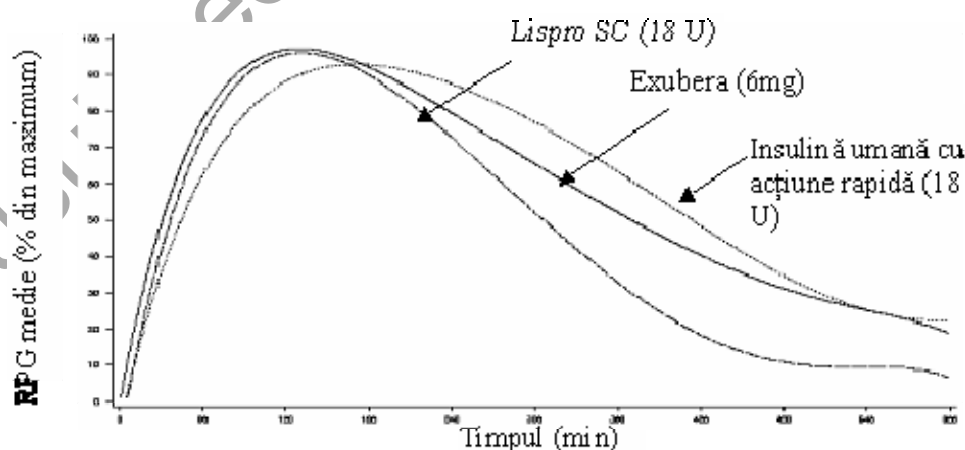


Figura 1. Media ratei de perfuzie a glucozei (RPG) normalizată față de RPGmax pentru fiecare tip de tratament în funcție de timp, la voluntarii sănătoși.

În condițiile administrării pe cale inhalatorie a insulinei umane, efectul de scădere a glicemiei se instalează într-un interval de 10-20 minute, efectul maxim fiind obținut în aproximativ 2 ore după inhalare. Durata de acțiune este de aproximativ 6 ore.

La subiecții cu diabet zaharat de tip 1 sau tip 2, insulina umană inhalatorie are un efect de scădere a glicemiei mai rapid în primele ore după administrare, comparativ cu insulina umană rapidă administrată subcutanat.

Variabilitatea intra-individuală a efectului de scădere a glicemiei al insulinei umane inhalatorii a fost în general comparabilă cu cea a insulinei umane rapide administrate subcutanat, la subiecții cu diabet zaharat de tip 1 și 2.

Utilizarea insulinei umane inhalatorii este asociată cu o creștere a frecvenței apariției și a nivelurilor de anticorpi anti-insulinici. Într-un studiu prospectiv, cu durata de 6 luni, la pacienții cu diabet zaharat de tip 1, nu au fost observate alterări în farmacodinamia glucozei în condițiile utilizării insulinei umane inhalatorii.

Informații din studiile clinice

Studiile clinice controlate efectuate la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau tip 2 au arătat că EXUBERA realizează și menține un control glicemic eficient, comparabil cu cel al insulinei umane rapide administrate subcutanat.

Diabetul zaharat de tip 1

În studiile clinice la pacienții cu diabet zaharat de tip 1, pacienții tratați cu EXUBERA în asociere cu insulină cu acțiune de lungă durată sau intermediară au prezentat reduceri similare ale valorilor HbA_{1c}, comparativ cu pacienții tratați numai cu insulină subcutanată. Procentul de pacienți care au atins obiectivul de reducere a HbA_{1c} <7,0% a fost comparabil în ambele grupuri de tratament.

Glicemia à jeun a fost semnificativ mai mică la pacienții tratați cu un regim combinat care a inclus și EXUBERA, comparativ cu cei tratați numai cu insulină umană rapidă, administrată subcutanat.

Diabetul zaharat de tip 2

Pacienții incluși într-un studiu clinic privind diabetul zaharat de tip 2, în care s-a administrat un regim de tratament conținând EXUBERA în asociere cu insulină cu acțiune de lungă durată sau intermediară au prezentat modificări similare ale valorilor HbA_{1c}, comparativ cu pacienții tratați numai cu insulină subcutanată.

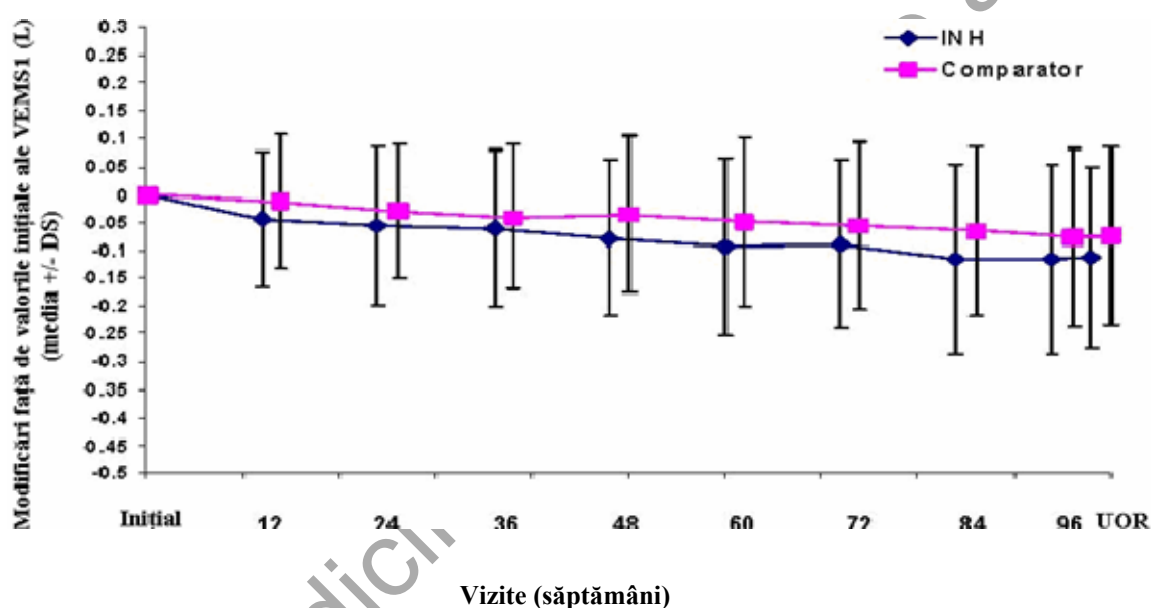
Glicemia à jeun a fost semnificativ mai mică la pacienții la care s-a administrat un regim de tratament care a inclus și EXUBERA, comparativ cu cei tratați numai cu insulină subcutanată.

În studiile clinice care au inclus pacienții cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat cu antidiabetice orale, pacienții tratați cu EXUBERA, administrată în monoterapie sau în asociere cu antidiabetice orale, au prezentat ameliorări mai accentuate ale valorilor HbA_{1c}, comparativ cu pacienții tratați numai cu antidiabetice orale. În majoritatea acestor studii, procentajele de pacienți ce au obținut niveluri HbA_{1c} <7,0% au fost mai mari în grupurile tratate cu un regim de tratament care a inclus și EXUBERA, comparativ cu grupurile tratate numai cu antidiabetice orale. Glicemia à jeun a fost similară sau inferioară la pacienții tratați cu un regim conținând EXUBERA, comparativ cu cei tratați numai cu antidiabetice orale. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 suficient controlat cu antidiabetice orale, controlul glicemic nu a fost îmbunătățit suplimentar de insulina inhalatorie.

Diminuarea FEV₁

Au fost efectuate studii randomizate, deschise, pe grupuri paralele, cu scopul de a determina modificările $FEV_{1,2}$ în urma inițierii tratamentului cu EXUBERA la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și 2. Atât subiecții tratați cu EXUBERA, cât și cei tratați cu medicamentul comparator, au suferit în timp, pe parcursul derulării acestor studii, reduceri ale funcției pulmonare (Figurile 2 și 3). După 2 ani de tratament, au apărut mici diferențe între grupurile terapeutice (în favoarea comparatorului), de 0,034L față de valorile inițiale la pacienții cu diabet zaharat de tip 1, și de 0,039L față de valorile inițiale la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

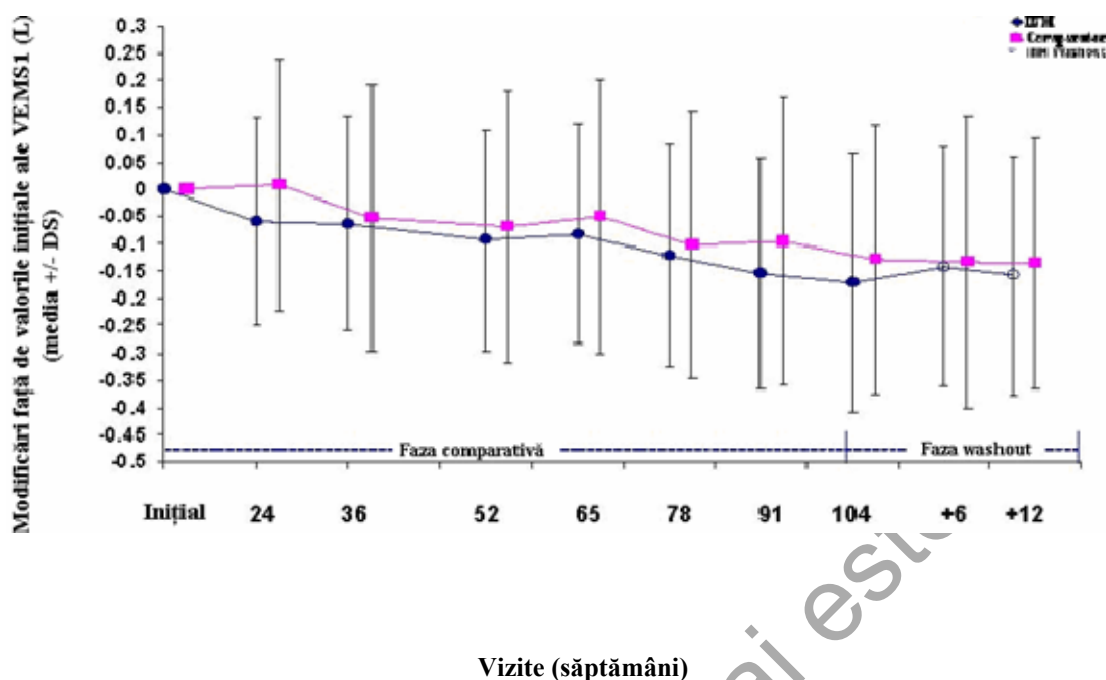
O reducere față de valorile inițiale ale FEV_1 de $\geq 15\%$ a apărut la 1,3% dintre pacienții tratați cu EXUBERA, respectiv la 1,0% dintre pacienții tratați cu comparator (pacienți cu diabet zaharat de tip 1) și la 5,0% dintre pacienții tratați cu EXUBERA, respectiv la 3,4% dintre pacienții tratați cu comparator (pacienți cu diabet zaharat de tip 2).



