

BILAG I
PRODUKTRESUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

EXUBERA 1 mg inhalationspulver, afdelt.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver enkeltdosisblister indeholder 1 mg humant insulin.

Eksponeringen for humant insulin efter indgift af 3 blistere à 1 mg er betydeligt større end den efter 1 enkelt blister à 3 mg. Blistere à 3 mg kan derfor ikke erstattes med 3 blistere à 1 mg (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

Fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi ved hjælp af *Escherichia coli*.

En liste over alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Inhalationspulver, afdelt.

Hvidt pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

EXUBERA er indiceret til behandling af voksne patienter med type 2 diabetes mellitus, som ikke er tilstrækkelig kontrolleret på orale antidiabetika, og som kræver insulinbehandling.

EXUBERA er også indiceret til behandling af voksne patienter med type 1 diabetes mellitus i tillæg til langtidsvirkende eller middellangtvirkende subkutan insulin, hvis den mulige fordel ved tillæg af inhaleret insulin opvejer de mulige sikkerhedsaspekter (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

EXUBERA (inhaleret humant insulin) er et hurtigtvirkende humant insulin til behandling af type 1 eller type 2 diabetes. Inhaleret humant insulin kan anvendes alene eller i kombination med orale antidiabetika og/eller langtidsvirkende eller middellangtvirkende insuliner indgivet subkutan for at optimere glykæmisk kontrol.

EXUBERA findes i 1 mg og 3 mg enkeltdosisblister, som kun anvendes ved hjælp af insulininhalatoren som oral pulmonal inhalationsbehandling.

Inhalation af 3 konsekutive enkeltdosisblister à 1 mg giver betydelig højere insulineksponering end inhalation af 1 enkeltdosisblister à 3 mg. Derfor bør 3 enkeltdosisblister à 1 mg ikke erstattes af 1 enkeltdosisblister à 3 mg (se pkt. 2, 4.4 og 5.2).

Inhaleret humant insulin virker hurtigere end subkutan indgivet hurtigtvirkende humant insulin. På grund af den hurtigt indsættende virkning, skal inhaleret humant insulin gives indenfor 10 minutter før indtagelse af et måltid.

Startdosis og efterfølgende doser (dosering og tidspunkt) skal tilpasses individuelt af lægen og justeres i henhold til patientens individuelle respons og behov (f.eks. diæt, fysisk aktivitet og livsstil).

Daglige doser og tidspunkt for dosering

Der er ingen faste regler for insulindosering. Der anbefales dog en daglig startdosis på baggrund af følgende formel:

Legemsvægt (kg) x 0,15 mg/kg = total daglig dosis (mg). Den totale daglige dosis skal deles op i 3 doser, der indtages før måltiderne.

Vejledende guideline for initial EXUBERA-dosis før et måltid, udregnet efter legemsvægt, findes i tabel 1:

Patientens vægt	Initialdosis pr. måltid	Vejledende dosis i IE	Antal 1 mg blistere pr. dosis	Antal 3 mg blistere pr. dosis
30-39,9 kg	1 mg pr. måltid	3 IE	1	-
40-59,9 kg	2 mg pr. måltid	6 IE	2	-
60-79,9 kg	3 mg pr. måltid	8 IE	-	1
80-99,9 kg	4 mg pr. måltid	11 IE	1	1
100-119,9 kg	5 mg pr. måltid	14 IE	2	1
120-139,9 kg	6 mg pr. måltid	16 IE	-	2

Tabel 1: Vejledende guideline for initial EXUBERA-dosis før et måltid (udregnet efter legemsvægt)

1 blister à 1 mg inhaleret insulin svarer ca. til injektion af 3 IE subkutant hurtigtvirkende humant insulin. 1 blister à 3 mg inhaleret insulin svarer ca. til injektion af 8 IE subkutant hurtigtvirkende humant insulin. Tabel 1 ovenfor viser vejledende dosis i IE af hurtigtvirkende humant insulin for initial, EXUBERA doser i mg før et måltid.

EXUBERA bør derfor anvendes med forsigtighed hos patienter med lav legemsvægt. Brug af EXUBERA til patienter, som kræver dosistitrering på mindre end 1 mg anbefales ikke (se pkt. 4.4.).

Det kan være nødvendigt at justere dosis på grund af måltidets størrelse, næringsstoffernes sammensætning, tidspunkt på døgnet (højere insulinbehov om morgenen), blodsukkerkoncentration forud for måltidet, nylig eller forventet fysisk aktivitet.

I forbindelse med interkurrente respiratoriske sygdomme (f.eks. bronkitis, øvre luftvejsinfektioner) kan tæt blodsukkerkontrol og individuel dosisjustering være nødvendig (se pkt. 4.4.).

Yderligere information vedrørende brugen af insulininhalatoren findes i brugsanvisningen.

Nedsat lever- og nyrefunktion

Hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion kan insulinbehovet være mindsket.

Børn og unge

Langtidssikkerheden af inhaleret humant insulin er ikke undersøgt hos pædiatriske patienter med diabetes, og anvendelse til patienter under 18 år anbefales derfor ikke (se pkt. 5.2).

Ældre

Erfaring med inhaleret insulin til patienter ≥ 75 år er begrænset.

Kronisk hjerteinsufficiens

Erfaring med inhaleret insulin til patienter med kronisk hjerteinsufficiens er begrænset, og anvendelse til patienter med signifikant kompromitteret lungefunktion anbefales derfor ikke.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Hypoglykæmi.

Patienter i EXUBERA-behandling må ikke ryge under behandling, og de skal være stoppet med at ryge mindst 6 måneder før, de starter EXUBERA-behandling. Hvis en patient starter eller genoptager rygning, skal EXUBERA-behandling omgående afbrydes, da der vil være øget risiko for hypoglykæmi, og der skal herefter påbegyndes anden behandling (se pkt. 5.2).

Dårligt kontrolleret, ustabil eller alvorlig astma.

Alvorlig (GOLD stadie III eller IV) Kronisk Obstruktiv Lungesygdom (KOL).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienter, der skal starte på behandling med EXUBERA, skal have grundig anvisning i brugen af inhalatoren (se brugsanvisningen). Patienten skal inhalere insulinpulveret gennem mundstykket i én langsom og ensartet inhalation. Patienten skal derefter holde vejret i 5 sekunder og derefter puste ud på normal vis. En ensartet og standard inhalationsteknik skal anvendes for at sikre både optimal og ensartet lægemiddeladministration.

Patienter bør undgå at udsætte produktet for høj fugtighed eller relativt fugtige forhold, f.eks. et tildampet badeværelse, når de skal tage deres dosis.

Hvis insulininhalatoren uforvarende udsættes for ekstremt fugtige forhold under anvendelsen, fører dette sædvanligvis til en efterfølgende nedsættelse af den insulindosis, som afgives fra inhalatoren. I dette tilfælde skal insulinfrigivelsesenheden skiftes inden den næste inhalation (se pkt. 6.6).

Dosering

Hvis en patient overføres til en anden type eller et andet mærke insulin, bør dette ske under streng medicinsk kontrol, da det kan blive nødvendigt at justere dosis.

Konsekutiv inhalation af 3 blistere à 1 mg giver betydeligt højere insulineksponering end 1 blister à 3 mg. Derfor bør 3 blistere à 1 mg ikke erstattes med 1 blister à 3 mg (se pkt. 2, 4.2 og 5.2).

Hvis blistere à 3 mg midlertidigt ikke er tilgængelige, skal disse erstattes med 2 blistere à 1 mg, og blodsukkeret skal kontrolleres nøje.

1 blister à 1 mg inhaleret insulin svarer ca. til 3 IE subkutan injiceret hurtigtvirkende humant insulin. EXUBERA bør derfor anvendes med forsigtighed til patienter med lav legemsvægt. Brug af EXUBERA til patienter, som skal have dosistitrering på mindre end 1 mg anbefales ikke (se pkt. 4.2).

Hypoglykæmi

Hypoglykæmi, som generelt er den hyppigst forekommende bivirkning ved insulinbehandling inklusiv EXUBERA og mange orale antidiabetika, kan forekomme, hvis insulindosis er for høj i forhold til insulinbehovet. Svære hypoglykæmiske anfald kan, specielt hvis de recidiverer, føre til neurologiske skader. Længerevarende eller svære hypoglykæmiske anfald kan være livstruende.

Symptomer på hypoglykæmi opstår sædvanligvis pludseligt og kan omfatte koldsved, kold bleg hud, træthed, nervøsitet eller tremor, angst, usædvanlig træthed eller svaghed, konfusion, koncentrationsbesvær, døsigthed, ekstrem sultfølelse, synsforstyrrelser, hovedpine, kvalme og palpitationer. Svær hypoglykæmi kan føre til bevidstløshed og/eller krampeanfald og kan resultere i midlertidig eller permanent forringelse af hjernefunktionen eller død.

Hypoglykæmi kan generelt korrigeres ved øjeblikkelig indtagelse af kulhydrater. Patienten bør altid have glucose på sig for omgående at kunne tage dette, hvis det skulle blive nødvendigt.

Udeladelse af et måltid eller ikke planlagt anstrengende fysisk aktivitet kan føre til hypoglykæmi. Patienter, hvis blodsukkerkontrol er væsentligt forbedret, f.eks. ved intensiveret insulinbehandling, kan opleve ændringer i deres sædvanlige advarselssymptomer på hypoglykæmi og bør orienteres herom.

De sædvanlige advarselssymptomer kan udeblive hos patienter, som har haft diabetes i lang tid.

Enkelte patienter, der har oplevet hypoglykæmiske reaktioner efter skift fra animalsk insulin til humant insulin, har indberettet, at de tidlige advarselssymptomer på hypoglykæmi var mindre udtalte eller forskellige fra dem, de oplevede med deres tidligere insulin.

Før en rejse mellem forskellige tidszoner bør patienten rådes til at kontakte lægen, da dette kan betyde, at det er nødvendigt at tage insulin og måltider på andre tidspunkter end normalt.

Utilstrækkelig dosering eller seponering af behandling specielt hos insulinkrævende diabetikere kan føre til hyperglykæmi og diabetisk ketoacidose, som kan medføre død.

Ved behandling med andre antidiabetika skal hver enkelt dosis nøje justeres for at kunne bestemme den optimale dosis, der kræves for at opnå den ønskede farmakologiske effekt.

Insulinbehovet kan ændres af interkurrente tilstande såsom sygdom, emotionelle forstyrrelser eller stress.

Pulmonal sikkerhed

Underliggende luftvejssygdom

EXUBERA bør ikke anvendes til patienter med lungesygdomme som f.eks. astma og KOL, da der er begrænsede data til belysning af sikker anvendelse hos disse patienter.

Samtidig brug af bronkodilatorer som f.eks. salbutamol kan øge absorptionen af EXUBERA og kan derfor øge risikoen for hypoglykæmi, hvis disse anvendes til at afhjælpe akutte luftvejssymptomer (se pkt. 4.5).

Respiratorisk

Bronkospasme kan forekomme i sjældne tilfælde. Patienter der oplever dette, skal ophøre med EXUBERA-behandling og omgående søge læge. Genoptages EXUBERA-behandling kræves der en omhyggelig risikovurdering, og behandling må kun ske under tæt medicinsk kontrol i passende kliniske faciliteter.

Nedsat lungefunktion

I kliniske forsøg er der set små men konstante forskelle i fald i lungefunktionen (især Forced Expiratory Volume i et sekund (FEV₁)) imellem behandlingsgrupperne med en lille fordel til patienter behandlet med sammenligningsprodukt. I kliniske forsøg på op til 2 år ses intet accelereret fald efter 3-6 måneder. Disse små forskelle mellem behandlingsgrupperne forsvandt inden for 6 uger efter seponering efter 2 års behandling (se pkt. 4.8 og 5.1).

Alle patienter, der starter på behandling med EXUBERA, skal have foretaget en baseline lungefunktionsundersøgelse (f.eks. spirometri for at måle FEV₁). Virkning og sikkerhed af inhaleret humant insulin hos patienter med en baseline på FEV₁ < 70% er ikke blevet fastslået og brug af inhaleret humant insulin i denne patientgruppe anbefales ikke. En opfølgingsundersøgelse af lungefunktionen efter de første 6 måneder af behandlingen er anbefalet. Hvis der efter 6 måneder ses et fald på <15% i FEV₁ bør spirometri gentages efter 1 år, og herefter 1 gang om året. Hvis der efter 6

måneder ses et fald på 15-20% eller >500 ml i forhold til baseline lungefunktion, bør spirometri gentages efter 3 måneder.

Hos patienter med et bekræftet (dvs. mindst 2 på hinanden følgende tests, foretaget med 3-4 ugers mellemrum) fald i FEV₁ på >20% i forhold til baseline, bør behandling med EXUBERA seponeres, og patienten skal monitoreres som klinisk indiceret. Der er ingen erfaring med at genoptage behandlingen med EXUBERA hos patienter, hvor lungefunktionen er vendt tilbage til normalt niveau.

Patienter, som udvikler dyspnø under behandling med EXUBERA bør undersøges for, om dette skyldes lunge- eller hjerteproblemer. I tilfælde af lungeødem, eller hvis der opstår klinisk relevant nedsat lungefunktion, bør EXUBERA seponeres, og patienten skiftes over til injicerbart insulin.

Interkurrent luftvejssygdom

EXUBERA er i kliniske forsøg blevet givet til patienter med interkurrent luftvejssygdom (f.eks. bronkitis, øvre luftvejsinfektioner). Der er ikke set en øget risiko for hypoglykæmi eller dårlig glykæmisk kontrol i disse forsøg. Under interkurrent luftvejssygdom kan tæt kontrol af blodsukker og dosisjustering være nødvendig på individuel basis (se pkt. 4.2). Der er ingen erfaring med EXUBERA til patienter med pneumoni.

Tidligere rygere

I kliniske forsøg med EXUBERA er der diagnosticeret 6 nye tilfælde af primær lungemalignitet blandt patienter behandlet med EXUBERA, og 1 nyt tilfælde blandt patienter behandlet med sammenligningsprodukt. Efter markedsføring er der også rapporteret om 1 tilfælde af primær lungemalignitet hos en patient behandlet med EXUBERA. I kontrollerede kliniske forsøg med EXUBERA er hyppigheden af ny primær lungecancer pr. 100 patientår behandlet med forsøgsmedicin 0,130 (5 tilfælde på 3800 patientår) for EXUBERA-behandlede patienter og 0,03 (1 tilfælde på 3900 patientår) for patienter behandlet med sammenligningsprodukt. Der er for få tilfælde til at afgøre, om disse tilfælde kan tilskrives behandling med EXUBERA. Alle patienter, der blev diagnosticeret med lungecancer, har røget cigaretter.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

En række stoffer påvirker glucosemetabolismen, og justering af insulindosis kan være nødvendig.

Stoffer, som kan forstærke den blodsukkersænkende virkning og som kan øge risikoen for hypoglykæmi omfatter orale antidiabetika, angiotensin konverterende enzym (ACE) hæmmere, monoaminoxidase (MAO) hæmmere, non-selektive betablokkere, salicylater og sulfonamidantibiotika.

Administration af salbutamol før EXUBERA kan give øget insulinabsorption (se pkt. 5.2).

Administration af fluticason før EXUBERA har ingen virkning på EXUBERAs insulinabsorption (se pkt. 5.2).

Aktiv rygning forstærker i høj grad, mens passiv rygning hos ikke-rygere nedsætter hastigheden og graden af absorptionen af EXUBERA (se pkt. 4.3 og 5.2).

Stoffer, som kan nedsætte den blodsukkersænkende effekt omfatter kortikosteroider, danazol, orale antikontraceptiva, thyreoideahormoner, væksthormoner, sympatomimetika og thiazider. Octreotid/lanreotid kan både øge eller nedsætte insulinbehovet.

Betablokkere kan maskere hypoglykæmiske symptomer. Alkohol kan intensivere og forlænge den hypoglykæmiske effekt af insulin.

Indgift af EXUBERA 10 minutter før indgift af salbutamol påvirkede ikke det bronkodilatoriske respons af salbutamol hos ikke-diabetikere med mild-moderat astma.

Andre lægemidler, der kan ændre pulmonal absorption eller lungepermeabiliteten, er ikke undersøgt. Der tilrådes tæt kontrol af blodsukkerkoncentrationerne og passende dosistitrering, når der anvendes inhaleret humant insulin hos disse patienter. Forsigtighed tilrådes, hvis EXUBERA-behandling anvendes samtidigt med disse lægemidler.

4.6 Graviditet og amning

Der er ingen klinisk erfaring med anvendelse af EXUBERA-behandling under graviditet. Inhaleret insulin fremkalder hyppigt insulinantistoffer, hvoraf risikoen for fosteret er ukendt. EXUBERA bør derfor ikke anvendes under graviditet. Når en patient i EXUBERA-behandling bliver gravid, bør inhaleret insulin erstattes med passende subkutan insulin.

Ammende kvinder kan have behov for at justere insulindosis og diæt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Som med andre insulinpræparater kan patientens koncentrations- og reaktionsevne være nedsat som følge af hypoglykæmi. Dette kan udgøre en risiko i situationer, hvor disse evner er af særlig betydning (f.eks. ved bilkørsel eller ved betjening af maskiner).

4.8 Bivirkninger

Sikkerheden af EXUBERA-behandling alene eller i kombination med subkutan insulin eller orale lægemidler er evalueret i kliniske forsøg på mere end 2700 patienter med type 1 eller type 2 diabetes, inklusiv mere end 1975 voksne, der var i behandling i mere end 6 måneder, og mere end 745 voksne i mere end 2 år.

Tabellen nedenfor viser de mulige bivirkninger, som er set i kontrollerede kliniske forsøg med deltagelse af mere end 1970 patienter behandlet med EXUBERA.

Organklasse	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Almindelig ($\geq 1/100, < 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1000, < 1/100$)
Infektøse og parasitære sygdomme			Pharyngitis
Stofskiftesygdomme og ernæringsbetingede sygdomme	Hypoglykæmi		
Sygdomme i åndedrætsorganer, brysthule og mediastinum	Hoste	Dyspnø Produktiv hoste Halsirritation Tør hals	Næseblod Bronkospasme Hvæsende vejrtrækning Dysfoni Pharyngolaryngeale smerter Problemer med mandlerne
Gastrointestinale sygdomme			Mundtørhed
Almene lidelser og reaktioner på indgivelsesstedet			Brystsmerter

Bemærk: I det samlede kliniske program, omfattende ukontrollerede forlængelsesforsøg, er der 2 rapporter af pleural effusion, hvor en behandlingsrelateret virkning ikke kan udelukkes.

Hypoglykæmi

Som for andre insulinpræparater er hypoglykæmi også den hyppigst forekommende bivirkning hos patienter i EXUBERA-behandling.

Hoste

Hosten opstår generelt inden for sekunder til minutter efter insulininhalationen og er primært mild. Hosten aftager over tid. 1% af patienterne seponerede EXUBERA-behandling på grund af hoste.

Dyspnø

Størstedelen (> 95%) af de rapporterede dyspnøtilfælde var milde til moderate. 0,4 % af de forsøgspersoner, der var i EXUBERA-behandling seponerede behandlingen på grund af dyspnø.

Brystsmerter

En række forskellige brystrelaterede symptomer ses som behandlingsrelaterede bivirkninger og blev karakteriseret som værende ikke-specifikke brystsmerter. Størstedelen (> 95%) af disse bivirkninger var milde til moderate. Én forsøgsperson fra EXUBERA-gruppen og én fra sammenligningsprodukt-gruppen seponerede behandling på grund af brystsmerter. Det er væsentligt, at forekomsten af bivirkninger af alle årsager, der var relateret til koronararteriesygdom, såsom angina pectoris eller myokardieinfarkt, ikke øges ved brug af EXUBERA.

Andre bivirkninger

Fald i FEV₁

Små forskelle i faldet i FEV₁ imellem behandlingsgrupperne ses i gruppen behandlet med EXUBERA i sammenligning med sammenligningsprodukt-behandling. I kliniske forsøg på op til 2 år ses ikke accelereret fald efter 3-6 måneder. Seponering af EXUBERA-behandling efter 2 år førte til, at forskellene mellem behandlingsgrupperne forsvandt inden for 6 uger (se pkt. 4.4 og 5.1).

Et fald i forhold til baseline i FEV₁ på $\geq 15\%$ ses hos 1,3% af de EXUBERA-behandlede patienter med type 1 diabetes og hos 5,0% af de EXUBERA-behandlede type 2 diabetikere.

Insulinantistoffer

Der kan dannes insulinantistoffer under behandling med alle insuliner inklusiv EXUBERA. I kliniske forsøg dannes insulinantistoffer hyppigere og det gennemsnitlige insulinantistof-niveau er højere hos patienter, som skiftede deres subkutane humane insulin ud med EXUBERA sammenlignet med forsøgspersoner, der forblev i behandling med subkutan humant insulin. Insulinantistof-niveauet var højere hos patienter med type 1 diabetes sammenlignet med patienter med type 2 diabetes, og et stabilt niveau blev opnået inden for 6-12 måneders eksponering for begge grupper. Der er ikke identificeret nogen klinisk betydning af disse antistoffer.

Overfølsomhedsreaktioner

Som med andre insuliner kan der meget sjældent forekomme generaliserede allergiske reaktioner. Disse reaktioner over for insulin eller hjælpestofferne kan muligvis være forbundet med generaliseret hudreaktion, angioødem, bronkospasme, hypotension og shock, og de kan være livstruende (se pkt. 4.4 Respiratorisk).

Ødem og refraktionsanomalier i øjet

Insulinbehandling kan give natriumretention og ødem. Refraktionsanomalier i øjet kan forekomme ved initiering af insulinbehandling. Disse symptomer er normalt af forbigående karakter.

4.9 Overdosering

Der kan forekomme hypoglykæmi som et resultat af et insulinoverskud i forbindelse med fødeindtagelse, energiforbrug eller begge dele.

Milde tilfælde af hypoglykæmi kan sædvanligvis behandles med oral indtagelse af kulhydrater. Dosisjustering, ændring i kostplaner eller fysisk aktivitet kan være nødvendig.

Sværere tilfælde med koma, kramper eller neurologisk svækkelse kan behandles med intramuskulær/subkutan glucagon (0,5-1 mg) eller koncentreret intravenøs glucoseopløsning. Glucoseopløsning skal også gives intravenøst, hvis patienten ikke responderer på glucagon inden for 10–15 minutter.

Efter at have genvundet bevidstheden, anbefales det at give patienten oral kulhydrat for at undgå tilbagefald.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler, som anvendes ved diabetes, ATC-kode: A10AF01.

Virkningsmekanisme

Humant insulin sænker blodsukkeret og fremskynder den anabolske effekt og mindsker ligeledes den katabolske effekt, fremmer transporten af glucose til cellerne og dannelsen af glycogen til muskler og lever, og forbedrer udnyttelsen af pyruvat. Insulin hæmmer glycogenolyse og gluconeogenese, øger lipogenesis i lever og fedtvæv samt hæmmer lipolysen. Humant insulin fremskynder ligeledes optagelsen af aminosyrer i cellerne samt fremskynder proteinsyntesen og øger kaliumoptagelsen i cellerne.

Ligesom hurtigtvirkende insulin-analoger har inhaleret humant insulin en hurtigere indsættende glucosesænkende virkning sammenlignet med subkutan indgivet opløseligt humant insulin. Inhaleret humant insulin har glucosesænkende virkningsvarighed sammenlignelig med subkutan indgivet hurtigtvirkende humant insulin og længere end hurtigtvirkende insulin-analoger (se figur 1).

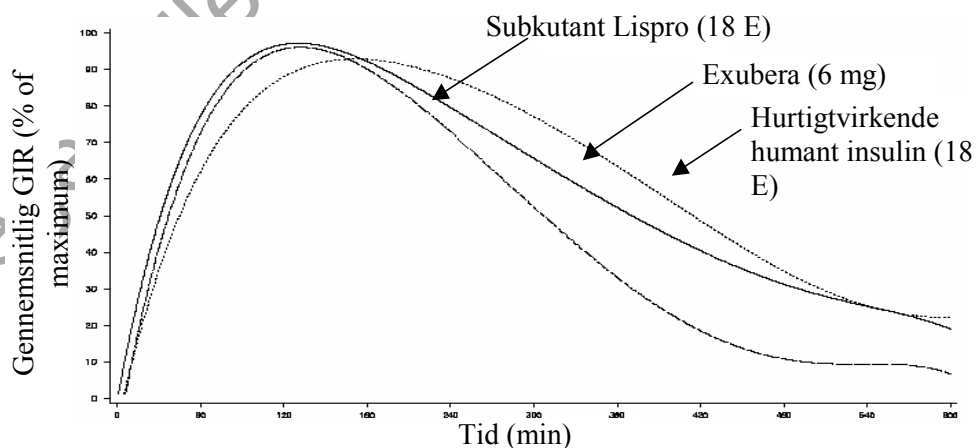


Fig. 1. Gennemsnitlig glucoseinfusionshastighed (GIR) normaliseret til GIR_{max} for hver forsøgsperson i behandling versus tid for raske frivillige forsøgspersoner.

Når humant insulin inhaleres, indtræder den glucosesænkende virkning inden for 10-20 minutter, den maksimale effekt toppe ca. 2 timer efter inhalation. Virkningen varer i ca. 6 timer.

Hos forsøgspersoner med type 1 eller type 2 diabetes har inhaleret humant insulin en hurtigere indsættende glucosesænkende virkning i de første timer efter dosering sammenlignet med subkutan indgivet hurtigtvirkende humant insulin.

Den intraindividuelle variation af den glucosesænkende virkning af inhaleret humant insulin er generelt sammenlignelig med subkutan indgivet hurtigtvirkende humant insulin givet til forsøgspersoner med type 1 og type 2 diabetes mellitus.

Brug af inhaleret humant insulin er forbundet med en stigning i hyppighed og mængde af insulinantistoffer. I et prospektivt eksplorativt 6 måneders forsøg hos forsøgspersoner med type 1 diabetes ses ingen ændringer i glucosefarmakodynamikken med inhaleret humant insulin.