N = Număr de subiecți la momentul inițial, săptămâna 12, săptămâna 24, săptămâna 36, săptămâna 48, săptămâna 60, săptămâna 72, săptămâna 84, săptămâna 96, UOR.

INH N = 236, 231, 233, 233, 235, 235, 226, 271, 208, 236. Comparator N = 253, 238, 252, 248, 252, 249, 230, 224, 216, 253

Figura 2. Modificările observate față de valorile inițiale ale FEV_1 (L) la pacienții cu diabet zaharat de tip 1.



N = Număr de subiecți la momentul inițial, săptămâna 52, săptămâna 104, săptămâna +6, săptămâna +12.

INH și INH eliminare N = 158, 155, 143, 139, 123. Comparator N = 145, 143, 125, 129, 120.

Figura 3. Modificările observate față de valorile inițiale ale FEV_1 (L) la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

În studiile de Fază 2/3, 9 din 2498 subiecți tratați cu EXUBERA au fost excluși din studii datorită unei reduceri a funcției pulmonare; la acești pacienți, la finalul studiului, FEV_1 prezenta o diminuare de $\geq 15\%$ față de valorile inițiale. Acești subiecți au suferit o reducere medie a FEV_1 de 21% (interval 16%-33%) față de valorile inițiale și au fost tratați cu EXUBERA în medie timp de 23 luni. 6 dintre acești subiecți care au fost excluși din studii au fost supuși unor investigații de urmărire a funcției pulmonare. Dintre acești pacienți, 5 au prezentat o ameliorare semnificativă a FEV_1 după întreruperea tratamentului, iar un subiect nu a mai prezentat reduceri ulterioare, față de valoarea de la finalul studiului. Nu există informații suplimentare referitoare la ceilalți 3 subiecți.

Reversibilitatea FEV_1

La pacienții cu diabet zaharat de tip 1, diminuarea diferențelor minore între grupurile de tratament (0,010L în favoarea comparatorului) a survenit în interval de 2 săptămâni de la întreruperea administrării EXUBERA, după 12 săptămâni de tratament. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, diminuarea diferențelor minore între grupurile de tratament (0,039L în favoarea comparatorului) a survenit într-un interval de 6 săptămâni de la întreruperea administrării EXUBERA, după 2 ani de tratament (Figura 3). Într-un grup mai mic (n=36), mixt, de pacienți cu diabet zaharat de tip 1 și 2, tratați cu EXUBERA >36 luni, întreruperea tratamentului a avut drept rezultat o creștere medie a FEV_1 de 0,036L pe parcursul următoarelor 6 luni.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

Insulina umană inhalatorie este absorbită pe cale pulmonară. Insulina umană inhalatorie este absorbită tot atât de rapid ca și analogii insulinici cu acțiune rapidă și mai rapid decât insulina umană rapidă cu administrare subcutanată, atât la subiecții sănătoși, cât și la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau 2 (vezi Figura 4).

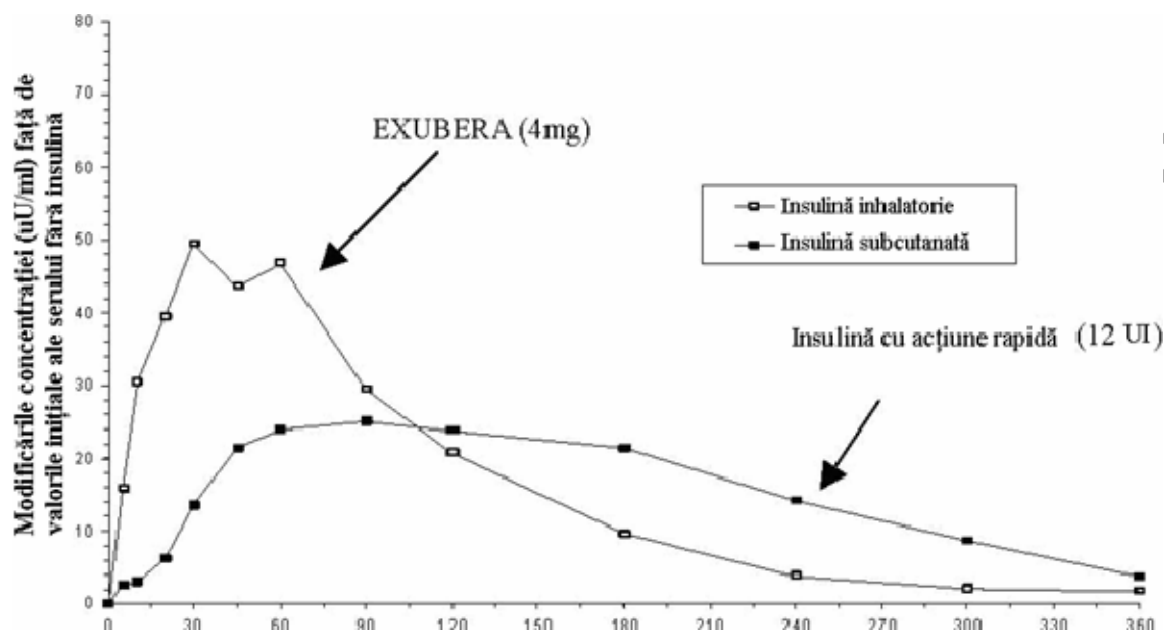


Figura 4: Modificările medii ale concentrației (μU/ml) față de valorile inițiale ale serului fără insulină, după inhalarea a 4 mg insulină umană sau injectarea subcutanată a 12 U insulină umană cu acțiune rapidă, la subiecții obezi cu diabet zaharat tip 2.

În general, timpul până la atingerea concentrației maxime de insulină (T_{max}) este redus la jumătate comparativ cu cel valabil pentru insulina umană rapidă cu administrare subcutanată. În general, pentru insulina umană inhalatorie, concentrația maximă de insulină este atinsă după 45 minute. Variabilitatea intra-individuală a timpului necesar pentru atingerea concentrațiilor maxime de insulină a fost mai mică pentru insulina inhalatorie umană, comparativ cu insulina umană rapidă cu administrare subcutanată, la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau 2.

La pacienții cu diabet zaharat de tip 1, insulina umană inhalatorie a prezentat o variabilitate intraindividuală a ASC comparabilă cu cea a insulinei umane rapide cu administrare subcutanată. În ceea ce privește C_{max} , variabilitatea intra-individuală a insulinei inhalatorii este mai mare decât cea a insulinei umane rapide cu administrare subcutanată. La pacienții obezi cu diabet zaharat de tip 2, variabilitatea intraindividuală a fost comparabilă sau mai mică decât cea a insulinei umane rapide cu administrare subcutanată, în ceea ce privește C_{max} și ASC.

Biodisponibilitatea relativă a EXUBERA, comparativ cu cea a insulinei umane rapide cu administrare subcutanată, este de aproximativ 10%. Spre deosebire de insulinele cu administrare subcutanată, biodisponibilitatea EXUBERA nu este influențată de Indicele de masă corporală.

Într-un studiu efectuat la subiecți sănătoși, expunerea sistemică (ASC și C_{max}) a insulinei umane inhalatorii a crescut, într-o manieră aproximativ direct proporțională cu doza, de la 1 mg la 6 mg, în condițiile administrării a maximum două blistere din fiecare concentrație, sau a unei combinații a acestora. Într-un studiu care a comparat administrarea a trei blistere a 1 mg cu cea a unui blister de 3 mg, C_{max} și ASC după inhalarea a trei blistere de 1 mg au fost cu aproximativ 30%, respectiv cu 40%

mai mari decât după inhalarea unui blister de 3 mg, arătând că nu este posibilă substituirea a trei blistere de 1 mg cu un blister de 3 mg (vezi pct. 2, 4.2 și 4.4).

La subiecții sănătoși, a fost observată o biodisponibilitate cu aproximativ 40% mai mare după administrarea a trei blistere pentru eliberarea unei unități dozate de 1 mg, comparativ cu blisterul pentru eliberarea unei unități dozate de 3 mg. O explicație a acestor diferențe de biodisponibilitate pare a fi reprezentată de diferențele între raportul energie/masă al blisterelor pentru eliberarea unei unități dozate de 1 și 3 mg, deoarece, având o cantitate mai mică de pulbere într-un blister, inhalatorul acționează mai eficient în descompunerea sau de-aglomerarea acesteia, având drept rezultat o proporție mai mare de particule aerodinamice, de dimensiuni mai mici, pentru blisterul de 1 mg (vezi pct. 2 și 4.4).

Distribuția

În urma inhalării orale a unei doze unice de insulină umană, aproximativ 30% din conținutul total al blisterului rămâne în acesta sau în dispozitiv, 20% se depozitează în orofaringe, 10% în căile respiratorii, iar 40% ajunge profund în plămâni.

Studiile la animale nu au evidențiat acumularea în plămâni a insulinei umane inhalatorii.

Grupuri populaționale speciale

Fumătorii

Fumatul crește foarte mult viteza și proporția absorbției insulinei umane inhalatorii (C_{max} de aproximativ 3-5 ori, iar ASC de aproximativ 2-3 ori), putând astfel crește riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.3 și 4.5).

În condițiile administrării EXUBERA la voluntari sănătoși, după 2 ore de expunere pasivă la fum de țigară într-un mediu experimental controlat, s-a observat că ASC și C_{max} ale insulinei s-au redus cu aproximativ 17, respectiv 30% (vezi pct. 4.5).

Boli respiratorii (afecțiuni pulmonare de fond)

La subiecții non-diabetici cu astm bronșic ușor până la moderat, ASC și C_{max} ale insulinei umane inhalatorii, în absența tratamentului cu un bronhodilatator, au fost ușor mai mici decât la subiecții fără astm bronșic.

La subiecții fără diabet zaharat, cu BPOC, absorbția insulinei umane inhalatorii a fost aparent mai mare comparativ cu subiecții fără BPOC (vezi pct. 4.4).

Administrarea de salbutamol cu 30 minute înainte de inițierea tratamentului cu EXUBERA, la subiecții non-diabetici cu astm bronșic ușor până la moderat, a avut drept rezultat o creștere a ASC și C_{max} ale insulinei, de 25-51%, comparativ cu administrarea EXUBERA în monoterapie (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Administrarea de fluticazonă cu 30 minute înainte de inițierea tratamentului cu EXUBERA nu a influențat farmacocinetica EXUBERA la subiecții non-diabetici cu astm bronșic ușor până la moderat (vezi pct. 4.5).

Insuficiență renală

Nu s-a studiat efectul insuficienței renale asupra absorbției insulinei umane inhalatorii (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Nu s-a studiat efectul insuficienței hepatice asupra absorbției insulinei umane inhalatorii (vezi pct. 4.2).

Sexul

Nu au fost observate diferențe evidente între femei și bărbați, în ceea ce privește absorbția insulinei umane inhalatorii, atât la subiecții diabetici, cât și la cei non-diabetici.

Copii și adolescenți

La copiii (6-11 ani) și adolescenții (12-17 ani) cu diabet zaharat de tip 1, insulina umană inhalatorie a fost absorbită mai rapid decât insulina umană rapidă. Biodisponibilitatea insulinei umane inhalatorii, față de cea a insulinei umane rapide cu administrare subcutanată, a fost comparabilă cu cea a pacienților adulți cu diabet zaharat de tip 1 (vezi pct. 4.2).

Vârstnici

La subiecții vârstnici cu diabet zaharat de tip 2, insulina umană inhalatorie a fost absorbită mai rapid decât insulina umană rapidă administrată subcutanat. Biodisponibilitatea insulinei umane inhalatorii, față de cea a insulinei umane rapide cu administrare subcutanată, a fost comparabilă cu cea a pacienților cu diabet zaharat de tip 2 de vârstă adultă, mai tineri.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate inhalatorie, cu durata de până la 6 luni, efectuate la șobolani și maimuțe, nu au evidențiat riscuri speciale pentru căile respiratorii, care să se datoreze pulberii inhalatorii de insulină.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol
Glicină
Citrat de sodiu (sub formă de dihidrat)
Hidroxid de sodiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

După prima deschidere a ambalajului protector exterior: 3 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

După deschiderea ambalajului protector exterior: a se păstra la temperaturi sub 25°C.

A nu se păstra la frigider sau a nu se congela blisterele pentru eliberarea unei unități dozate.

Inhalatorul și componentele sale trebuie păstrate și utilizate într-un loc uscat.

A nu se păstra la frigider sau a nu se congela inhalatorul insulenic.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Un card de blistere conține 6 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate (PVC/Aluminiu). Cinci carduri de blistere sunt ambalate într-o tăviță termosudată din plastic transparent (PET), împreună cu un desicant, și acoperite cu un capac din plastic transparent (PET). Tăvița este sigilată într-o pungă din folie laminată, împreună cu un desicant.

Dimensiuni de ambalaje disponibile:

- Cutie care conține 30 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din PVC/Aluminiu (1 pungă)
- Cutie care conține 60 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din PVC/Aluminiu (2 pungi)
- Cutie care conține 90 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din PVC/Aluminiu (3 pungi)
- Cutie care conține 180 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din PVC/Aluminiu (6 pungi)
- Cutie care conține 270 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din PVC/Aluminiu (9 pungi)
- Cutie care conține 60 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din PVC/Aluminiu (2 pungi) și 2 unități de eliberare a insulinei (UEI) de rezervă
- Cutie care conține 90 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din PVC/Aluminiu (3 pungi) și 2 unități de eliberare a insulinei (UEI) de rezervă
- Cutie care conține 180 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din PVC/Aluminiu (6 pungi) și 2 unități de eliberare a insulinei (UEI) de rezervă
- Cutie care conține 270 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din PVC/Aluminiu (9 pungi) și 6 unități de eliberare a insulinei (UEI) de rezervă
- Trusă care conține 90 x 1 de blistere de 1 mg, perforate pentru eliberarea unei unități dozate, din PVC/Aluminiu (3 pungi), 1 inhalator insulenic, 1 cameră de rezervă și 6 unități de eliberare a insulinei (UEI) de rezervă

Suplimentar, sunt disponibile, în ambalaje separate, inhalatorul insulenic, unități de eliberare a insulinei și camera de dispersie.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Blisterele pentru eliberarea unei unități dozate de EXUBERA trebuie utilizate numai împreună cu inhalatorul insulenic.

Inhalatorul insulenic trebuie înlocuit anual.

Unitatea de eliberare a insulinei (UEI) trebuie înlocuită la intervale de 2 săptămâni.

Expunerea inadecvată a inhalatorului insulenic la umezeală foarte mare în timpul utilizării, de regulă, conduce la scăderea consecutivă a dozei de insulină eliberată din inhalator. În acest caz, unitatea de eliberare a insulinei (UEI) se impune a fi înlocuită înainte de următoarea inhalare (vezi pct. 4.4).

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Limited
Ramsgate Road, Sandwich,
Kent, CT13, 9NJ
United Kingdom

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

24/01/2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

ANEXA II

- A. PRODUCĂTORUL(II) SUBSTANȚEI (LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI DEȚINĂTORUL(II) AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

A. PRODUCĂTORUL(II) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI DEȚINĂTORUL(II) AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului substanței biologice active

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

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

• **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

- Înainte de punerea pe piață, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să implementeze un plan educațional național, și așa cum a fost convenit cu autoritățile competente din Statele Membre.

Ca parte a acestui plan, deținătorul autorizației de punere pe piață va furniza medicilor și personalului medical materiale educaționale pentru medici, personalul medical și pacienți cu scopul de a minimiza riscul și de a susține utilizarea eficientă și sigură a medicamentului de către pacienți.

Materialul educațional va conține informații destinate minimalizării evenimentelor adverse și susținerii utilizării eficiente prin măsuri adecvate de educație, referitoare la:

- a) Necesitatea unei tehnici de inhalare standard și consecvențe care să asigure eliberarea optimă și consecvență a medicamentului
- b) Precauții speciale de utilizare a dispozitivului de inhalare a insulinei
- c) Hipoglicemie
- d) Inechivalența dozelor de 1 mg și 3 mg
- e) Dimensiunea treptelor de stabilire gradată a dozelor și precauțiile care rezultă din aceasta
- f) Modificări în funcția pulmonară și necesitatea monitorizării funcției pulmonare.
- g) Fumat în legătură cu alterarea indusă a farmacocineticii
- h) Evenimente pulmonare rare
- i) Creșterea nivelurilor de anticorpi la insulină.
- j) Recomandări pentru grupuri populaționale speciale; boli pulmonare de fond, cum sunt astmul bronșic și BPCO, insuficiența cardiacă congestivă, sarcina, administrarea la copii și adolescenți.

- **ALTE CONDIȚII**

DAPP trebuie să realizeze un sistem de farmacovigilență funcțional înainte de punerea pe piață a medicamentului.

DAPP se angajează să efectueze studiile și activitățile de farmacovigilență suplimentare prezentate în Planul de farmacovigilență.

În același moment cu RPAS (Rapoarte periodice actualizate privind siguranța), în 60 de zile de la atingerea unui moment important (Farmacovigilență sau Minimizarea riscului) sau atunci când rezultatele unui studiu devin disponibile sau la cererea Autorității Competente, va fi depus un Plan de gestionare a riscului reactualizat, conform Ghidului CHMP referitor la Sistemele de gestionare a riscului pentru medicamentele de uz uman.

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie/Blistere pentru eliberarea unei unități dozate (30, 60, 90, 180 și 270)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EXUBERA 1 mg pulbere unidoză de inhalat
Insulină umană

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare blister pentru eliberarea unei unități dozate conține insulină umană 1 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: manitol, glicină, citrat de sodiu (sub formă de dihidrat), hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere unidoză de inhalat

30 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate
60 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate
90 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate
180 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate
270 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare inhalatorie.
Pentru utilizare numai cu inhalatorul insulinic.
A se citi prospectul și instrucțiunile de utilizare a inhalatorului înainte de utilizare.

Nu înlocuiți trei blistere de 1 mg în cu un singur blister de 3 mg. Dacă blisterele de 3 mg nu sunt disponibile, pentru înlocuirea lor utilizați numai două blistere de 1 mg.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP: {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

După deschiderea ambalajului protector exterior: A se păstra la temperaturi sub 25°C. A se utiliza în termen de 3 luni de la deschidere.

A nu se păstra la frigider sau a nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot: {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

EXUBERA 1 mg

Produsul medicinal nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

Blister

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EXUBERA 1 mg pulbere unidoză de inhalat
Insulină umană

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

5. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR

AMBALAJ PROTECTOR EXTERIOR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EXUBERA 1 mg pulbere unidoză de inhalat
Insulină umană

2. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere unidoză de inhalat

30x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate

3. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare inhalatorie

Nu înlocuiți trei blistere de 1 mg în cu un singur blister de 3 mg. Dacă blisterele de 3 mg nu sunt disponibile, pentru înlocuirea lor utilizați numai două blistere de 1 mg.

4. DATA DE EXPIRARE

EXP: {LL/AAAA}

5. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Limited

6. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot: {număr}

7. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**Cutie/Blistere pentru eliberarea unei unități dozate (60, 90, 270)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

EXUBERA 1 mg pulbere unidoză de inhalat
Insulină umană

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare blister pentru eliberarea unei unități dozate conține insulină umană 1 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: manitol, glicină, citrat de sodiu (sub formă de dihidrat), hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere unidoză de inhalat

Cutie care conține 60 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din PVC/Aluminiu (2 pungi) și 2 unități de eliberare a insulinei (UEI) de rezervă

Cutie carton care conține 270 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din PVC/Aluminiu (9 pungi) și 6 unități de eliberare a insulinei (UEI) de rezervă

O trusă care conține 90 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din PVC/Aluminiu (3 pungi), 1 inhalator insulenic, 1 cameră de rezervă și 6 unități de eliberare a insulinei (UEI) de rezervă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare inhalatorie.

Pentru utilizare numai cu inhalatorul insulenic.

A se citi prospectul și instrucțiunile de utilizare a inhalatorului înainte de utilizare.

Nu înlocuiți trei blistere de 1 mg în cu un singur blister de 3 mg. Dacă blisterele de 3 mg nu sunt disponibile, pentru înlocuirea lor utilizați numai două blistere de 1 mg.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP: {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

După deschiderea ambalajului protector exterior: A se păstra la temperaturi sub 25°C. A se utiliza în termen de 3 luni de la deschidere.

A nu se păstra la frigider sau a nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot: {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

EXUBERA 1 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie/Blistere pentru eliberarea unei unități dozate (30, 60, 90, 180 și 270)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EXUBERA 3 mg pulbere unidoză de inhalat
Insulină umană

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare blister pentru eliberarea unei unități dozate conține insulină umană 3 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: manitol, glicină, citrat de sodiu (sub formă de dihidrat), hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere unidoză de inhalat

30 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate
60 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate
90 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate
180 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate
270 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare inhalatorie.
Pentru utilizare numai cu inhalatorul insulinic.
A se citi prospectul și instrucțiunile de utilizare a inhalatorului înainte de utilizare.

Nu înlocuiți trei blistere de 1 mg în cu un singur blister de 3 mg. Dacă blisterele de 3 mg nu sunt disponibile, pentru înlocuirea lor utilizați numai două blistere de 1 mg.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP: {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

După deschiderea ambalajului protector exterior: A se păstra la temperaturi sub 25°C. A se utiliza în termen de 3 luni de la deschidere.