Information fra kliniske forsøg

Kontrollerede kliniske forsøg af type 1 eller type 2 diabetes viser, at EXUBERA opnår og fastholder effektiv glykæmisk kontrol sammenlignet med subkutan indgivet hurtigtvirkende humant insulin.

Type 1 diabetes

I kliniske forsøg på type 1 diabetes har patienter, der er i EXUBERA-behandling i kombination med langtids- eller middellangtidsvirkende insulin, et lignende fald i HbA1c som patienter, der tager subkutan insulin alene. Procentdelen af patienter, der opnår en HbA1c < 7,0 % er sammenlignelig imellem behandlingsgrupperne.

Fastende plasmaglucoseniveauer er signifikant lavere hos patienter, der behandles med EXUBERA end hos dem, der kun behandles med subkutan indgivet hurtigtvirkende humant insulin.

Type 2 diabetes

I et klinisk forsøg på type 2 diabetes patienter, som fik EXUBERA i kombination med langtids- eller middellangtidsvirkende insulin ses lignende fald i HbA1c sammenlignet med de patienter, der kun behandles med subkutan insulin.

Fastende plasmaglucoseniveauer er signifikant lavere hos patienter, der behandles med EXUBERA end hos dem, der behandles med subkutan insulin.

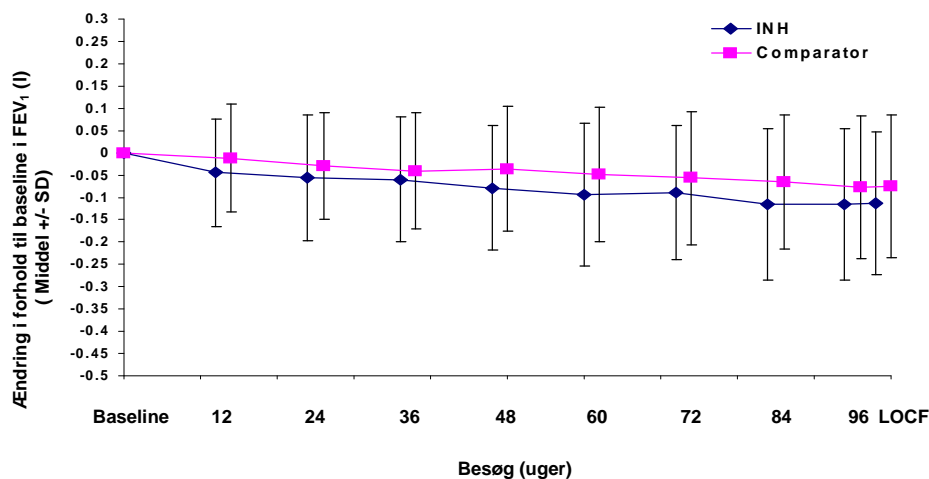
I kliniske forsøg, der inkluderer patienter med type 2 diabetes, der ikke var velkontrollerede på orale præparater alene, har patienter, der kun behandles med EXUBERA eller i kombination med orale præparater, større gunstig ændring i HbA1c sammenlignet med de patienter, der kun bliver behandlet med orale præparater. I de fleste af disse forsøg er procentdelen af de patienter, der opnår HbA1c < 7,0 % højere for de patienter, der er i behandling med EXUBERA sammenlignet med patienter der udelukkende behandles med orale præparater. Fastende plasmagluose er enten lig med eller lavere hos patienter, der behandles med EXUBERA sammenlignet med patienter, der udelukkende behandles med orale præparater. Hos patienter med type 2 diabetes, der er velkontrollerede med orale antidiabetika, forbedres den glykæmiske kontrol ikke yderligere med inhaleret insulin.

FEV₁ fald

Randomiseret, åben label forsøg med parallelle grupper blev gennemført for at undersøge FEV₁-ændringer efter initiering af EXUBERA-behandling hos type 1 og type 2 diabetikere. Både EXUBERA- og sammenligningsprodukt-behandlede forsøgspersoner oplevede fald i lungefunktionen over tid under disse kliniske forsøg (Fig. 2 og 3). Små forskelle imellem behandlingsgrupperne (til

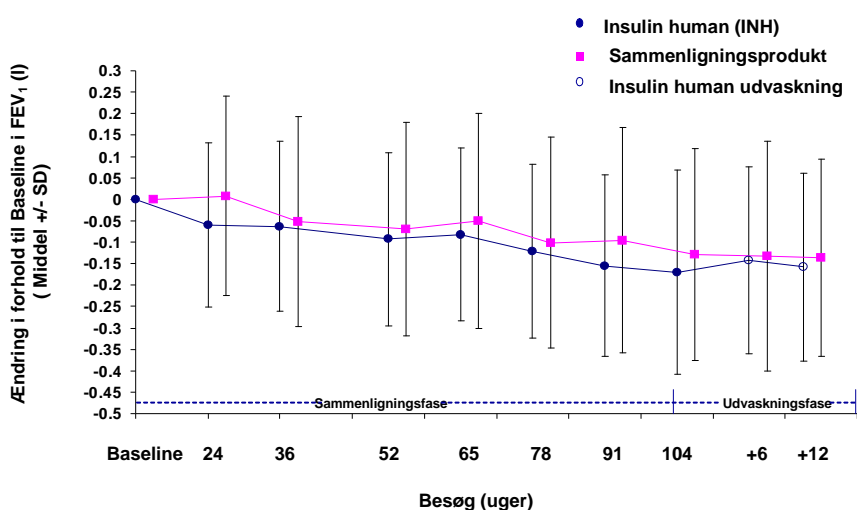
fordel for sammenligningsproduktet) i ændring fra baseline på 0,034 l hos type 1 og 0,039 l hos type 2 diabetikere ses efter 2 års behandling.

Et fald i forhold til baseline i FEV₁ på ≥ 15% ses hos 1,3% af de EXUBERA-behandlede patienter og hos 1,0% af de sammenligningsprodukt-behandlede type 1 diabetikere og hos 5,0% af de EXUBERA-behandlede og hos 3,4% af de sammenligningsprodukt-behandlede type 2 diabetikere.



N=Antal forsøgspersoner ved baseline, uge 12, uge 24, uge 36, uge 48, uge 60, uge 72, uge 84 uge 96, LOCF.
 Insulin, humant (INH) N=236, 231, 233, 233, 235, 235, 226, 217, 208, 236.
 Sammenligningsprodukt N=253, 238, 258, 252, 248, 252, 249, 230, 224, 216, 253.

Figur 2. Observeret ændring fra baseline i FEV₁ (l) hos patienter med type 1 diabetes mellitus.



N=Antal forsøgspersoner ved Baseline, uge 52, uge 104, uge +6, uge +12.
 INH og INH udvaskning N=158, 155, 143, 139, 123. Sammenligningsprodukt N=145, 143, 125, 129, 120.

Figur 3. Observeret ændring fra baseline i FEV₁ (l) hos patienter med type 2 diabetes mellitus.

I fase 2/3 forsøg afbrød 9 ud af 2498 forsøgspersoner behandlingen med EXUBERA på grund af fald i

lungefunktionen, og hvis FEV₁ ved forsøgsafslutningen viste et fald på $\geq 15\%$ i forhold til baseline. Disse patienter oplevede et gennemsnitligt fald i FEV₁ på 21% (varierende fra 16-33%) i forhold til baseline, og de blev behandlet med EXUBERA i gennemsnitlig 23 måneder. 6 af de patienter, der afbrød behandlingen, gennemgik en opfølgende lungefunktionstest. Af disse patienter viste 5 signifikant bedring i FEV₁ efter seponering af behandlingen, og 1 patient fik ikke yderligere fald efter afslutningen af forsøget. Der er ingen yderligere informationer om de resterende 3 patienter, som afbrød behandlingen.

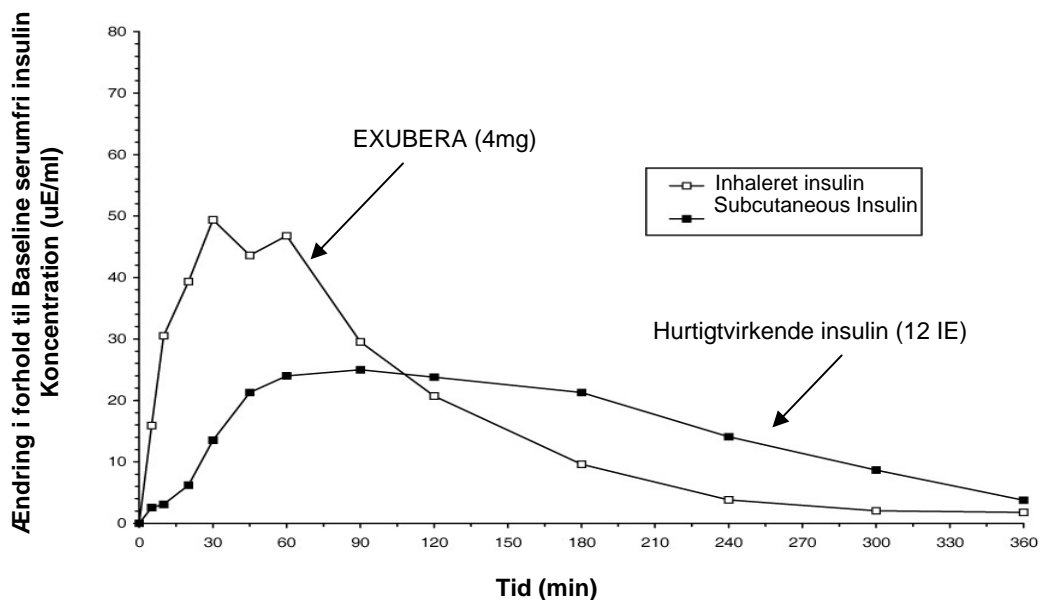
FEV₁ reversibilitet

Hos type 1 diabetikere forsvandt de små forskelle imellem behandlingsgrupperne (0,010 l til fordel for sammenligningsprodukt) inden for 2 uger efter ophør med EXUBERA efter 12 ugers behandling. Hos type 2 diabetikere forsvandt de små forskelle imellem behandlingsgrupperne (0,039 l til fordel for sammenligningsprodukt) inden for 6 uger efter ophør med EXUBERA efter 2 års behandling (figur 3). I en mindre gruppe (n = 36) af blandede type 1 og 2 diabetikere behandlet med EXUBERA i > 36 måneder førte ophør af behandling til en gennemsnitlig FEV₁ stigning på 0,036 l over den følgende 6 måneders periode.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Inhaleret humant insulin indtages via lungerne. Inhaleret humant insulin absorberes lige så hurtigt som hurtigtvirkende insulin-analoger og hurtigere end hurtigtvirkende humant insulin indgivet subkutant hos raske forsøgspersoner og forsøgspersoner med type 1 eller type 2 diabetes (se figur 4).



Figur 4: Gennemsnitlig ændring i serumfrie insulinkoncentrationer (µE/ml) efter inhalation af 4 mg humant insulin eller subkutan injektion af 12 E hurtigtvirkende humant insulin hos overvægtige forsøgspersoner med type 2 diabetes.

Maksimal insulinkoncentration (T_{max}) nås generelt på den halve tid i forhold til subkutan administreret hurtigtvirkende humant insulin. Maksimal insulinkoncentration nås generelt efter 45 minutter ved inhaleret humant insulin. Den intraindividuelle variation i tiden til opnåelse af maksimale insulinkoncentrationer var lavere for inhaleret insulin end for subkutan hurtigtvirkende humant insulin hos forsøgspersoner med type 1 eller 2 diabetes.

Hos forsøgspersoner med type 1 diabetes mellitus var den intraindividuelle variation i AUC for inhaleret humant insulin sammenlignelig med subkutan administreret hurtigtvirkende humant insulin. For C_{max} er den intraindividuelle variation af inhaleret insulin større end for subkutan administreret hurtigtvirkende humant insulin. Hos overvægtige forsøgspersoner med type 2 diabetes, er den intraindividuelle variation sammenlignelig med, eller mindre end, subkutan administreret hurtigtvirkende humant insulin, hvad angår C_{max} og AUC.

Den relative biotilgængelighed af EXUBERA sammenlignet med subkutan hurtigtvirkende humant insulin er ca. 10%. I modsætning til subkutane insulinpræparater påvirkes biotilgængeligheden af EXUBERA ikke af Body Mass Index.

I et forsøg med raske forsøgspersoner øges systemisk eksponering (AUC og C_{max}) af inhaleret humant insulin på en tilnærmelsesvis dosisproportional måde fra 1-6 mg, når der maksimalt blev givet samlet 2 blistere af hver styrke eller i kombination. I et forsøg, hvor 3 blistere af lægemiddelformen 1 mg blister blev sammenlignet med 1 blister à 3 mg, var C_{max} og AUC efter inhalation af 3 blistere à 1 mg henholdsvis ca. 30% og 40% højere end inhalation af 1 blister à 3 mg, hvilket viser, at 3 blistere à 1 mg ikke kan erstattes af 1 blister à 3 mg (se pkt. 2, 4.2 og 4.4).