A nu se păstra la frigider sau a nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot: {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

EXUBERA 3 mg

Produsul medicinal nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

Blister

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EXUBERA 3 mg pulbere unidoză de inhalat
Insulină umană

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP{LL/AAAA}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot{număr}

5. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR

AMBALAJ PROTECTOR EXTERIOR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EXUBERA 3 mg pulbere unidoză de inhalat
Insulină umană

2. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere unidoză de inhalat

30x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate

3. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare inhalatorie.

Nu înlocuiți trei blistere de 1 mg în cu un singur blister de 3 mg. Dacă blisterele de 3 mg nu sunt disponibile, pentru înlocuirea lor utilizați numai două blistere de 1 mg.

4. DATA DE EXPIRARE

EXP: {LL/AAAA}

5. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Limited

6. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot: {număr}

7. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie /Blistere pentru eliberarea unei unități dozate (60, 90, 180, 270)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EXUBERA 3 mg pulbere unidoză de inhalat
Insulină umană

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare blister pentru eliberarea unei unități dozate conține insulină umană 3 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: manitol, glicină, citrat de sodiu (sub formă de dihidrat), hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere unidoză de inhalat

Cutie care conține 60 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din PVC/Aluminiu (2 pungi) și 2 unități de eliberare a insulinei (UEI) de rezervă

Cutie care conține 90 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din PVC/Aluminiu (3 pungi) și 2 unități de eliberare a insulinei (UEI) de rezervă

Cutie care conține 180 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din PVC/Aluminiu (6 pungi) și 2 unități de eliberare a insulinei (UEI) de rezervă

Cutie care conține 270 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din PVC/Aluminiu (9 pungi) și 6 unități de eliberare a insulinei (UEI) de rezervă

Trusă care conține 90 x 1 de blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate din PVC/Aluminiu (3 pungi), 1 inhalator insulenic, 1 cameră de rezervă și 6 unități de eliberare a insulinei (UEI) de rezervă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare inhalatorie.

Pentru utilizare numai cu inhalatorul insulenic.

A se citi prospectul și instrucțiunile de utilizare a inhalatorului înainte de utilizare.

Nu înlocuiți trei blistere de 1 mg în cu un singur blister de 3 mg. Dacă blisterele de 3 mg nu sunt disponibile, pentru înlocuirea lor utilizați numai două blistere de 1 mg.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP: {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

După deschiderea ambalajului protector exterior: A se păstra la temperaturi sub 25°C. A se utiliza în termen de 3 luni de la deschidere.

A nu se păstra la frigider sau a nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Marea Britanie

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot: {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

EXUBERA 3 mg

Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

EXUBERA 1 mg pulbere unidoză de inhalat

EXUBERA 3 mg pulbere unidoză de inhalat

Insulină umană

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect . S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei specializate în tratamentul diabetului sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să îl dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este EXUBERA și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați EXUBERA
3. Cum să utilizați EXUBERA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează EXUBERA
6. Informații suplimentare

Prin administrarea separată a trei blistere pentru eliberarea unei unități dozate de 1 mg, în plămâni dumneavoastră se eliberează o cantitate mai mare de insulină decât prin administrarea unui singur blister pentru eliberarea unei unități dozate de 3 mg. Nu este posibilă substituirea a trei blistere pentru eliberarea unei unități dozate de 1 mg cu un blister de 3 mg (vezi pct. 2 “Aveți grijă deosebită când utilizați EXUBERA”, pct. 3 “Cum să utilizați EXUBERA” și pct. 6 “Informații suplimentare”).

Un blister pentru eliberarea unei unități dozate reprezintă ambalajul individual în care se află pulberea de insulină și va fi denumit "blister" pe tot parcursul acestui prospect.

1. CE ESTE EXUBERA ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

EXUBERA este o pulbere de inhalat ambalată în blistere. Conținutul blisterelor trebuie inhalat pe gură, până în plămâni, cu ajutorul inhalatorului insulenic.

EXUBERA este un medicament anti-diabetic, care scade valoarea zahărului din sângele dumneavoastră (glicemia).

EXUBERA este o insulină cu acțiune rapidă. Aceasta înseamnă că va începe să reducă valoarea zahărului din sângele dumneavoastră la 10-20 minute după ce o luați, efectul maxim fiind atins după 2 ore și durând în total aproximativ 6 ore.

EXUBERA este adesea administrată în asociere cu alte tratamente pentru diabetul zaharat.

EXUBERA este utilizată pentru reducerea valorilor mari ale zahărului din sânge, la pacienții adulți cu diabet zaharat de tip 2, care necesită tratament cu insulină.

EXUBERA poate fi utilizată și în tratamentul diabetului zaharat de tip 1 la adulții la care valoarea zahărului din sânge nu este bine controlată cu ajutorul insulinei injectabile.

Diabetul zaharat este o boală în care organismul nu produce suficientă insulină pentru a putea controla valoarea zahărului din sânge.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI EXUBERA

Nu utilizați EXUBERA

- **Dacă simțiți instalarea unui episod de hipoglicemie (valoare mică a zahărului din sânge).** Pentru recomandări suplimentare, vezi informațiile de la sfârșitul pct. 4 “Reacții adverse posibile” din acest prospect.
- **Dacă sunteți alergic** la insulină, componenta activă conținută în EXUBERA, sau la oricare dintre celelalte componente ale EXUBERA. Dacă bănuieți o alergie la EXUBERA, discutați imediat cu medicul dumneavoastră
- **Dacă fumați sau ați fumat în ultimele șase luni** nu trebuie să utilizați EXUBERA, deoarece puteți prezenta un risc suplimentar de hipoglicemie (valoare foarte mică a zahărului din sânge). Vă rugăm să discutați imediat cu medicul dumneavoastră dacă utilizați EXUBERA și reîncepeți să fumați sau dacă ați fumat în ultimele 6 luni dinaintea începerii tratamentului cu EXUBERA.
- Dacă suferiți de astm bronșic slab controlat, instabil sau sever
- Dacă suferiți de bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC) severă (stadiul III sau IV GOLD)

Aveți grijă deosebită când utilizați EXUBERA

Vă rugăm să respectați cu strictețe instrucțiunile de administrare, supraveghere (analize de sânge și urină), cele referitoare la dietă și activitatea fizică (muncă fizică și sport), conform celor discutate cu medicul sau asistenta dumneavoastră

Înainte de a începe să utilizați EXUBERA, medicul sau asistenta dumneavoastră vă va spune cum să folosiți corect inhalatorul.

De asemenea, înainte de a începe să utilizați EXUBERA, vă rugăm să citiți cu atenție “Instrucțiunile de utilizare” ale inhalatorului, de la sfârșitul acestui prospect. Asigurați-vă că puteți utiliza corect inhalatorul, deoarece acest lucru poate influența cantitatea de insulină pe care o inhalați.

Trebuie să evitați să utilizați EXUBERA în condiții de umezeală, de exemplu în baie după ce faceți duș, deoarece astfel doza de insulină inhalată va fi, de regulă, mai mică decât aveți nevoie (pentru recomandări, vezi “Instrucțiunile de utilizare” de la sfârșitul prospectului).

În timpul utilizării, expunerea accidentală a inhalatorului la umiditate, de regulă, va avea drept rezultat reducerea dozei de insulină inhalată. În acest caz, trebuie să schimbați Unitatea de eliberare a insulinei (UEI) înainte de următoarea inhalare.

Dozaj

Medicul dumneavoastră vă va prescrie doza inițială administrată înainte de masă de EXUBERA în funcție de greutatea dumneavoastră corporală. Această doză poate însemna o combinație de blistere de 1 mg (de culoare verde) și de 3 mg (de culoare albastră). Este important să respectați cu strictețe recomandările medicului dumneavoastră.

Un blister pentru eliberarea unei unități dozate de 1 mg este aproximativ egal cu 3 UI de insulină rapidă cu administrare subcutanată, iar un blister pentru eliberarea unei unități dozate de 3 mg este aproximativ egal cu 8 UI de insulină rapidă cu administrare subcutanată.

Pot fi necesare ajustări ale dozelor în funcție de mărimea și compoziția în substanțe nutritive a meselor, de momentul zilei (necesarul de insulină este mai mare dimineața), de valoarea dinaintea mesei a glucozei din sânge, de efortul fizic recent sau planificat

Nu utilizați trei blistere separate de 1 mg în locul unui singur blister de 3 mg, deoarece în acest mod cantitatea de insulină pe care o primiți va fi mult mai mare (pentru recomandări suplimentare, vezi “Cum să utilizați EXUBERA”).

Dacă aveți o greutate corporală mică, întrebați-vă medicul dacă puteți utiliza EXUBERA. Dacă aveți nevoie de modificări ale dozei mai mici de 1 mg, este recomandabil să nu utilizați EXUBERA (pentru recomandări suplimentare, vezi pct. 3 “Cum să utilizați EXUBERA” și pct. 6 “Informații suplimentare”).

Grupuri speciale de pacienți

Dacă aveți probleme cu ficatul sau rinichii, informați-l pe medicul dumneavoastră, care vă poate recomanda să utilizați doze mai mici de insulină.

Dacă aveți mai puțin de 18 ani, vă rugăm să îl informați pe medicul dumneavoastră, deoarece utilizarea EXUBERA nu este recomandată la pacienții cu vârste mai mici de 18 ani.

La pacienții cu vârste peste 75 ani, experiența privind utilizarea EXUBERA este limitată.

La pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă experiența privind utilizarea EXUBERA este foarte limitată. EXUBERA nu este recomandată dacă suferiți de dificultăți respiratorii asociate cu insuficiență cardiacă congestivă.

Boli pulmonare

Informați-l pe medicul dumneavoastră dacă suferiți de boli pulmonare cum sunt: astmul bronșic, emfizemul sau bronșita cronică.

EXUBERA nu este recomandată pacienților cu boli pulmonare. De asemenea, dacă prezentați dificultăți respiratorii pe care nu le-ați semnalat anterior medicului dumneavoastră trebuie să le clarificați înainte de a începe tratamentul cu EXUBERA.

Înainte de începerea tratamentului, medicul dumneavoastră va efectua un test simplu al funcției pulmonare, pentru a decide dacă EXUBERA este tratamentul potrivit pentru dumneavoastră. După începerea tratamentului, medicul dumneavoastră vă va verifica din nou funcția pulmonară după 6 luni, precum și în alte momente, pentru a urmări modul în care tolerați EXUBERA.

Dacă observați o agravare bruscă și severă a respirației dumneavoastră la scurtă vreme după ce ați utilizat o doză de EXUBERA, trebuie să întrerupeți administrarea EXUBERA și să comunicați imediat acest lucru medicului dumneavoastră sau să mergeți la camera de gardă a celui mai apropiat spital.

De asemenea, trebuie să semnalați medicului dumneavoastră orice dificultăți respiratorii progresiv instalate în timpul tratamentului cu EXUBERA.

Boli și traumatisme

Dacă vă îmbolnăviți sau suferiți un traumatism major, valoarea zahărului din sângele dumneavoastră poate crește (hiperglicemie) sau, dacă nu mâncați suficient, valoarea zahărului din sângele dumneavoastră poate să scadă prea mult (hipoglicemie). În astfel de situații, controlul diabetului dumneavoastră poate necesita multă atenție și poate fi nevoie să cereți sfatul medicului sau asistentei dumneavoastră

În cazul în care în timpul tratamentului cu EXUBERA suferiți de o infecție a căilor respiratorii (cum ar fi bronșita sau infecțiile căilor respiratorii superioare), trebuie să vă controlați frecvent glicemia și poate fi nevoie de ajustarea dozelor de EXUBERA. Vă rugăm discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți probleme cu administrarea EXUBERA sau cu controlul glicemiei. Nu există experiență în ceea ce privește tratamentul cu EXUBERA la pacienții cu infecții ale țesuturilor pulmonare profunde (pneumonie).

Vă rugăm să citiți sfârșitul pct. 4 pentru informații importante despre hipoglicemie și hiperglicemie, precum și tratamentul acestor stări.

Călătorii

Înainte de plecarea în călătorie, solicitați medicului sau asistentei dumneavoastră o discuție despre orarul meselor și al administrărilor de insulină în timpul călătoriei, despre posibilele efecte ale schimbărilor de fus orar asupra valorilor și controlului glicemiei, precum și despre disponibilitatea EXUBERA în țările de destinație.

Utilizarea altor medicamente

Unele medicamente provoacă scăderea valorii zahărului din sânge, altele provoacă o creștere a acestuia, alte medicamente pot avea ambele efecte, în funcție de situație. În fiecare dintre aceste cazuri, poate fi nevoie de ajustarea dozelor de insulină, pentru evitarea creșterilor sau scăderilor prea accentuate ale valorii zahărului din sânge. Fiți atenți nu numai când începeți tratamentul cu un alt medicament, ci și când îl întrerupeți.

Informați-l pe medicul dumneavoastră despre toate medicamentele pe care le utilizați, inclusiv despre cele eliberate fără prescripție medicală (de la farmacie sau alt magazin). Înainte de a utiliza un medicament, întrebați medicul dacă acesta vă poate influența valoarea zahărului din sânge și ce anume este de făcut, dacă este cazul.

Medicamentele care pot să scadă valoarea zahărului din sânge sunt: antidiabeticele orale, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) (utilizați în tratamentul anumitor boli de inimă, hipertensiunii arteriale sau prezenței de proteine/albumină în urină), inhibitorii monoaminooxidazei (IMAO) (utilizați în tratamentul depresiei), anumite beta-blocante (utilizate în tratamentul anumitor boli de inimă și al hipertensiunii arteriale), salicilații (de exemplu: acid acetilsalicilic, utilizată ca analgezic și pentru reducerea febrei) și antibioticele din familia sulfonamidelor.

Medicamentele care pot crește valoarea zahărului din sânge sunt: corticosteroizii (utilizați în tratamentul bolilor inflamatorii, cu excepția administrării locale), danazolul (utilizat în tratamentul anumitor tulburări hormonale la femei), contraceptivele orale (utilizate pentru controlul sarcinilor nedorite), hormonii tiroidieni (utilizați în tratamentul disfuncțiilor glandei tiroide), hormonii de creștere (utilizați în bolile endocrine), simpatomimeticele (utilizate în tratamentul astmului bronșic) și tiazidele (utilizate în anumite boli endocrine).

Administrarea unui bronhodilatator (pe cale inhalatorie) pentru astmul bronșic sau alte afecțiuni ale căilor respiratorii poate provoca o reducere mai pronunțată a valorii zahărului din sânge, ca reacție la administrarea pe cale inhalatorie a insulinei (vezi pct. 2 “Nu utilizați EXUBERA” și pct. 2 “Aveți grijă deosebită când utilizați EXUBERA”).

Valoarea zahărului din sângele dumneavoastră poate fie să scadă, fie să crească, dacă luați beta-blocante sau consumați alcool. Beta-blocantele pot reduce simptomele de avertizare a unei reacții hipoglicemice sau le pot suprima complet. Alcoolul poate accentua activitatea insulinei, provocând hipoglicemie. Octreotidul/lanreotidul (utilizat în anumite boli endocrine) poate modifica necesarul de insulină.

Dacă fumați, cantitatea de insulină absorbită de corpul dumneavoastră va crește și veți avea un risc mai mare de hipoglicemie. Dacă utilizați EXUBERA, nu fumați (vezi pct. 2, “Nu utilizați EXUBERA”).

Pe de altă parte, expunerea la fumul de țigară poate reduce cantitatea de insulină absorbită de corpul dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

Nu există experiență privind utilizarea EXUBERA la gravide. EXUBERA nu trebuie administrată în timpul sarcinii. Informați-vă medicul sau asistenta dacă vă gândiți să rămâneți gravidă sau dacă sunteți deja gravidă. Medicul dumneavoastră poate înlocui EXUBERA cu o formă injectabilă de insulină, pentru tratarea diabetului dumneavoastră.

Doza dumneavoastră de insulină poate necesita modificări în timpul sarcinii și după naștere. Controlul strict al diabetului dumneavoastră, precum și prevenirea hipoglicemiei, sunt importante pentru sănătatea bebelușului dumneavoastră.

Dacă alăptați, informați-vă medicul, deoarece puteți avea nevoie de ajustări ale dozelor de insulină și ale dietei dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Capacitatea dumneavoastră de concentrare sau reacție se poate reduce în cazul unei valori prea mici a zahărului din sânge (hipoglicemie).

Vă rugăm să aveți în vedere această posibilă problemă în toate situațiile în care puteți periclita propria viață și pe cele ale altora (de exemplu: când conduceți un vehicul sau folosiți un utilaj). Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră despre oportunitatea conducerii vehiculelor, dacă aveți:

- episoade frecvente de hipoglicemie,
- semne de avertizare a hipoglicemiei reduse sau absente.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI EXUBERA

EXUBERA trebuie utilizată cu 10 minute înainte de începutul unei mese.

Medicul dumneavoastră va decide de câtă EXUBERA aveți nevoie la începutul tratamentului, în funcție de greutatea corporală, și vă va recomanda orice modificări pe baza dietei dumneavoastră și a efortului fizic pe care îl depuneți.

Un blister de 1 mg de EXUBERA vă oferă aproximativ aceeași doză de insulină ca și 3 UI de insulină umană rapidă cu administrare subcutanată. Un blister de 3 mg de EXUBERA vă oferă aproximativ aceeași doză de insulină ca și 8 UI de insulină umană rapidă cu administrare subcutanată. Dacă greutatea dumneavoastră corporală este mică, discutați cu medicul dumneavoastră dacă puteți utiliza EXUBERA. Dacă aveți nevoie de ajustări ale dozei mai mici de 1 mg, este recomandabil să nu utilizați EXUBERA.

Asigurați-vă întotdeauna că aveți la dispoziție un număr suficient de blistere de EXUBERA de concentrația adecvată, înainte de a vă lua doza. Este important să luați numărul de blistere de 1 mg și de 3 mg prescris de medicul dumneavoastră, în combinația recomandată de acesta.

Nu utilizați trei blistere de 1 mg în locul unuia de 3 mg, deoarece astfel doza de insulină administrată va fi mult mai mare. Dacă nu aveți pentru moment la dispoziție blistere de 3 mg, utilizați două blistere de 1 mg, supraveghindu-vă atent glicemia. Contactați-vă cât mai rapid posibil medicul sau asistenta, pentru a vă face o nouă provizie de blistere de 3 mg. În cazul în care nu sunteți sigur, adresați-vă medicului, asistentei sau farmacistului.

Pregătirea administrării EXUBERA

Pentru a utiliza un blister de EXUBERA, mai întâi separați blisterul de card, rupând de-a lungul liniei de separare (perforată).

Nu deschideți blisterul care conține EXUBERA. Blisterul va fi înțepat în interiorul inhalatorului, atunci când este utilizat. Nu înghițiți conținutul blisterului.

EXUBERA trebuie inhalată numai pe gură și numai prin inhalatorul insulinic.

Respectați întotdeauna instrucțiunile medicului dumneavoastră în ceea ce privește momentul în care și cum să utilizați EXUBERA. Vă rugăm să citiți “Instrucțiunile de utilizare” de la sfârșitul prospectului pentru recomandări de utilizare și întreținere a inhalatorului insulinic. Dacă aveți orice întrebări referitoare la EXUBERA sau inhalatorul insulinic, vă rugăm să cereți sfatul medicului, asistentei sau farmacistului.

Greșeli de dozaj

Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră despre ce aveți de făcut dacă ați utilizat prea puțină sau prea multă EXUBERA, sau dacă ați uitat o doză.

- Dacă **ați luat prea multă insulină**, puteți suferi un episod de hipoglicemie. Verificați-vă frecvent valoarea zahărului din sânge. În general, pentru prevenirea hipoglicemiei trebuie să mâncați mai mult și să vă supravegheați valoarea zahărului din sânge. Pentru informații privind tratamentul hipoglicemiei, vezi sfârșitul pct. 4 “Reacții adverse posibile”

- Dacă **ați uitat o doză de insulină sau ați luat o doză prea mică**, valoarea zahărului din sângele dumneavoastră poate deveni prea mare. Verificați-vă frecvent valoarea zahărului din sânge. Pentru mai multe informații despre hiperglicemie, vezi sfârșitul pct. 4 “Reacții adverse posibile”.

4 REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, EXUBERA poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse raportate foarte frecvent

(Observate la mai mult de 1 din 10 pacienți)

Hipoglicemia - Similar oricărui tratament cu insulină, cea mai frecventă reacție adversă a EXUBERA este hipoglicemia (valoare prea mică a zahărului din sânge). Vă rugăm să citiți sfârșitul acestui punct pentru informații suplimentare importante despre hipoglicemie și tratamentul său.

Tusea - Tusea poate apare la câteva secunde până la minute după inhalarea EXUBERA. Tusea este de obicei ușoară și adesea se ameliorează cu timpul.

Reacții adverse raportate frecvent

(Observate la mai puțin de 1 din 10, dar la mai mult de 1 din 100 pacienți)

Reacțiile adverse raportate frecvent sunt scurtarea respirației (dispnee) de intensitate ușoară până la moderată, tusea productivă, iritația faringelui și senzația de gât uscat.

Reacții adverse raportate mai puțin frecvent

(Observate la mai puțin de 1 din 100, dar la mai mult de 1 din 1000 pacienți).

Reacțiile adverse mai puțin frecvente sunt inflamația faringelui (faringita), sângerarea nazală (epistaxis), constricția căilor respiratorii cu dificultăți de respirație (bronhospasm), respirația șuierătoare (wheezing), alterarea vocii (disfonie), durerea de gât (durerile faringo-laringiene, afecțiunile amigdalene, uscăciunea gurii și durerile de piept.