Der blev set en ca. 40% højere biotilgængelighed af 3 blistere à 1 mg sammenlignet med 1 blister à 3 mg hos raske forsøgspersoner. En forklaring på forskellen i biotilgængeligheden synes at være energiforskellen i masseratio mellem blistere à 1 og 3 mg. Jo mindre pulver i blisteren, jo mere effektivt kan inhalatoren opdele eller de-agglomerere pulveret, hvilket fører til en større andel af mindre, aerodynamiske partikelstørrelser for blistere à 1 mg (se pkt. 2 og 4.4).

Distribution

Efter oral inhalation af en enkelt dosis af humant insulin, forbliver ca. 30% af det totale blisterindhold i blisteren eller udstyret, 20% lagres i oropharynx, 10% i de øvre luftveje, og 40% når de nedre luftveje.

Dyreforsøg viser ikke, at inhaleret humant insulin ophobes i lungerne.

Særlige patientgrupper

Rygning

Rygning øger kraftigt hastigheden og graden af absorptionen af inhaleret humant insulin (C_{max} ca. 3-5 gange og AUC ca. 2-3 gange højere), og risikoen for hypoglykæmi kan derfor øges (se pkt. 4.3 og 4.5).

Når EXUBERA gives til raske frivillige forsøgspersoner, efter at de i et kontrolleret forsøgs miljø har været udsat for passiv rygning fra cigaretter i 2 timer, nedsættes insulin AUC og C_{max} med henholdsvis ca. 17 og 30% (se pkt. 4.5).

Respiratoriske sygdomme (underliggende lungesygdomme)

Hos ikke-diabetikere med mild til moderat astma, der ikke er i behandling med bronkodilatorer, er AUC og C_{max} af inhaleret humant insulin lidt lavere end hos forsøgspersoner, der ikke har astma.

Hos ikke-diabetikere med KOL er absorptionen af inhaleret humant insulin større sammenlignet med forsøgspersoner uden KOL (se pkt. 4.4).

Indgift af salbutamol 30 minutter før EXUBERA hos ikke-diabetikere med mild-moderat astma førte til en stigning i insulin AUC og C_{max} på mellem 25-51% sammenlignet med EXUBERA indgivet alene (se pkt. 4.2 og 4.5).

Indgift af fluticason 30 minutter før EXUBERA ændrede ikke EXUBERAs farmakokinetik hos ikke-diabetikere med mild-moderat astma (se pkt. 4.5).

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke undersøgt, hvorvidt absorption af inhaleret humant insulin påvirkes ved nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Det er ikke undersøgt, hvorvidt absorption af inhaleret humant insulin påvirkes ved nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Køn

Der er ikke set nogen umiddelbare forskelle i absorptionen af inhaleret humant insulin mellem mandlige og kvindelige forsøgspersoner med og uden diabetes.

Børn og unge

Inhaleret humant insulin absorberes hurtigere hos børn (6-11 år) og unge (12-17 år) med type 1 diabetes end hurtigtvirkende humant insulin. Biotilgængeligheden af inhaleret humant insulin i forhold til subkutan administreret hurtigtvirkende humant insulin er sammenlignelig med biotilgængeligheden hos voksne forsøgspersoner med type 1 diabetes (se pkt. 4.2).

Ældre

Inhaleret humant insulin absorberes hurtigere hos ældre forsøgspersoner med type 2 diabetes end subkutan administreret hurtigtvirkende humant insulin. Biotilgængeligheden af inhaleret humant insulin i forhold til subkutan administreret hurtigtvirkende humant insulin er sammenlignelig med biotilgængeligheden hos yngre voksne forsøgspersoner med type 2 diabetes.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Inhalationstoksicitetsforsøg på rotter og aber i op til 6 måneder viser ingen speciel risiko for lufttrøret på grund af insulininhalationspulveret.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Mannitol
Glycin
Natriumcitrat (som dihydrat)
Natriumhydroxid

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Efter anbrud af folieovertrækket: 3 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares under 30°C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Efter anbrud af folieovertrækket: Opbevares under 25°C.

Enkeltdosisblisterne må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Inhalatoren og dens dele bør opbevares og anvendes på et tørt sted.

Insulininhalatoren må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

1 blisterkort indeholder 6 perforerede enkeltdosisblister (PVC/aluminium). 5 blisterkort er i klar plastik (PET) termoformet bakke med et tørremiddel og lukket med et klart plastiklåg (PET). Bakken er forsejlet i en plastikfoliepose med et tørremiddel.

Pakningsstørrelser:

- Karton med 30 x 1 PVC/aluminium perforeret enkeltdosisblister (1 pose)
- Karton med 60 x 1 PVC/aluminium perforeret enkeltdosisblister (2 poser)
- Karton med 90 x 1 PVC/aluminium perforeret enkeltdosisblister (3 poser)
- Karton med 180 x 1 PVC/aluminium perforeret enkeltdosisblister (6 poser)
- Karton med 270 x 1 PVC/aluminium perforeret enkeltdosisblister (9 poser)
- Karton med 60 x 1 PVC/aluminium perforeret enkeltdosisblister (2 poser) og 2 ekstra insulinfrigivelsesenheder
- Karton med 270 x 1 PVC/aluminium perforeret enkeltdosisblister (9 poser) og 6 ekstra insulinfrigivelsesenheder
- 1 kit med 90 x 1 PVC/aluminium perforeret enkeltdosisblister (3 poser), 1 insulininhalator, 1 reservekammer og 6 ekstra insulinfrigivelsesenheder

Yderligere pakninger med insulininhalatorer, insulinfrigivelsesenheder og reservekamre er tilgængelige.

Ikke alle pakninger er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

EXUBERA enkeltdosisblisterne må kun anvendes sammen med insulininhalatoren.

Insulininhalatoren bør udskiftes 1 gang årligt.

Insulinfrigivelsesenheden skal udskiftes hver 2. uge.

Hvis insulininhalatoren uforvarende udsættes for ekstremt fugtige forhold under anvendelsen, fører dette sædvanligvis til en efterfølgende nedsættelse af den insulinindosis, som afgives fra inhalatoren. I dette tilfælde skal insulinfrigivelsesenheden skiftes inden den næste inhalation (se pkt. 4.4).

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13, 9NJ
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

24/01/2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

EXUBERA 3 mg inhalationspulver, afdelt.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver enkeltdosisblister indeholder 3 mg humant insulin.

Eksponeringen for humant insulin efter indgift af 3 blistere à 1 mg er betydeligt større end den efter 1 enkelt blister à 3 mg. Blistere à 3 mg kan derfor ikke erstattes med 3 blistere à 1 mg (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

Fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi ved hjælp af *Escherichia coli*.

En liste over alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Inhalationspulver, afdelt.

Hvidt pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

EXUBERA er indiceret til behandling af voksne patienter med type 2 diabetes mellitus, som ikke er tilstrækkelig kontrolleret på orale antidiabetika, og som kræver insulinbehandling.

EXUBERA er også indiceret til behandling af voksne patienter med type 1 diabetes mellitus i tillæg til langtidsvirkende eller middellangtvirkende subkutant insulin, hvis den mulige fordel ved tillæg af inhaleret insulin opvejer de mulige sikkerhedsaspekter (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

EXUBERA (inhaleret humant insulin) er et hurtigtvirkende humant insulin til behandling af type 1 eller type 2 diabetes. Inhaleret humant insulin kan anvendes alene eller i kombination med orale antidiabetika og/eller langtidsvirkende eller middellangtvirkende insuliner indgivet subkutant for at optimere glykæmisk kontrol.

EXUBERA findes i 1 mg og 3 mg enkeltdosisblister, som kun anvendes ved hjælp af insulin-inhalatoren som oral pulmonal inhalationsbehandling.

Inhalation af 3 konsekutive enkeltdosisblister à 1 mg giver betydelig højere insulineksponering end inhalation af 1 enkeltdosisblister à 3 mg. Derfor bør 3 enkeltdosisblister à 1 mg ikke erstattes af 1 enkeltdosisblister à 3 mg (se pkt. 2, 4.4 og 5.2).

Inhaleret humant insulin virker hurtigere end subkutant indgivet hurtigtvirkende humant insulin. På grund af den hurtigt indsættende virkning, skal inhaleret humant insulin gives indenfor 10 minutter før indtagelse af et måltid.

Startdosis og efterfølgende doser (dosering og tidspunkt) skal tilpasses individuelt af lægen og justeres i henhold til patientens individuelle respons og behov (f.eks. diæt, fysisk aktivitet og livsstil).

Daglige doser og tidspunkt for dosering

Der er ingen faste regler for insulindosering. Der anbefales dog en daglig startdosis på baggrund af følgende formel:

Legemsvægt (kg) x 0,15 mg/kg = total daglig dosis (mg). Den totale daglige dosis skal deles op i 3 doser, der indtages før måltiderne.

Vejledende guideline for initial EXUBERA-dosis før et måltid, udregnet efter legemsvægt, findes i tabel 1:

Patientens vægt	Initialdosis pr. måltid	Vejledende dosis i IE	Antal 1 mg blistere pr. dosis	Antal 3 mg blistere pr. dosis
30-39,9 kg	1 mg pr. måltid	3 IE	1	-
40-59,9 kg	2 mg pr. måltid	6 IE	2	-
60-79,9 kg	3 mg pr. måltid	8 IE	-	1
80-99,9 kg	4 mg pr. måltid	11 IE	1	1
100-119,9 kg	5 mg pr. måltid	14 IE	2	1
120-139,9 kg	6 mg pr. måltid	16 IE	-	2

Tabel 1: Vejledende guideline for initial EXUBERA-dosis før et måltid (udregnet efter legemsvægt)

1 blister à 1 mg inhaleret insulin svarer ca. til injektion af 3 IE subkutant hurtigtvirkende humant insulin. 1 blister à 3 mg inhaleret insulin svarer ca. til injektion af 8 IE subkutant hurtigtvirkende humant insulin. Tabel 1 ovenfor viser vejledende dosis i IE af hurtigtvirkende humant insulin for initial, EXUBERA doser i mg før et måltid.

EXUBERA bør derfor anvendes med forsigtighed hos patienter med lav legemsvægt. Brug af EXUBERA til patienter, som kræver dosistitrering på mindre end 1 mg anbefales ikke (se pkt. 4.4.).

Det kan være nødvendigt at justere dosis på grund af måltidets størrelse, næringsstoffernes sammensætning, tidspunkt på døgnet (højere insulinbehov om morgenen), blodsukkerkoncentration forud for måltidet, nylig eller forventet fysisk aktivitet.

I forbindelse med interkurrente respiratoriske sygdomme (f.eks. bronkitis, øvre luftvejsinfektioner) kan tæt blodsukkerkontrol og individuel dosisjustering være nødvendig (se pkt. 4.4).

Yderligere information vedrørende brugen af insulininhalatoren findes i brugsanvisningen.

Nedsat lever- og nyrefunktion

Hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion kan insulinbehovet være mindsket.

Børn og unge

Langtidssikkerheden af inhaleret humant insulin er ikke undersøgt hos pædiatriske patienter med diabetes, og anvendelse til patienter under 18 år anbefales derfor ikke (se pkt. 5.2).

Ældre

Erfaring med inhaleret insulin til patienter ≥ 75 år er begrænset.

Kronisk hjerteinsufficiens

Erfaring med inhaleret insulin til patienter med kronisk hjerteinsufficiens er begrænset, og anvendelse til patienter med signifikant kompromitteret lungefunktion anbefales derfor ikke.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Hypoglykæmi.

Patienter i EXUBERA-behandling må ikke ryge under behandling, og de skal være stoppet med at ryge mindst 6 måneder før, de starter EXUBERA-behandling. Hvis en patient starter eller genoptager rygning, skal EXUBERA-behandling omgående afbrydes, da der vil være øget risiko for hypoglykæmi, og der skal herefter påbegyndes anden behandling (se pkt. 5.2).

Dårligt kontrolleret, ustabil eller alvorlig astma.

Alvorlig (GOLD stadie III eller IV) Kronisk Obstruktiv Lungesygdom (KOL).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienter, der skal starte på behandling med EXUBERA, skal have grundig anvisning i brugen af inhalatoren (se brugsanvisningen). Patienten skal inhalere insulinpulveret gennem mundstykket i én langsom og ensartet inhalation. Patienten skal derefter holde vejret i 5 sekunder og derefter puste ud på normal vis. En ensartet og standard inhalationsteknik skal anvendes for at sikre både optimal og ensartet lægemiddeladministration.

Patienter bør undgå at udsætte produktet for høj fugtighed eller relativt fugtige forhold, f.eks. et tildampet badeværelse, når de skal tage deres dosis.

Hvis insulininhalatoren uforvarende udsættes for ekstremt fugtige forhold under anvendelsen, fører dette sædvanligvis til en efterfølgende nedsættelse af den insulindosis, som afgives fra inhalatoren. I dette tilfælde skal insulinfrigivelsesenheden skiftes inden den næste inhalation (se pkt. 6.6).

Dosering

Hvis en patient overføres til en anden type eller et andet mærke insulin, bør dette ske under streng medicinsk kontrol, da det kan blive nødvendigt at justere dosis.