Alte reacții adverse

Unii dintre pacienți au prezentat acumulări de lichid în membrana care căptușește plămânii (exsudat pleural).

Tratamentul cu insulină poate induce formarea în organism de anticorpi împotriva insulinei (substanțe care se leagă de insulină).

Apariția unor astfel de anticorpi este observată mai frecvent la pacienții tratați cu EXUBERA decât la cei tratați cu insulină subcutanată. Dar, chiar dacă acești anticorpi sunt sintetizați, ei nu au nici un efect asupra controlului glicemiei.

În timpul tratamentului cu EXUBERA, poate să apară o mică diminuare a funcției pulmonare, chiar dacă dumneavoastră nu remarcați nici un fel de simptome. Acest fenomen se instalează în primele luni de tratament și, de obicei, nu se agravează în condițiile continuării tratamentului. Dacă întrerupeți tratamentul cu EXUBERA, funcția pulmonară va reveni de obicei la nivelul normal. Dacă observați o modificare a respirației dumneavoastră în timpul tratamentului cu EXUBERA, vă rugăm să vă informați medicul.

Reacțiile alergice severe la insulină sunt foarte rare. Astfel de reacții, la insulină sau la celelalte componente pot provoca erupții trecătoare pe piele, edem sever al pielii sau mucoaselor (edem angioneurotic), scurtarea respirației, scăderea marcată a tensiunii arteriale și chiar pot pune în pericol viața.

La inițierea tratamentului cu insulină pot să apară tulburări ale vederii. Aceste modificări sunt de obicei ușoare și dispar în timp.

Tratamentul cu insulină poate provoca și o acumulare temporară de lichid în organism, cu umflături ale gleznelor și gambelor.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă, sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă valoarea zahărului din sânge este prea mică (hipoglicemie)

Valoarea zahărului din sângele dumneavoastră poate să scadă prea mult, dacă, de exemplu:

- utilizați prea multă insulină,
- uitați să serviți mesele sau le amânați,
- nu mâncați suficient sau mâncați alimente care conțin mai puține carbohidrați decât normal (zahărul și substanțele asemănătoare cu zahărul sunt numite glucide sau carbohidrați; totuși, îndulcitorii artificiali NU sunt carbohidrați),
- pierdeți sau nu puteți consuma carbohidrați din cauza vărsăturilor sau diareei,
- consumați alcool, în special dacă nu mâncați prea mult,
- faceți efort fizic mai mult decât de obicei sau faceți un efort fizic de alt tip,
- vă refaceți după un traumatism, o operație sau un alt stres,
- vă refaceți după o boală febrilă sau o altă boală,
- ați început să utilizați sau ați întrerupt tratamentul cu anumite alte medicamente (vezi pct.a 2, "Utilizarea altor medicamente"),

Hipoglicemia (valoare mică a zahărului din sânge) este posibil să apară mai ales dacă

- tocmai ați început tratamentul cu insulină sau ați schimbat preparatul insulenic,
- glicemia dumneavoastră este aproape normală sau instabilă,
- suferiți de boli grave de rinichi sau ficat sau alte boli cum ar fi hipotiroidia.

Simptomele care vă semnalează că valoarea zahărului din sângele dumneavoastră scade prea mult sau prea repede pot fi: transpirațiile, pielea umedă și rece, anxietatea, bătăile rapide ale inimii, hipertensiunea arterială, palpitațiile și bătăile neregulate ale inimii, durerile de piept (angina pectorală). Adesea, aceste simptome se instalează înainte de simptomele valorilor mici ale zahărului din creier.

Următoarele simptome indică o valoare mică a zahărului în creier: dureri de cap, foame intensă, greață, vărsături, oboseală, somnolență, tulburări de somn, neliniște, comportament agresiv, incapacitate de concentrare, afectarea vitezei de reacție, depresie, confuzie, tulburări de vorbire (uneori incapacitate totală de a vorbi), tulburări vizuale, tremurături, paralizie, senzație de furnicătură (parestezii), amorțeală și furnicături în zona gurii, amețeli, pierderea autocontrolului, incapacitatea de a vă îngriji, convulsii, pierderea conștienței.

Primele simptome care vă avertizează în privința hipoglicemiei ("simptomele de avertizare") se pot modifica, atenua sau pot lipsi cu totul, dacă

- sunteți vârstnic,
- suferiți de diabet zaharat de multă vreme
- din cauza diabetului, suferiți de o anumită boală neurologică (neuropatie vegetativă),
- ați suferit recent un episod de hipoglicemie (de exemplu, în ziua precedentă) sau aceasta se instalează lent,
- ați avut glicemii aproape normale sau, cel puțin, semnificativ îmbunătățite,
- utilizați sau ați utilizat anumite alte medicamente (vezi pct. 2, "Utilizarea altor medicamente").

Într-o astfel de situație, este posibil să suferiți o hipoglicemie severă (și chiar să vă pierdeți conștiența) înainte de a vă da seama de problema respectivă. Încercați să vă familiarizați cu propriile dumneavoastră simptome de avertizare. La nevoie, testarea mai frecventă a valorii zahărului din sânge vă poate ajuta să identificați episoadele hipoglicemice ușoare care, altfel, ar fi fost trecute cu vederea. Câtă vreme nu aveți siguranța că puteți recunoaște simptomele de avertizare, evitați situațiile (de exemplu, conducerea vehiculelor) în care viața dumneavoastră și a altora ar putea fi periclitată din cauza hipoglicemiei.

Ce trebuie să faceți în caz de hipoglicemie

1. Nu mai luați insulină. Consumați imediat aproximativ 10-20 grame zahăr, de exemplu: sub formă de glucoză, cuburi de zahăr sau o băutută îndulcită cu zahăr. (Măsurați prima dată această cantitate în lingurițe sau bucățele de zahăr, sau tablete de glucoză, pentru a vedea cât anume înseamnă). Atenție: vă rugăm să rețineți că îndulcitorii artificiali și alimentele care conțin îndulcitori artificiali (de exemplu, băuturile dietetice) nu sunt de nici un ajutor în hipoglicemie.
2. Apoi mâncați un aliment cu efect de lungă durată asupra creșterii valorii zahărului din sânge (de exemplu, pâine). Medicul sau asistenta dumneavoastră v-au informat asupra acestor lucruri.
3. Dacă hipoglicemia revine, consumați încă 10-20 grame zahăr.
4. Discutați imediat cu un medic dacă nu reușiți să țineți sub control hipoglicemia sau dacă aceasta re apare.

Purtați întotdeauna asupra dumneavoastră o cantitate de zahăr (cel puțin 20 grame).

Dacă nu puteți înghiți sau dacă v-ați pierdut conștiență, veți avea nevoie de o injecție cu glucoză sau glucagon (un medicament care crește valoarea zahărului din sânge). Aceste injecții pot fi justificate chiar dacă nu se știe cu siguranță că aveți hipoglicemie.

Este recomandabil să vă testați glicemia imediat după ce ați consumat glucoză, pentru a verifica dacă într-adevăr aveți hipoglicemie.

Dacă valoarea zahărului din sânge este prea mare (hiperglicemie)

Valoarea zahărului din sângele dumneavoastră poate fi prea mare dacă, de exemplu,

- nu ați utilizat suficientă insulină sau aceasta și-a pierdut din eficacitate, de exemplu, prin păstrare în condiții improprii,
- faceți mai puțin efort fizic, sunteți stresat (tulburări emoționale, excitare) sau ați suferit un traumatism, o operație, o boală febrilă sau anumite alte boli,
- utilizați sau ați utilizat anumite alte medicamente (vezi pct. 2, “Utilizarea altor medicamente”).

Simptome care vă pot arăta că valoarea zahărului din sângele dumneavoastră este prea mare: setea, necesitatea crescută de a urina, oboseala, pielea uscată, înroșirea feței, lipsa poftei de mâncare, tensiunea arterială mică, bătaile rapide ale inimii și prezența de glucoză și corpi cetonici în urină, pot fi semne de hiperglicemie. Durerile de stomac, respirația profundă și accelerată, somnolența sau chiar pierderea conștienței pot fi semne ale unei tulburări grave (cetoacidoză) rezultată în urma lipsei de insulină.

Verificați-vă glicemia și prezența corpurilor cetonice în urină imediat ce observați simptome de hiperglicemie cum sunt cele descrise mai sus. Hiperglicemia severă sau cetoacidoza trebuie întotdeauna tratată de un medic, în mod normal într-un spital.

Trebuie să aveți întotdeauna asupra dumneavoastră informații care să ateste că sunteți diabetic.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ EXUBERA

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A se păstra la temperaturi sub 30°C. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

După deschiderea ambalajului exterior protector: a se păstra la temperaturi sub 25°C; a se utiliza în interval de 3 luni după deschidere. A nu se păstra la frigider sau a nu se congela blisterele.

A nu se utiliza EXUBERA dacă observați că un blister este incorect sigilat sau rupt.

Nu utilizați EXUBERA după data de expirare (EXP) înscrisă pe cutie și pe blisterul pentru eliberarea unei unități dozate.

Pentru instrucțiuni de întreținere a inhalatorului insulinic, vezi “Instrucțiuni de utilizare” de la sfârșitul prospectului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține EXUBERA

- Substanța activă este insulina umană. Fiecare blister pentru eliberarea unei unități dozate conține 1 mg sau 3 mg din substanța activă - insulina umană.
- Celelalte componente sunt: manitol, glicină, citrat de sodiu (sub formă de dihidrat) și hidroxid de sodiu.

Administrarea separată a trei blistere de 1 mg eliberează mai multă insulină în plămânii dumneavoastră decât administrarea unui singur blister de 3 mg.

Nu este permisă substituirea a trei blistere de 1 mg cu un blister de 3 mg (vezi pct. 2, “Aveți grijă deosebită când utilizați EXUBERA” și pct. 3, “Cum să utilizați EXUBERA”).

Cum arată EXUBERA și conținutul ambalajului

EXUBERA este o pulbere unidoză de inhalat, ambalată sub forma unor blistere pentru eliberarea unei unități dozate, care se pot rupe dintr-un card și care sunt marcate fie cu '1 mg EXUBERA' cu cerneală verde, fie cu '3 mg EXUBERA' cu cerneală albastră. Pentru blisterele de 1 mg cotorul cardului de blistere are o margine proeminentă cu blisterele individuale gravate fiecare cu un punct în relief. Pentru blisterele de 3 mg cotorul cardului de blistere are trei margini proeminente cu blisterele individuale gravate fiecare cu trei puncte în relief. Fiecare card conține 6 blistere, iar într-o tăviță se află 5 carduri. Tăvița este sigilată într-o pungă de plastic împreună cu un desicant, care menține medicamentul uscat și care nu trebuie înghițit.

EXUBERA este disponibilă în ambalaje de următoarele dimensiuni:

- Cutie care conține 30, 60, 90, 180 și 270 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate de 1 mg, din PVC/Aluminiu
- Cutie care conține 30, 60, 90, 180 și 270 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate de 3 mg, din PVC/Aluminiu
- Cutie care conține 60 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate de 1 mg, din PVC/Aluminiu (2 pungi) și 2 unități de eliberare a insulinei (UEI) de rezervă
- Cutie care conține 270 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate de 1 mg, din PVC/Aluminiu (9 pungi) și 6 unități de eliberare a insulinei (UEI) de rezervă
- Cutie care conține 60 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate de 3 mg, din PVC/Aluminiu (2 pungi) și 2 unități de eliberare a insulinei (UEI) de rezervă
- Cutie care conține 90 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate de 3 mg, din PVC/Aluminiu (3 pungi) și 2 unități de eliberare a insulinei (UEI) de rezervă
- Cutie care conține 180 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate de 3 mg, din PVC/Aluminiu (6 pungi) și 2 unități de eliberare a insulinei (UEI) de rezervă
- Cutie care conține 270 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate de 3 mg, din PVC/Aluminiu (9 pungi) și 6 unități de eliberare a insulinei (UEI) de rezervă
- Trusă care conține 90 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate de 1 mg, din PVC/Aluminiu (3 pungi), 1 inhalator insulenic, 1 cameră de rezervă și 6 unități de eliberare a insulinei (UEI) de rezervă
- Trusă care conține 90 x 1 blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate de 3 mg, din PVC/Aluminiu (3 pungi), 1 inhalator insulenic, 1 cameră de rezervă și 6 unități de eliberare a insulinei (UEI) de rezervă

Suplimentar, sunt disponibile, în ambalaje separate, inhalatorul insulenic, unități de eliberare a insulinei și camera de dispersie.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

Deținătorul autorizației de punere pe piață este Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Marea Britanie.

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați Centrul local de îngrijire a pacienților tratați cu 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: 080014440
Тел: +359 2 970 4333

Česká republika

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

Magyarország

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

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

EXUBERA Kliendi Tugikeskus
Tel: + 372 6 405 328

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

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

Latvija

EXUBERA pacientu atbalsta centrs
Tel: + 371 670 35 775

Lietuva

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Acest prospect a fost aprobat în**Instrucțiuni de utilizare a inhalatorului insulinic**

Citiți cu atenție întregul prospect înainte de a utiliza inhalatorul insulinic.

Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți

Asigurați-vă întotdeauna că aveți la dispoziție blisterele corespunzătoare înainte de a utiliza inhalatorul insulinic.

De asemenea, citiți Prospectul medicamentului pentru EXUBERA 1 mg și 3 mg pulbere unidoză de inhalat.

ÎNLOCUIREA INHALATORULUI ȘI UNITĂȚII DE ELIBERARE A INSULINEI (UEI)

Trebuie să schimbați inhalatorul insulinic o dată pe an, începând de la data primei utilizări a acestuia.

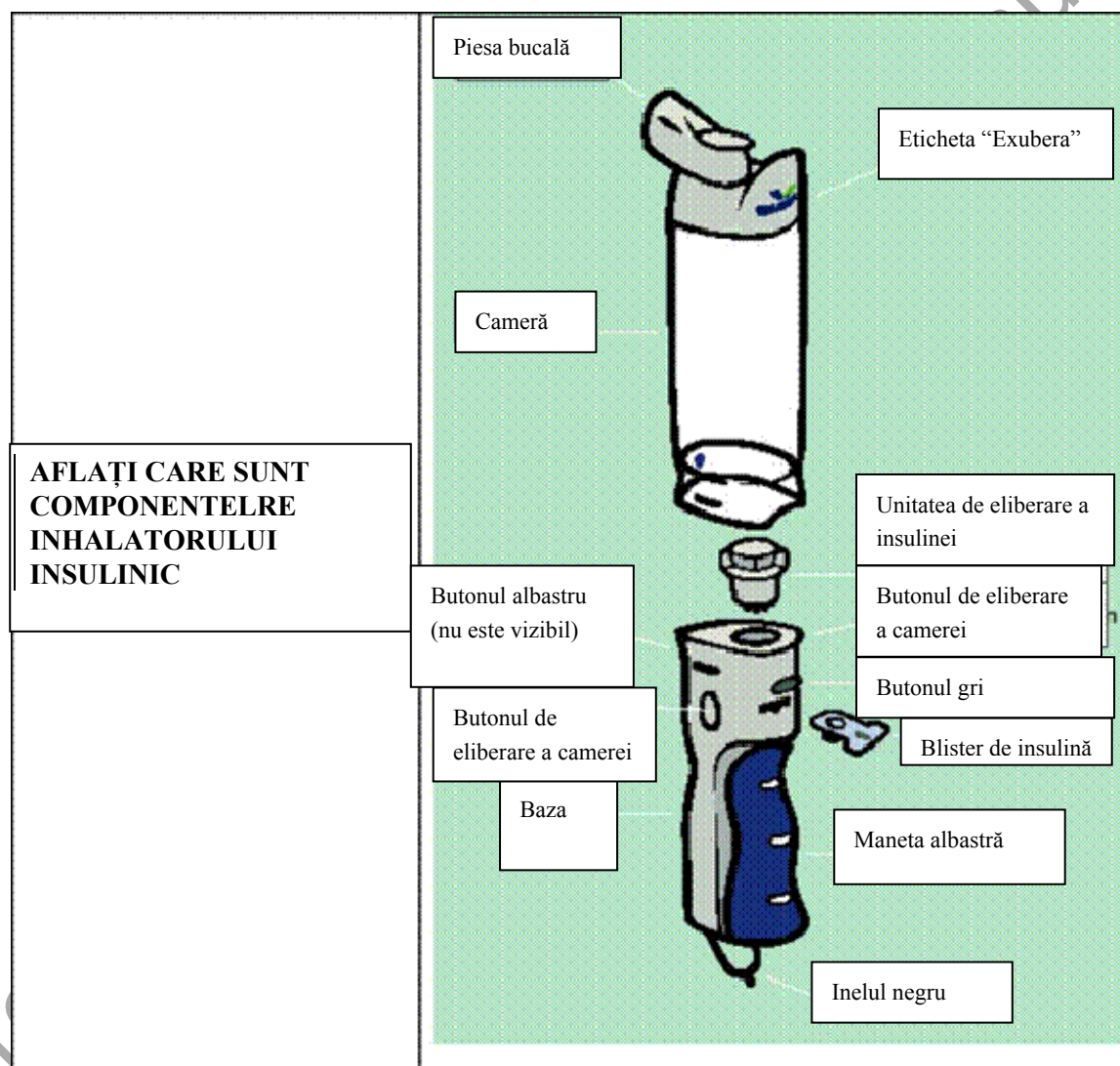
Trebuie să schimbați unitatea de eliberare a insulinei (UEI) din inhalatorul insulinic la fiecare 2 săptămâni sau după expunerea accidentală la condiții de umiditate foarte mare, de exemplu, aburii din baie.

CUM SĂ PĂSTRAȚI INHALATORUL INSULINIC

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Păstrați inhalatorul insulinic într-un loc uscat la temperatura camerei.

Nu păstrați inhalatorul insulinic la frigider sau congelator.



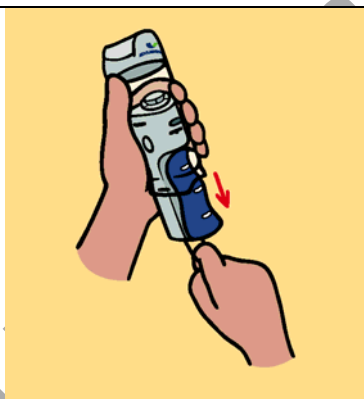
CUM SĂ VĂ ADMINISTRAȚI DOZA

1. Fixați inhalatorul de insulină

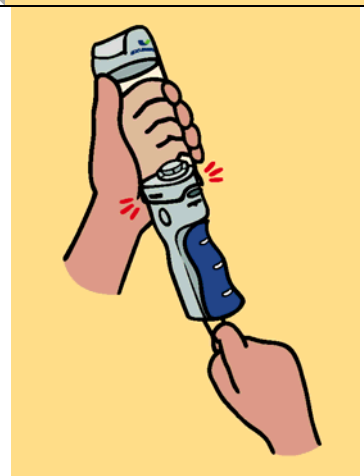
Țineți inhalatorul insulenic în mână.
Poziționați inhalatorul astfel încât să aveți în față și în partea de sus cuvântul “EXUBERA”.



Apucați inelul negru de la baza inhalatorului și trageți baza din camera de dispersie.



Veți auzi un clic în momentul în care inhalatorul este complet extins și blocat în poziția corectă.. Partea de jos a camerei TREBUIE să se afle deasupra butonului gri.



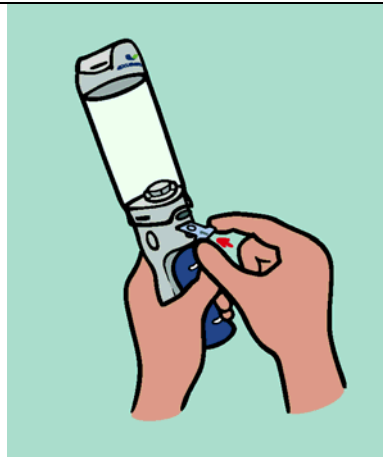
2. Introduceți blisterul de insulină

Țineți blisterul de insulină de partea inscripționată, cu incizura îndreptată spre inhalatorul insulenic și introduceți blisterul.

Blisterul de 1 mg este imprimat cu cerneală verde și are un punct în relief pe marginea proeminentă a fiecărui blister.

Blisterul de 3 mg este imprimat cu cerneală albastră și are trei puncte în relief pe marginea proeminentă a fiecărui blister.

Punctele în relief pot fi simțite chiar și atunci când blisterul este deja introdus în aparat,



pentru a fi siguri că utilizați doza corectă.	
Introduceți prin alunecare blisterul de insulină direct în fanta specială pentru blister, atât cât este posibil.	 The illustration shows a close-up of a hand holding a small, white, rectangular insulin blister. The blister is being inserted into a slot on a grey, cylindrical device. A red arrow points to the slot, indicating the correct insertion point. The background of the illustration is a light green square.
3. Pregătiți-vă să administrați doza	

Asigurați-vă că piesa bucală este închisă.

Error! Objects cannot be created from editing field codes.

Trageți în afară atât cât este posibil maneta albastră.