Konsekutiv inhalation af 3 blistere à 1 mg giver betydeligt højere insulineksponering end 1 blister à 3 mg. Derfor bør 3 blistere à 1 mg ikke erstattes med 1 blister à 3 mg (se pkt. 2, 4.2 og 5.2).

Hvis blistere à 3 mg midlertidigt ikke er tilgængelige, skal disse erstattes med 2 blistere à 1 mg, og blodsukkeret skal kontrolleres nøje.

1 blister à 1 mg inhaleret insulin svarer ca. til 3 IE subkutan injiceret hurtigtvirkende humant insulin. EXUBERA bør derfor anvendes med forsigtighed til patienter med lav legemsvægt. Brug af EXUBERA til patienter, som skal have dosistitrering på mindre end 1 mg anbefales ikke (se pkt. 4.2).

Hypoglykæmi

Hypoglykæmi, som generelt er den hyppigst forekommende bivirkning ved insulinbehandling inklusiv EXUBERA og mange orale antidiabetika, kan forekomme, hvis insulindosis er for høj i forhold til insulinbehovet. Svære hypoglykæmiske anfald kan, specielt hvis de recidiverer, føre til neurologiske skader. Længerevarende eller svære hypoglykæmiske anfald kan være livstruende.

Symptomer på hypoglykæmi opstår sædvanligvis pludseligt og kan omfatte koldsved, kold bleg hud, træthed, nervøsitet eller tremor, angst, usædvanlig træthed eller svaghed, konfusion, koncentrationsbesvær, døsigthed, ekstrem sultfølelse, synsforstyrrelser, hovedpine, kvalme og palpitationer. Svær hypoglykæmi kan føre til bevidstløshed og/eller krampeanfald og kan resultere i midlertidig eller permanent forringelse af hjernefunktionen eller død.

Hypoglykæmi kan generelt korrigeres ved øjeblikkelig indtagelse af kulhydrater. Patienten bør altid have glucose på sig for omgående at kunne tage dette, hvis det skulle blive nødvendigt.

Udeladelse af et måltid eller ikke planlagt anstrengende fysisk aktivitet kan føre til hypoglykæmi. Patienter, hvis blodsukkerkontrol er væsentligt forbedret, f.eks. ved intensiveret insulinbehandling, kan opleve ændringer i deres sædvanlige advarselssymptomer på hypoglykæmi og bør orienteres herom.

De sædvanlige advarselssymptomer kan udeblive hos patienter, som har haft diabetes i lang tid.

Enkelte patienter, der har oplevet hypoglykæmiske reaktioner efter skift fra animalsk insulin til humant insulin, har indberettet, at de tidlige advarselssymptomer på hypoglykæmi var mindre udtalte eller forskellige fra dem, de oplevede med deres tidligere insulin.

Før en rejse mellem forskellige tidszoner bør patienten rådes til at kontakte lægen, da dette kan betyde, at det er nødvendigt at tage insulin og måltider på andre tidspunkter end normalt.

Utilstrækkelig dosering eller seponering af behandling specielt hos insulinkrævende diabetikere kan føre til hyperglykæmi og diabetisk ketoacidose, som kan medføre død.

Ved behandling med andre antidiabetika skal hver enkelt dosis nøje justeres for at kunne bestemme den optimale dosis, der kræves for at opnå den ønskede farmakologiske effekt.

Insulinbehovet kan ændres af interkurrente tilstande såsom sygdom, emotionelle forstyrrelser eller stress.

Pulmonal sikkerhed

Underliggende luftvejssygdom

EXUBERA bør ikke anvendes til patienter med lungesygdomme som f.eks. astma og KOL, da der er begrænsede data til belysning af sikker anvendelse hos disse patienter.

Samtidig brug af bronkodilatorer som f.eks. salbutamol kan øge absorptionen af EXUBERA og kan derfor øge risikoen for hypoglykæmi, hvis disse anvendes til at afhjælpe akutte luftvejssymptomer (se pkt. 4.5).

Respiratorisk

Bronkospasme kan forekomme i sjældne tilfælde. Patienter der oplever dette, skal ophøre med EXUBERA-behandling og omgående søge læge. Genoptages EXUBERA-behandling kræves der en omhyggelig risikovurdering, og behandling må kun ske under tæt medicinsk kontrol i passende kliniske faciliteter.

Nedsat lungefunktion

I kliniske forsøg er der set små men konstante forskelle i fald i lungefunktionen (især Forced Expiratory Volume i et sekund (FEV₁)) imellem behandlingsgrupperne med en lille fordel til patienter behandlet med sammenligningsprodukt. I kliniske forsøg på op til 2 år ses intet accelereret fald efter 3-6 måneder. Disse små forskelle mellem behandlingsgrupperne forsvandt inden for 6 uger efter seponering efter 2 års behandling (se pkt. 4.8 og 5.1).

Alle patienter, der starter på behandling med EXUBERA, skal have foretaget en baseline lungefunktionsundersøgelse (f.eks. spirometri for at måle FEV₁). Virkning og sikkerhed af inhaleret humant insulin hos patienter med en baseline på FEV₁ < 70% er ikke blevet fastslået og brug af inhaleret humant insulin i denne patientgruppe anbefales ikke. En opfølgingsundersøgelse af lungefunktionen efter de første 6 måneder af behandlingen anbefales ikke. Hvis der efter 6 måneder

ses et fald på <15% i FEV₁ bør spirometri gentages efter 1 år, og herefter 1 gang om året. Hvis der efter 6 måneder ses et fald på 15-20% eller >500 ml i forhold til baseline lungefunktion, bør spirometri gentages efter 3 måneder.

Hos patienter med et bekræftet (dvs. mindst 2 på hinanden følgende tests, foretaget med 3-4 ugers mellemrum) fald i FEV₁ på >20% i forhold til baseline, bør behandling med EXUBERA seponeres, og patienten skal monitoreres som klinisk indiceret. Der er ingen erfaring med at genoptage behandlingen med EXUBERA hos patienter, hvor lungefunktionen er vendt tilbage til normalt niveau.

Patienter, som udvikler dyspnø under behandling med EXUBERA bør undersøges for, om dette skyldes lunge- eller hjerteproblemer. I tilfælde af lungeødem, eller hvis der opstår klinisk relevant nedsat lungefunktion, bør EXUBERA seponeres, og patienten skiftes over til injicerbart insulin.

Interkurrent luftvejssygdom

EXUBERA er i kliniske forsøg blevet givet til patienter med interkurrent luftvejssygdom (f.eks. bronkitis, øvre luftvejsinfektioner). Der er ikke set en øget risiko for hypoglykæmi eller dårlig glykæmisk kontrol i disse forsøg. Under interkurrent luftvejssygdom kan tæt kontrol af blodsukker og dosisjustering være nødvendig på individuel basis (se pkt. 4.2). Der er ingen erfaring med EXUBERA til patienter med pneumoni.

Tidligere rygere

I kliniske forsøg med EXUBERA er der diagnosticeret 6 nye tilfælde af primær lungemalignitet blandt patienter behandlet med EXUBERA, og 1 nyt tilfælde blandt patienter behandlet med sammenligningsprodukt. Efter markedsføring er der også rapporteret om 1 tilfælde af primær lungemalignitet hos en patient behandlet med EXUBERA. I kontrollerede kliniske forsøg med EXUBERA er hyppigheden af ny primær lungecancer pr. 100 patientår behandlet med forsøgsmedicin 0,130 (5 tilfælde på 3800 patientår) for EXUBERA-behandlede patienter og 0,03 (1 tilfælde på 3900 patientår) for patienter behandlet med sammenligningsprodukt. Der er for få tilfælde til at afgøre, om disse tilfælde kan tilskrives behandling med EXUBERA. Alle patienter, der blev diagnosticeret med lungecancer, har røget cigaretter.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

En række stoffer påvirker glucosemetabolismen, og justering af insulin dosis kan være nødvendig.

Stoffer, som kan forstærke den blodsukkersænkende virkning, og som kan øge risikoen for hypoglykæmi omfatter orale antidiabetika, angiotensin konverterende enzym (ACE) hæmmere, monoaminoxidase (MAO) hæmmere, non-selektive betablokkere, salicylater og sulfonamidantibiotika.

Administration af salbutamol før EXUBERA kan give øget insulinabsorption (se pkt. 5.2).

Administration af fluticason før EXUBERA har ingen virkning på EXUBERAs insulinabsorption (se pkt. 5.2).

Aktiv rygning forstærker i høj grad, mens passiv rygning hos ikke-rygere nedsætter hastigheden og graden af absorptionen af EXUBERA (se pkt. 4.3 og 5.2).

Stoffer, som kan nedsætte den blodsukkersænkende effekt omfatter kortikosteroider, danazol, orale antikontraceptiva, thyreoideahormoner, væksthormoner, sympatomimetika og thiazider. Octreotid/lanreotid kan både øge eller nedsætte insulinbehovet.

Betablokkere kan maskere hypoglykæmiske symptomer. Alkohol kan intensivere og forlænge den hypoglykæmiske effekt af insulin.

Indgift af EXUBERA 10 minutter før indgift af salbutamol påvirkede ikke det bronkodilatoriske

respons af salbutamol hos ikke-diabetikere med mild-moderat astma.

Andre lægemidler, der kan ændre pulmonal absorption eller lungepermeabiliteten, er ikke undersøgt. Der tilrådes tæt kontrol af blodsukkerkoncentrationerne og passende dosistitrering, når der anvendes inhaleret humant insulin hos disse patienter. Forsigtighed tilrådes, hvis EXUBERA-behandling anvendes samtidigt med disse lægemidler.

4.6 Graviditet og amning

Der er ingen klinisk erfaring med anvendelse af EXUBERA-behandling under graviditet. Inhaleret insulin fremkalder hyppigt insulinantistoffer, hvoraf risikoen for fosteret er ukendt. EXUBERA bør derfor ikke anvendes under graviditet. Når en patient i EXUBERA-behandling bliver gravid, bør inhaleret insulin erstattes med passende subkutan insulin.

Ammende kvinder kan have behov for at justere insulindosis og diæt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Som med andre insulinpræparater kan patientens koncentrations- og reaktionsevne være nedsat som følge af hypoglykæmi. Dette kan udgøre en risiko i situationer, hvor disse evner er af særlig betydning (f.eks. ved bilkørsel eller ved betjening af maskiner).

4.8 Bivirkninger

Sikkerheden af EXUBERA-behandling alene eller i kombination med subkutan insulin eller orale lægemidler er evalueret i kliniske forsøg på mere end 2700 patienter med type 1 eller type 2 diabetes, inklusiv mere end 1975 voksne, der var i behandling i mere end 6 måneder, og mere end 745 voksne i mere end 2 år.

Tabellen nedenfor viser de mulige bivirkninger, som er set i kontrollerede kliniske forsøg med deltagelse af mere end 1970 patienter behandlet med EXUBERA.

Organklasse	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Almindelig ($\geq 1/100, < 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1000, < 1/100$)
Infektiose og parasitære sygdomme			Pharyngitis
Stofskiftesygdomme og ernæringsbetingede sygdomme	Hypoglykæmi		
Sygdomme i åndedrætsorganer, brysthule og mediastinum	Hoste	Dyspnø Produktiv hoste Halsirritation Tør hals	Næseblod Bronkospasme Hvæsende vejrtrækning Dysfoni Pharyngolaryngeale smerter Problemer med mandlerne
Gastrointestinale sygdomme			Mundtørhed
Almene lidelser og reaktioner på indgivelsesstedet			Brystsmerter

Bemærk: I det samlede kliniske program, omfattende ukontrollerede forlængelsesforsøg, er der 2 rapporter af pleural effusion, hvor en behandlingsrelateret virkning ikke kan udelukkes.

Hypoglykæmi

Som for andre insulinpræparater er hypoglykæmi også den hyppigst forekommende bivirkning hos patienter i EXUBERA-behandling.

Hoste

Hosten opstår generelt inden for sekunder til minutter efter insulininhalationen og er primært mild. Hosten aftager over tid. 1% af patienterne seponerede EXUBERA-behandling på grund af hoste.

Dyspnø

Størstedelen (> 95%) af de rapporterede dyspnøtilfælde var milde til moderate. 0,4 % af de forsøgspersoner, der var i EXUBERA-behandling seponerede behandlingen på grund af dyspnø.

Brystsmerter

En række forskellige brystrelaterede symptomer ses som behandlingsrelaterede bivirkninger og blev karakteriseret som værende ikke-specifikke brystsmerter. Størstedelen (> 95%) af disse bivirkninger var milde til moderate. Én forsøgsperson fra EXUBERA-gruppen og én fra sammenligningsprodukt-gruppen seponerede behandling på grund af brystsmerter. Det er væsentligt, at forekomsten af bivirkninger af alle årsager, der var relateret til koronararteriesygdom, såsom angina pectoris eller myokardieinfarkt, ikke øges ved brug af EXUBERA.

Andre bivirkninger

Fald i FEV₁

Små forskelle i faldet i FEV₁ imellem behandlingsgrupperne ses i gruppen behandlet med EXUBERA i sammenligning med sammenligningsprodukt-behandling. I kliniske forsøg på op til 2 år ses ikke accelereret fald efter 3-6 måneder. Seponering af EXUBERA-behandling efter 2 år førte til, at forskellene mellem behandlingsgrupperne forsvandt inden for 6 uger (se pkt. 4.4 og 5.1).

Et fald i forhold til baseline i FEV₁ på $\geq 15\%$ ses hos 1,3% af de EXUBERA-behandlede patienter med type 1 diabetes og hos 5,0% af de EXUBERA-behandlede type 2 diabetikere.

Insulinantistoffer

Der kan dannes insulinantistoffer under behandling med alle insuliner inklusiv EXUBERA. I kliniske forsøg dannes insulinantistoffer hyppigere og det gennemsnitlige insulinantistof-niveau er højere hos patienter, som skiftede deres subkutane humane insulin ud med EXUBERA sammenlignet med forsøgspersoner, der forblev i behandling med subkutan humant insulin. Insulinantistof-niveauet var højere hos patienter med type 1 diabetes sammenlignet med patienter med type 2 diabetes, og et stabilt niveau blev opnået inden for 6-12 måneders eksponering for begge grupper. Der er ikke identificeret nogen klinisk betydning af disse antistoffer.

Overfølsomhedsreaktioner

Som med andre insuliner kan der meget sjældent forekomme generaliserede allergiske reaktioner. Disse reaktioner over for insulin eller hjælpestofferne kan muligvis være forbundet med generaliseret hudreaktion, angioødem, bronkospasme, hypotension og shock, og de kan være livstruende (se pkt. 4.4 Respiratorisk).

Ødem og refraktionsanomalier i øjet

Insulinbehandling kan give natriumretention og ødem. Refraktionsanomalier i øjet kan forekomme ved initiering af insulinbehandling. Disse symptomer er normalt af forbigående karakter.

4.9 Overdosering

Der kan forekomme hypoglykæmi som et resultat af et insulinoverskud i forbindelse med fødeindtagelse, energiforbrug eller begge dele.

Milde tilfælde af hypoglykæmi kan sædvanligvis behandles med oral indtagelse af kulhydrater. Dosisjustering, ændring i kostplaner eller fysisk aktivitet kan være nødvendig.

Sværere tilfælde med koma, kramper eller neurologisk svækkelse kan behandles med intramuskulær/subkutan glucagon (0,5 - 1 mg) eller koncentreret intravenøs glucoseopløsning. Glucoseopløsning skal også gives intravenøst, hvis patienten ikke responderer på glucagon inden for 10–15 minutter.

Efter at have genvundet bevidstheden, anbefales det at give patienten oral kulhydrat for at undgå tilbagefald.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler, som anvendes ved diabetes, ATC-kode: A10AF01.

Virkningsmekanisme

Humant insulin sænker blodsukkeret og fremskynder den anabolske effekt og mindsker ligeledes den katabolske effekt, fremmer transporten af glucose til cellerne og dannelsen af glycogen til muskler og lever, og forbedrer udnyttelsen af pyruvat. Insulin hæmmer glycogenolyse og gluconeogenese, øger lipogenesis i lever og fedtvæv samt hæmmer lipolysen. Humant insulin fremskynder ligeledes optagelsen af aminosyrer i cellerne samt fremskynder proteinsyntesen og øger kaliumoptagelsen i cellerne.

Ligesom hurtigtvirkende insulin-analoger har inhaleret humant insulin en hurtigere indsættende glucosesænkende virkning sammenlignet med subkutan indgivet opløseligt humant insulin. Inhaleret humant insulin har glucosesænkende virkningsvarighed sammenlignelig med subkutan indgivet hurtigtvirkende humant insulin og længere end hurtigtvirkende insulin-analoger (se figur 1).

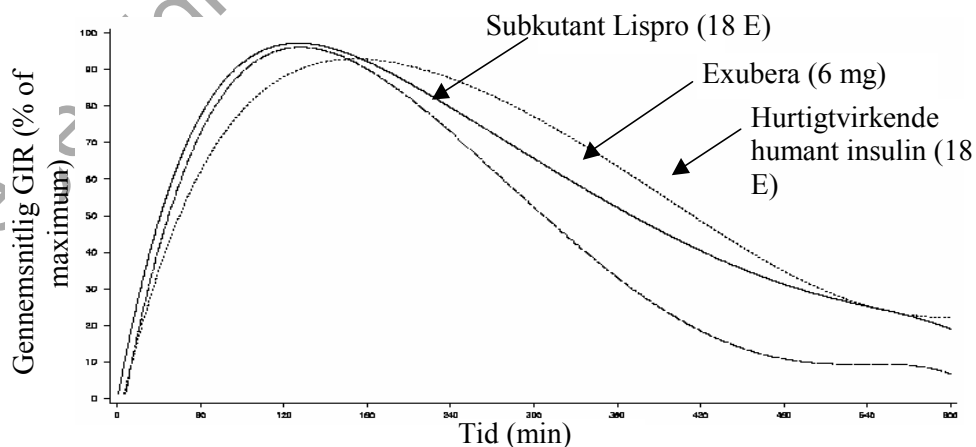


Fig. 1. Gennemsnitlig glucoseinfusionshastighed (GIR) normaliseret til GIR_{max} for hver forsøgsperson i behandling versus tid for raske frivillige forsøgspersoner.

Når humant insulin inhaleres, indtræder den glucosesænkende virkning inden for 10-20 minutter, den maksimale effekt toppe ca. 2 timer efter inhalation. Virkningen varer i ca. 6 timer.

Hos forsøgspersoner med type 1 eller type 2 diabetes har inhaleret humant insulin en hurtigere indsættende glucosesænkende virkning i de første timer efter dosering sammenlignet med subkutan indgivet hurtigtvirkende humant insulin.

Den intraindividuelle variation af den glucosesænkende virkning af inhaleret humant insulin er generelt sammenlignelig med subkutan indgivet hurtigtvirkende humant insulin givet til forsøgspersoner med type 1 og type 2 diabetes mellitus.

Brug af inhaleret humant insulin er forbundet med en stigning i hyppighed og mængde af insulinantistoffer. I et prospektivt eksplorativt 6 måneders forsøg hos forsøgspersoner med type 1 diabetes ses ingen ændringer i glucosefarmakodynamikken med inhaleret humant insulin.

Information fra kliniske forsøg

Kontrollerede kliniske forsøg af type 1 eller type 2 diabetes viser, at EXUBERA opnår og fastholder effektiv glykæmisk kontrol sammenlignet med subkutan indgivet hurtigtvirkende humant insulin.

Type 1 diabetes

I kliniske forsøg på type 1 diabetes har patienter, der er i EXUBERA-behandling i kombination med langtids- eller middellangtidsvirkende insulin, et lignende fald i HbA1c som patienter, der tager subkutan insulin alene. Procentdelen af patienter, der opnår en HbA1c < 7,0 % er sammenlignelig imellem behandlingsgrupperne.

Fastende plasmagluconiveauer er signifikant lavere hos patienter, der behandles med EXUBERA end hos dem, der kun behandles med subkutan indgivet hurtigtvirkende humant insulin.

Type 2 diabetes

I et klinisk forsøg på type 2 diabetes patienter, som fik EXUBERA i kombination med langtids- eller middellangtidsvirkende insulin ses lignende fald i HbA1c sammenlignet med de patienter der kun behandles med subkutan insulin.

Fastende plasmagluconiveauer er signifikant lavere hos patienter, der behandles med EXUBERA end hos dem, der behandles med subkutan insulin.

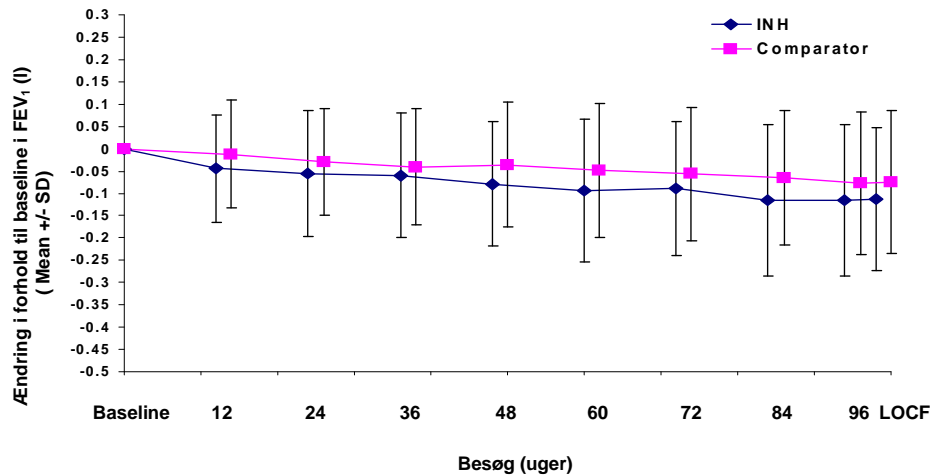
I kliniske forsøg, der inkluderer patienter med type 2 diabetes, der ikke var velkontrollerede på orale præparater alene, har patienter, der kun behandles med EXUBERA eller i kombination med orale præparater, større gunstig ændring i HbA1c sammenlignet med de patienter, der kun bliver behandlet med orale præparater. I de fleste af disse forsøg er procentdelen af de patienter, der opnår HbA1c < 7,0 % højere for de patienter, der er i behandling med EXUBERA sammenlignet med patienter der udelukkende behandles med orale præparater. Fastende plasmaglucon er enten lig med eller lavere hos patienter, der behandles med EXUBERA sammenlignet med patienter, der udelukkende behandles med orale præparater. Hos patienter med type 2 diabetes, der er velkontrollerede med orale antidiabetika, forbedres den glykæmiske kontrol ikke yderligere med inhaleret insulin.

FEV₁ fald

Randomiseret, åben label forsøg med parallelle grupper blev gennemført for at undersøge FEV₁-ændringer efter initiering af EXUBERA-behandling hos type 1 og type 2 diabetikere. Både EXUBERA- og sammenligningsprodukt-behandlede forsøgspersoner oplevede fald i lungefunktionen

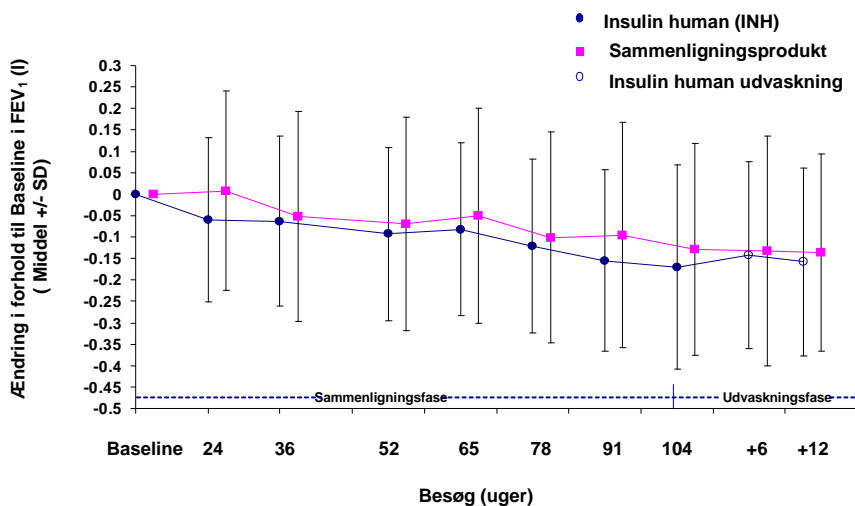
over tid under disse kliniske forsøg (Fig. 2 og 3). Små forskelle imellem behandlingsgrupperne (til fordel for sammenligningsproduktet) i ændring fra baseline på 0,034 l hos type 1 og 0,039 l hos type 2 diabetikere ses efter 2 års behandling.

Et fald i forhold til baseline i FEV₁ på ≥ 15% ses hos 1,3% af de EXUBERA-behandlede patienter og hos 1,0% af de sammenligningsprodukt-behandlede type 1 diabetikere og hos 5,0% af de EXUBERA-behandlede og hos 3,4% af de sammenligningsprodukt-behandlede type 2 diabetikere.



N=Antal forsøgspersoner ved baseline, uge 12, uge 24, uge 36, uge 48, uge 60, uge 72, uge 84 uge 96, LOCF.
 Insulin, humant (INH) N=236, 231, 233, 233, 235, 235, 226, 217, 208, 236.
 Sammenligningsprodukt N=253, 238, 252, 248, 252, 249, 230, 224, 216, 253.

Figur 2. Observeret ændring fra baseline i FEV₁ (l) hos patienter med type 1 diabetes mellitus.



N=Antal forsøgspersoner ved Baseline, uge 52, uge 104, uge +6, uge +12.
 INH og INH udvaskning N=158, 155, 143, 139, 123. Sammenligningsprodukt N=145, 143, 125, 129, 120.

Figur 3. Observeret ændring fra baseline i FEV₁ (l) hos patienter med type 2 diabetes mellitus.