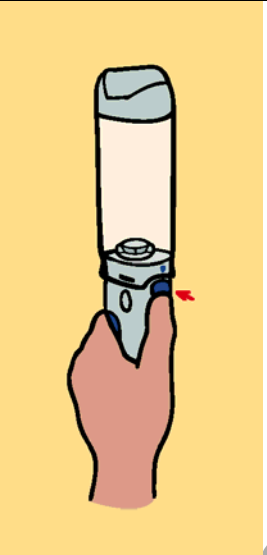
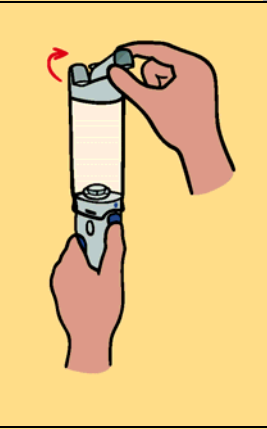
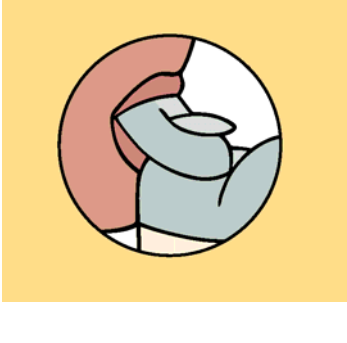
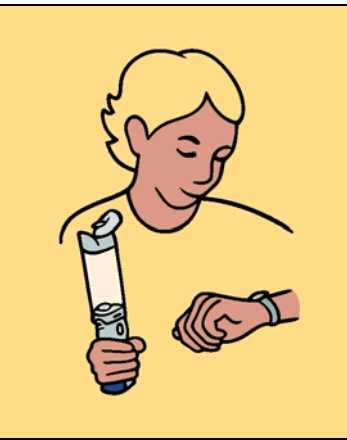
Strângeți mânerul și maneta albastră până când se blochează în poziție închisă.

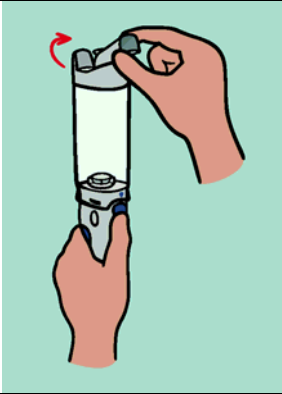
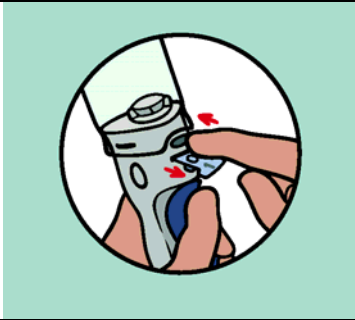
Stați în picioare sau pe scaun, drept.

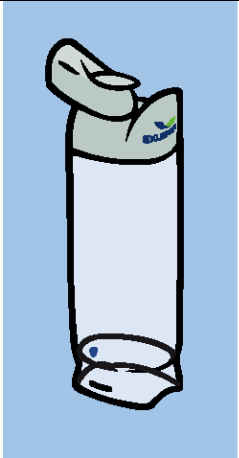
Expirați normal.

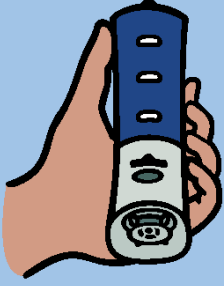
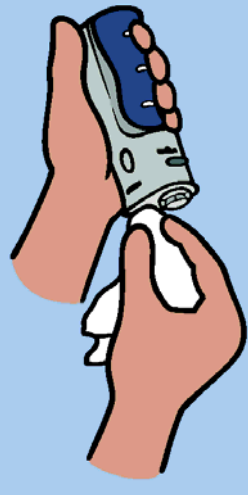


4. Inhalați doza de insulină

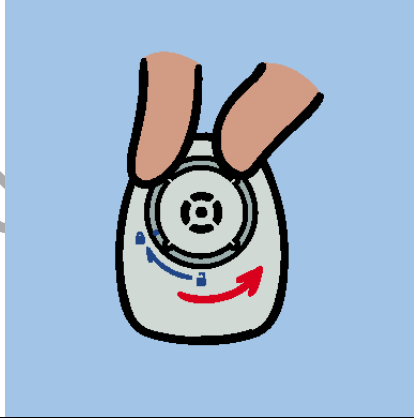
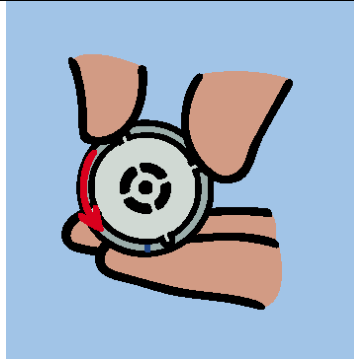
Efectuați următoarele manevre imediat una după cealaltă. Țineți inhalatorul insulinic în poziție verticală, cu butonul albastru în fața dumneavoastră. Apăsăți butonul albastru până când auziți un clic și urmăriți apariția norului de insulină în camera de dispersie.	
După apariția norului, răsușiți imediat invers piesa bucală. În acest moment, piesa bucală trebuie să fie îndreptată către dumneavoastră.	
Închideți rapid buzele în jurul piesei bucale, astfel încât insulina să nu se scurgă în afară. Nu blocați orificiul piesei bucale cu limba sau dinții. Nu suflați în piesa bucală. Inspirați lent și profund norul de insulină prin gură, într-o singură inspirație.	
Nu suflați în piesa bucală. Scoateți piesa bucală din gură. Închideți gura și țineți-vă respirația timp de 5 secunde. Expirați normal.	
5. După ce ați administrat doza	

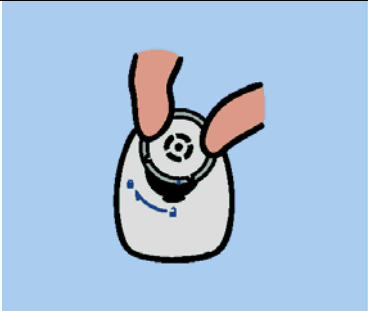
Răsuciți piesa bucală înapoi în poziție închisă.	
Apăsați butonul gri și trageți în afară blisterul de insulină. Dacă mai trebuie să utilizați alt(e) blister(e) ca parte a dozei, repetați etapele 2, 3 și 4.	
6. După administrarea completă a dozei	
Apăsați cele două butoane de eliberare a camerei de dispersie, în același timp, de o parte și de alta a bazei. Împingeți baza înapoi în cameră pentru păstrare.	
CUM SĂ ÎNTREȚINEȚI INHALATORUL INSULINIC	
Pentru ca inhalatorul dumneavoastră insulinic să se mențină curat și să funcționeze corect, este important să respectați aceste reguli.	
Desfaceți inhalatorul insulinic.	
Țineți inhalatorul insulinic în mână. Asigurați-vă de următoarele: cuvântul “EXUBERA” din partea de sus este îndreptat către dumneavoastră.	

Apucați inelul negru din partea de jos a bazei și trageți cu ajutorul lui baza afară din cameră.	
Cu o mână, apăsați cele două butoane de eliberare a camerei în același timp, de o parte și de alta a bazei, în timp ce cu cealaltă mână trageți baza complet afară din cameră.	
Curățarea	
Camerei și a piesei bucale - o dată pe săptămână	
Cum Desfaceți inhalatorul insulnic.	
Răsuciți piesa bucală în poziție deschisă. Vezi mai sus.	
Umeziți un șervet moale, curat, cu săpun lichid neagresiv și ștergeți camera și piesa bucală la exterior și interior. NU introduceți camera în mașina de spălat vase.	

Clătiți foarte bine camera și piesa bucală cu apă caldă, astfel încât să nu rămână urme de săpun.	
Lăsați să se usuce la aer. Asigurați-vă că nu au rămas picături de apă și apoi închideți piesa bucală. Reatașați camera la bază.	
Pentru instrucțiuni privind modul de atașare a camerei la bază, vezi punctul “Asamblarea inhalatorului insulinic”.	
În cazul în care camera spălată nu este uscată înainte de a vă lua următoarea doză, folosiți camera de rezervă.	
Baza - o dată pe săptămână	
Cum	
A nu se introduce baza în apă. A nu se uda interiorul UEI. A nu se folosi săpun sau altă substanță de curățat. Umeziți cu apă un șervet moale, curat. În timp ce curățați partea de sus a bazei, aveți grijă să nu între apă în unitatea de eliberare a insulinei (UEI). Nu scoateți UEI în acest moment. Mențineți închisă maneta albastră. Ștergeți numai suprafețele de SUS și din EXTERIOR ale bazei. Nu ștergeți fanta pentru introducerea blisterului.	
Asamblarea inhalatorului insulinic	
Aliniați partea de sus a bazei cu capătul deschis al camerei. Punctul albastru din partea de jos a camerei trebuie să fie pe aceeași parte ca și butonul albastru. Apăsăți cele două butoane de eliberare a camerei, în același timp, de o parte și alta a bazei. Împingeți baza înapoi în camera pentru păstrare.	

Păstrați inhalatorul insulinic într-un loc uscat la temperatura camerei.	
ÎNLOCUIREA UNITĂȚII DE ELIBERARE A INSULINEI (UEI)	

Schimbarea unității de eliberare a insulinei (UEI) La fiecare 2 săptămâni Trebuie să evitați să utilizați EXUBERA în condiții de umiditate, de exemplu, în baie după un duș fierbinte, deoarece astfel doza de insulină administrată va fi, de regulă, mai mică decât aveți nevoie (vezi prospectul din interiorul ambalajului pentru recomandări). În cazul în care vă expuneți accidental inhalatorul la umiditate în timpul utilizării, aceasta va reduce, de regulă, doza de insulină pe care o luați. În această situație, trebuie să schimbați UEI înainte de următoarea inhalare.	
Cum <u>Scoateți UEI uzată</u> În timp ce camera este scoasă din bază (vezi “Dezasamblarea inhalatorului insulinic”), țineți baza în mână, cu butonul gri îndreptat către dumneavoastră. Răsuciți UEI uzată cu aproximativ un sfert de rotire în sens contrar acelor de ceasornic, spre simbolul de deblocare.	
Trageți UEI uzată în sus și în afară din bază și aruncați-o. Aruncați UEI uzată în condiții de siguranță, în funcție de cerințele locale sau cereți sfatul personalului medical care vă îngrijește.	
<u>Introduceți o nouă UEI</u> Scoateți UEI din ambalaj. Țineți noua UEI cu partea de sus îndreptată către dumneavoastră. Veți vedea pe ea o linie albastră. Ținând UEI cu o mână, răsuciți partea de sus în sens contrar acelor de ceasornic, atât cât este posibil.	

Aliniați linia albastră din partea de sus a UEI cu simbolul de deblocare din partea de sus a bazei. Împingeți cu blândețe UEI în interiorul bazei. Nu forțați, trebuie să intre cu ușurință în locașul său. (Dacă noua UEI nu intră în locașul său sau intră cu greutate, scoateți-o și încercați din nou).	
Răsuciți partea de sus a UEI în sensul acelor de ceasornic pînă când linia albastră este îndreptată către simbolul de blocare din partea de sus a bazei. Noua UEI se află acum în locașul său.	