I fase 2/3 forsøg afbrød 9 ud af 2498 forsøgspersoner behandlingen med EXUBERA på grund af fald i

lungefunktionen, og hvis FEV₁ ved forsøgsafslutningen viste et fald på $\geq 15\%$ i forhold til baseline. Disse patienter oplevede et gennemsnitligt fald i FEV₁ på 21% (varierende fra 16-33%) i forhold til baseline, og de blev behandlet med EXUBERA i gennemsnitlig 23 måneder. 6 af de patienter, der afbrød behandlingen, gennemgik en opfølgende lungefunktionstest. Af disse patienter viste 5 signifikant bedring i FEV₁ efter seponering af behandlingen, og 1 patient fik ikke yderligere fald efter afslutningen af forsøget. Der er ingen yderligere informationer om de resterende 3 patienter, som afbrød behandlingen.

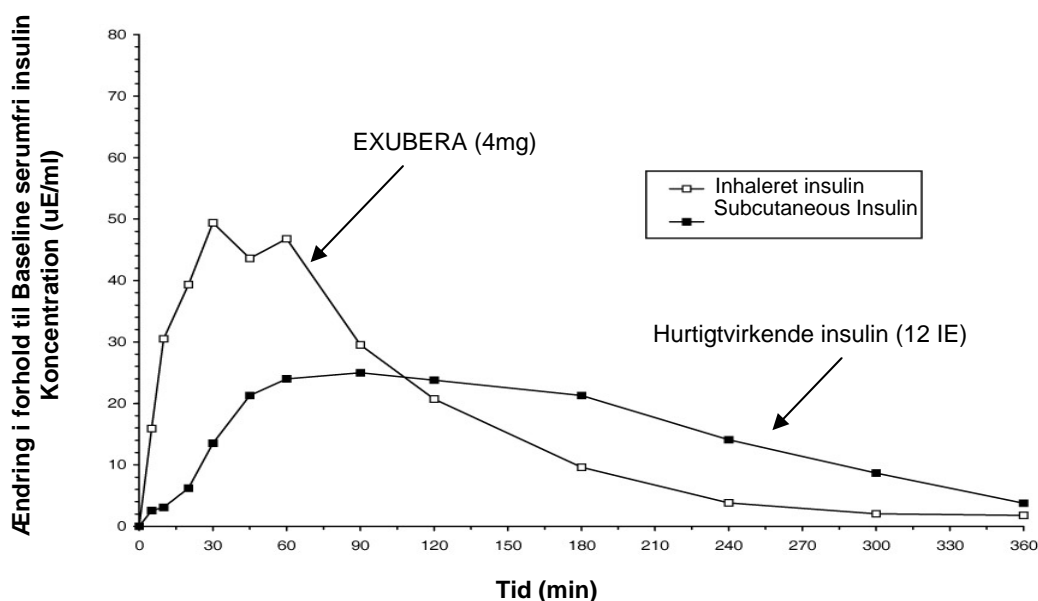
FEV₁ reversibilitet

Hos type 1 diabetikere forsvandt de små forskelle imellem behandlingsgrupperne (0,010 l til fordel for sammenligningsproduktet) indenfor 2 uger efter ophør med EXUBERA efter 12 ugers behandling. Hos type 2 diabetikere forsvandt de små forskelle imellem behandlingsgrupperne (0,039 l til fordel for sammenligningsproduktet) indenfor 6 uger efter ophør med EXUBERA efter 2 års behandling (figur 3). I en mindre gruppe (n = 36) af blandede type 1 og 2 diabetikere behandlet med EXUBERA i > 36 måneder førte ophør af behandling til en gennemsnitlig FEV₁ stigning på 0,036 l over den følgende 6 måneders periode.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Inhaleret humant insulin indtages via lungerne. Inhaleret humant insulin absorberes lige så hurtigt som hurtigtvirkende insulin-analoger og hurtigere end hurtigtvirkende humant insulin indgivet subkutant hos raske forsøgspersoner og forsøgspersoner med type 1 eller type 2 diabetes (se figur 4).



Figur 4: Gennemsnitlig ændring i serumfrie insulinkoncentrationer (µE/ml) efter inhalation af 4 mg humant insulin eller subkutan injektion af 12 E hurtigtvirkende humant insulin hos overvægtige forsøgspersoner med type 2 diabetes.

Maksimal insulinkoncentration (T_{max}) nås generelt på den halve tid i forhold til subkutan administreret hurtigtvirkende humant insulin. Maksimal insulinkoncentration nås generelt efter 45 minutter ved inhaleret humant insulin. Den intraindividuelle variation i tiden til opnåelse af maksimale insulinkoncentrationer var lavere for inhaleret insulin end for subkutan hurtigtvirkende humant insulin hos forsøgspersoner med type 1 eller 2 diabetes.

Hos forsøgspersoner med type 1 diabetes mellitus var den intraindividuelle variation i AUC for inhaleret humant insulin sammenlignelig med subkutan administreret hurtigtvirkende humant insulin. For C_{max} er den intraindividuelle variation af inhaleret insulin større end for subkutan administreret hurtigtvirkende humant insulin. Hos overvægtige forsøgspersoner med type 2 diabetes, er den intraindividuelle variation sammenlignelig med, eller mindre end, subkutan administreret hurtigtvirkende humant insulin, hvad angår C_{max} og AUC.

Den relative biotilgængelighed af EXUBERA sammenlignet med subkutan hurtigtvirkende humant insulin er ca. 10%. I modsætning til subkutane insulinpræparater påvirkes biotilgængeligheden af EXUBERA ikke af Body Mass Index.

I et forsøg med raske forsøgspersoner øges systemisk eksponering (AUC og C_{max}) af inhaleret humant insulin på en tilnærmelsesvis dosisproportional måde fra 1- 6 mg, når der maksimalt blev givet samlet 2 blistere af hver styrke eller i kombination. I et forsøg, hvor 3 blistere af lægemiddelformen 1 mg blister blev sammenlignet med 1 blister à 3 mg, var C_{max} og AUC efter inhalation af 3 blistere à 1 mg henholdsvis ca. 30% og 40% højere end inhalation af 1 blister à 3 mg, hvilket viser, at 3 blistere à 1 mg ikke kan erstattes af 1 blister à 3 mg (se pkt. 2, 4.2 og 4.4).

Der blev set en ca. 40% højere biotilgængelighed af 3 blistere à 1 mg sammenlignet med 1 blister à 3 mg hos raske forsøgspersoner. En forklaring på forskellen i biotilgængeligheden synes at være energiforskellen i masseratio mellem blistere à 1 og 3 mg. Jo mindre pulver i blisteren, jo mere effektivt kan inhalatoren opdele eller de-agglomerere pulveret, hvilket fører til en større andel af mindre, aerodynamiske partikelstørrelser for blistere à 1 mg (se pkt. 2 og 4.4).

Distribution

Efter oral inhalation af en enkelt dosis af humant insulin, forbliver ca. 30% af det totale blisterindhold i blisteren eller udstyret, 20% lagres i oropharynx, 10% i de øvre luftveje, og 40% når de nedre luftveje.

Dyreforsøg viser ikke, at inhaleret humant insulin ophobes i lungerne.

Særlige patientgrupper

Rygning

Rygning øger kraftigt hastigheden og graden af absorptionen af inhaleret humant insulin (C_{max} ca. 3-5 gange og AUC ca. 2-3 gange højere), og risikoen for hypoglykæmi kan derfor øges (se pkt. 4.3 og 4.5).

Når EXUBERA gives til raske frivillige forsøgspersoner, efter at de i et kontrolleret forsøgs miljø har været udsat for passiv rygning fra cigaretter i 2 timer, nedsættes insulin AUC og C_{max} med henholdsvis ca. 17 og 30% (se pkt. 4.5).

Respiratoriske sygdomme (tilgrundliggende lungesygdomme)

Hos ikke-diabetikere med mild til moderat astma, der ikke er i behandling med bronkodilatorer, er AUC og C_{max} af inhaleret humant insulin lidt lavere end hos forsøgspersoner, der ikke har astma.

Hos ikke-diabetikere med KOL er absorptionen af inhaleret humant insulin større sammenlignet med forsøgspersoner uden KOL (se pkt. 4.4).

Indgift af salbutamol 30 minutter før EXUBERA hos ikke-diabetikere med mild-moderat astma førte til en stigning i insulin AUC og C_{max} på mellem 25-51% sammenlignet med EXUBERA indgivet alene (se pkt. 4.2 og 4.5).

Indgift af fluticason 30 minutter før EXUBERA ændrede ikke EXUBERAs farmakokinetik hos ikke-diabetikere med mild-moderat astma (se pkt. 4.5).

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke undersøgt, hvorvidt absorption af inhaleret humant insulin påvirkes ved nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Det er ikke undersøgt, hvorvidt absorption af inhaleret humant insulin påvirkes ved nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Køn

Der er ikke set nogen umiddelbare forskelle i absorptionen af inhaleret humant insulin mellem mandlige og kvindelige forsøgspersoner med og uden diabetes.

Børn og unge

Inhaleret humant insulin absorberes hurtigere hos børn (6-11 år) og unge (12-17 år) med type 1 diabetes end hurtigtvirkende humant insulin. Biotilgængeligheden af inhaleret humant insulin i forhold til subkutan administreret hurtigtvirkende humant insulin er sammenlignelig med biotilgængeligheden hos voksne forsøgspersoner med type 1 diabetes (se pkt. 4.2).

Ældre

Inhaleret humant insulin absorberes hurtigere hos ældre forsøgspersoner med type 2 diabetes end subkutan administreret hurtigtvirkende humant insulin. Biotilgængeligheden af inhaleret humant insulin i forhold til subkutan administreret hurtigtvirkende humant insulin er sammenlignelig med biotilgængeligheden hos yngre voksne forsøgspersoner med type 2 diabetes.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Inhalationstoksicitetsforsøg på rotter og aber i op til 6 måneder viser ingen speciel risiko for lufttrøret på grund af insulininhalationspulveret.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Mannitol
Glycin
Natriumcitrat (som dihydrat)
Natriumhydroxid

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Efter anbrud af folieovertrækket: 3 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares under 30° C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Efter anbrud af folieovertrækket: Opbevares under 25°C.

Enkeltdosisblisterne må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Inhalatoren og dens dele bør opbevares og anvendes på et tørt sted.

Insulininhalatoren må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

1 blisterkort indeholder 6 perforerede enkeltdosisblister (PVC/aluminium). 5 blisterkort er i klar plastik (PET) termoformet bakke med et tørremiddel og lukket med et klart plastiklåg (PET). Bakken er forsejlet i en plastikfoliepose med et tørremiddel.

Pakningsstørrelser:

- Karton med 30 x 1 PVC/aluminium perforeret enkeltdosisblister (1 pose)
- Karton med 60 x 1 PVC/aluminium perforeret enkeltdosisblister (2 poser)
- Karton med 90 x 1 PVC/aluminium perforeret enkeltdosisblister (3 poser)
- Karton med 180 x 1 PVC/aluminium perforeret enkeltdosisblister (6 poser)
- Karton med 270 x 1 PVC/aluminium perforeret enkeltdosisblister (9 poser)
- Karton med 60 x 1 PVC/aluminium perforeret enkeltdosisblister (2 poser) og 2 ekstra insulinfrigivelsesenheder
- Karton med 90 x 1 PVC/aluminium perforeret enkeltdosisblister (3 poser) og 2 ekstra insulinfrigivelsesenheder
- Karton med 180 x 1 PVC/aluminium perforeret enkeltdosisblister (6 poser) og 2 ekstra insulinfrigivelsesenheder
- Karton med 270 x 1 PVC/aluminium perforeret enkeltdosisblister (9 poser) og 6 ekstra insulinfrigivelsesenheder
- 1 kit med 90 x 1 PVC/aluminium perforeret enkeltdosisblister (3 poser), 1 insulininhalator, 1 reservekammer og 6 ekstra insulinfrigivelsesenheder

Yderligere pakninger med insulininhalatorer, insulinfrigivelsesenheder og reservekamre er tilgængelige.

Ikke alle pakninger er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

EXUBERA enkeltdosisblisterne må kun anvendes sammen med insulininhalatoren.

Insulininhalatoren bør udskiftes 1 gang årligt.

Insulinfrigivelsesenheden skal udskiftes hver 2. uge.

Hvis insulininhalatoren uforvarende udsættes for ekstremt fugtige forhold under anvendelsen, fører dette sædvanligvis til en efterfølgende nedsættelse af den insulindosis, som afgives fra inhalatoren. I dette tilfælde skal insulinfrigivelsesenheden skiftes inden den næste inhalation (se pkt. 4.4).

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13, 9NJ
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

24/01/2006

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Pfizer Manufacturing Frankfurt GmbH & Co. KG
Industry Park Hoeschst
65926 Frankfurt am Main
Tyskland

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG

Lægemidlet må kun udleveres efter recept.

• BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG VIRKNINGSFULD ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal implementere en national undervisningsplan, inden lægemidlet markedsføres, og som aftalt med de ansvarlige myndigheder i medlemslandene.

Som led i denne plan skal indehaveren af markedsføringstilladelsen stille undervisningsmateriale beregnet til både sundhedspersonale og patienter til rådighed for sundhedspersonale. Dette for at minimere risiko samt understøtte en sikker og effektiv anvendelse af lægemidlet hos patienten.

Undervisningsmaterialet skal indeholde oplysninger, som har til hensigt både at minimere bivirkninger og at sikre effektiv anvendelse af lægemidlet ved at give tilstrækkelige informationer om:

- a) Nødvendigheden af en ensartet og standard inhalationsteknik for at sikre både optimal og ensartet lægemiddeladministration
- b) Særlige forholdsregler ved brugen af insulinhalatoren
- c) Hypoglykæmi
- d) Manglende ækvivalens mellem en dosis på 1 mg og på 3 mg
- e) Dosistitrering og tilhørende forsigtighedsregler
- f) Ændringer i lungefunktionen og behov for at kontrollere lungefunktionen
- g) Rygnings inducerende påvirkning af farmakokinetikken
- h) Sjældne pulmonale hændelser
- i) Stigning i insulinantistoffer
- j) Anbefalinger for særlige grupper; underliggende lungesygdomme som f.eks. astma og KOL, kronisk hjerteinsufficiens, graviditet, børn og unge

- **ANDRE BETINGELSER**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at et fungerende bivirkningsovervågningssystem er implementeret, inden lægemidlet markedsføres.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forpligter sig til at udføre de forsøg og yderligere bivirkningsovervågningsaktiviteter, som er specificeret i Pharmacovigilanceplanen.

En revideret Risk Management Plan, baseret på CHMPs Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use, skal indsendes samtidigt med PSUR, inden for 60 dage efter en vigtig (Pharmacovigilance- eller risikominimering) milepæl er nået, eller på det tidspunkt, hvor resultaterne fra et forsøg er tilgængelige, eller efter anmodning fra den ansvarlige myndighed.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. ETIKETTERING

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Karton/ Enkeldosisblister (30, 60, 90, 180 og 270)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

EXUBERA 1 mg inhalationspulver, afdelt
Insulin, humant

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver enkeltosisblister indeholder 1 mg humant insulin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også mannitol, glycin, natriumcitrat (som dihydrat) og natriumhydroxid

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationspulver, afdelt

30 x 1 perforeret enkeltosisblister
60 x 1 perforeret enkeltosisblister
90 x 1 perforeret enkeltosisblister
180 x 1 perforeret enkeltosisblister
270 x 1 perforeret enkeltosisblister

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Til inhalation.

Må kun anvendes sammen med insulininhalator.
Læs indlægsseddel og brugsanvisning før brug.

1 blister à 3 mg må ikke erstattes med 3 blistere à 1 mg. Hvis blistere à 3 mg ikke er tilgængelige, anvendes kun 2 blistere à 1 mg som erstatning.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares under 30°C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Efter åbning af folieovertrækket: Opbevares under 25°C. Anvendes inden 3 måneder efter åbning.

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch: {nummer}

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

EXUBERA 1 mg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

{ART/TYPE}

1. LÆGEMIDLETS NAVN

EXUBERA 1 mg inhalationspulver, afdelt
Insulin, humant

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Limited

3. UDLØBSDATO

EXP {MMÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

FOLIEOVERTRÆK

1. LÆGEMIDLETS NAVN

EXUBERA 1 mg inhalationspulver, afdelt
Insulin, humant

2. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationspulver, afdelt

30 x 1 perforeret enkeltdosisblister

3. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Til inhalation

1 blister à 3 mg må ikke erstattes med 3 blistere à 1 mg. Hvis blistere à 3 mg ikke er tilgængelige, anvendes kun 2 blistere à 1 mg som erstatning.

4. UDLØBSDATO

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

5. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Limited

6. BATCHNUMMER

Lot: {nummer}

7. ANDET

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Karton/Enkeltdosisblister (60, 90, 270)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

EXUBERA 1 mg inhalationspulver, afdelt
Insulin, humant

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver enkeltdosisblister indeholder 1 mg humant insulin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også mannitol, glycin, natriumcitrat (som dihydrat) og natriumhydroxid

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationspulver, afdelt

Karton med 60 x 1 PVC/aluminium perforeret enkeltdosisblister (2 poser) og 2 ekstra insulinfrigivelsesenheder

Karton med 270 x 1 PVC/aluminium perforeret enkeltdosisblister (9 poser) og 6 ekstra insulinfrigivelsesenheder

Karton med 90 x 1 PVC/aluminium perforeret enkeltdosisblister (3 poser), 1 insulininhalator, 1 reservekammer og 6 ekstra insulinfrigivelsesenheder

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Til inhalation.
Må kun anvendes sammen med insulininhalator.
Læs indlægsseddel og brugsanvisning før brug.

1 blister à 3 mg må ikke erstattes med 3 blistere à 1 mg. Hvis blistere à 3 mg ikke er tilgængelige, anvendes kun 2 blistere à 1 mg som erstatning.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares under 30°C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Efter åbning af folieovertrækket: Opbevares under 25°C. Anvendes inden 3 måneder efter åbning.

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Batch: {nummer}

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

EXUBERA 1 mg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Enkelt dosisblister (30, 60, 90, 180 og 270)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

EXUBERA 3 mg inhalationspulver, afdelt
Insulin, humant

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver enkelt dosisblister indeholder 3 mg humant insulin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også mannitol, glycin, natriumcitrat (som dihydrat) og natriumhydroxid

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationspulver, afdelt

30 x 1 perforeret enkelt dosisblister
60 x 1 perforeret enkelt dosisblister
90 x 1 perforeret enkelt dosisblister
180 x 1 perforeret enkelt dosisblister
270 x 1 perforeret enkelt dosisblister

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Til inhalation.

Må kun anvendes sammen med insulininhalator.
Læs indlægsseddel og brugsanvisning før brug.

1 blister à 3 mg må ikke erstattes med 3 blistere à 1 mg. Hvis blistere à 3 mg ikke er tilgængelige, anvendes kun 2 blistere à 1 mg som erstatning.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares under 30°C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Efter åbning af folieovertrækket: Opbevares under 25°C. Anvendes inden 3 måneder efter åbning.

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch: {nummer}

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

EXUBERA 3 mg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

{ART/TYPE}

1. LÆGEMIDLETS NAVN

EXUBERA 3 mg inhalationspulver, afdelt
Insulin, humant

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Limited

3. UDLØBSDATO

EXP {MMÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

FOLIEOVERTRÆK

1. LÆGEMIDLETS NAVN

EXUBERA 3 mg inhalationspulver, afdelt
Insulin, humant

2. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationspulver, afdelt

30 x 1 perforeret enkeltdosisblister

3. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Til inhalation

1 blister à 3 mg må ikke erstattes med 3 blistere à 1 mg. Hvis blistere à 3 mg ikke er tilgængelige, anvendes kun 2 blistere à 1 mg som erstatning.

4. UDLØBSDATO

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

5. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Limited

6. BATCHNUMMER

Lot: {nummer}

7. ANDET

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Karton/Enkeltdosisblister (60, 90, 180, 270)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

EXUBERA 3 mg inhalationspulver, afdelt
Insulin, humant

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver enkeltdosisblister indeholder 3 mg humant insulin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også mannitol, glycin, natriumcitrat (som dihydrat) og natriumhydroxid

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Inhalationspulver, afdelt

Karton med 60 x 1 PVC/aluminium perforeret enkeltdosisblister (2 poser) og 2 ekstra insulinfrigivelsesenheder

Karton med 90 x 1 PVC/aluminium perforeret enkeltdosisblister (3 poser) og 2 ekstra insulinfrigivelsesenheder

Karton med 180 x 1 PVC/aluminium perforeret enkeltdosisblister (6 poser) og 2 ekstra insulinfrigivelsesenheder

Karton med 270 x 1 PVC/aluminium perforeret enkeltdosisblister (9 poser) og 6 ekstra insulinfrigivelsesenheder

Karton med 90 x 1 PVC/aluminium perforeret enkeltdosisblister (3 poser), 1 insulininhalator, 1 reservekammer og 6 ekstra insulinfrigivelsesenheder

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)

Til inhalation.

Må kun anvendes sammen med insulininhalator.

Læs indlægsseddel og brugsanvisning før brug.

1 blister à 3 mg må ikke erstattes med 3 blistere à 1 mg. Hvis blistere à 3 mg ikke er tilgængelige, anvendes kun 2 blistere à 1 mg som erstatning.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares under 30°C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Efter åbning af folieovertrækket: Opbevares under 25°C. Anvendes inden 3 måneder efter åbning.

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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. BATCHNUMMER

Batch: {nummer}

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

EXUBERA 3 mg

B. INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

EXUBERA 1 mg afdelt inhalationspulver EXUBERA 3 mg afdelt inhalationspulver Insulin, humant

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret EXUBERA til Dem personligt. Lad der være med at give det til andre. Det kunne være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De/du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Denne indlægsseddel fortæller:

1. EXUBERAs virkning og hvad De skal bruge det til
2. Det skal De vide, før De begynder at bruge EXUBERA
3. Sådan skal De bruge EXUBERA
4. Bivirkninger
5. Sådan opbevarer De EXUBERA
6. Yderligere oplysninger

At tage 3 separate blistere à 1 mg giver mere insulin i lungerne end 1 enkelt blister à 3 mg. 3 blistere à 1 mg må derfor ikke erstatte 1 blister à 3 mg (se afsnit 2. ”Vær særlig forsigtig med at anvende EXUBERA”, afsnit 3 ”Hvordan De tager EXUBERA” og afsnit 6 ”Yderligere oplysninger”).

En enkeltdosisblister er den beholder, som insulinpulveret er pakket i, og denne vil i resten af denne indlægsseddel blive kaldt en blister.

1. EXUBERAS VIRKNING OG HVAD DE SKAL BRUGE DET TIL

EXUBERA er et inhalationspulver i blister. Indholdet i en blister skal suges ind gennem munden og ned i lungerne ved hjælp af insulininhalatoren.

EXUBERA er et antidiabetikum, som sænker Deres blodsukker.

EXUBERA er et hurtigtvirkende insulin. Det betyder, at den blodsukkersænkende virkning starter 10-20 minutter efter, at De har taget det, og at maksimal virkning opnås efter 2 timer, og at virkningen vil vare i ca. 6 timer.

EXUBERA gives ofte i kombination med anden diabetesbehandling.

EXUBERA anvendes til at nedsætte for højt blodsukker hos voksne patienter med type 2 diabetes mellitus, som har behov for insulin.

EXUBERA kan også anvendes til behandling af voksne med type 1 diabetes, hvis deres blodsukkerniveau ikke kan kontrolleres godt nok med insulininjektioner.

Diabetes er en sygdom, hvor kroppen ikke producerer nok insulin til at kontrollere blodsukkerniveauet.

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT BRUGE EXUBERA

Tag ikke EXUBERA:

- **Hvis De føler en begyndende hypoglykæmi (for lavt blodsukker).** Yderligere information med råd findes i slutningen af punkt 4 ”Hvilke mulige bivirkninger EXUBERA har” i denne indlægsseddel.
- **Hvis De er overfølsom (allergisk)** over for insulin, det aktive stof i EXUBERA, eller et af de øvrige indholdsstoffer i EXUBERA. Hvis De tror, De er overfølsom over for EXUBERA, skal De straks tale med Deres læge.
- **Hvis De ryger, eller hvis De har røget inden for de sidste 6 måneder,** må De ikke tage EXUBERA, da De kan have øget risiko for hypoglykæmi (meget lavt blodsukker). Tal straks med lægen, hvis De tager EXUBERA, og begynder at ryge igen eller har røget inden for de sidste 6 måneder, før De starter med at tage EXUBERA.
- Hvis De har dårligt kontrolleret, ustabil eller alvorlig astma.
- Hvis De har alvorlig (GOLD stadie III eller IV) kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL).

Vær ekstra forsigtig med at bruge EXUBERA:

De skal nøje følge anvisningerne for dosering, kontrol (blod- og urinprøve), diæt og fysisk aktivitet (fysisk arbejde og motion), som De har diskuteret med lægen eller diabetessygeplejersken.

Før De begynder med at tage EXUBERA, vil Deres læge eller diabetessygeplejersken fortælle Dem, hvordan inhalatoren anvendes korrekt. Læs brugsanvisningen for inhalatoren som findes i sidste del af denne indlægsseddel grundigt inden De tager EXUBERA. Vær sikker på, at De kan anvende inhalatoren korrekt, da dette kan have indflydelse på, hvor meget insulin De inhalerer.

De bør undgå at tage EXUBERA i fugtige omgivelser, f.eks. i badeværelset efter et dampende brusebad, da det normalt vil give Dem en lavere dosis insulin, end De har behov for (se brugsanvisning som findes i sidste del af denne indlægsseddel for yderligere oplysninger).

Hvis De ved et uheld udsætter Deres inhalator for fugtige omgivelser under anvendelse, vil dette sædvanligvis nedsætte den mængde insulin De får. I sådanne tilfælde skal De udskifte insulinfrigivelsesenheden inden Deres næste inhalation.

Dosering

På baggrund af Deres vægt vil Deres læge udskrive den startdosis af EXUBERA, som skal tages før et måltid. Det kan være en kombination af 1 mg (grøn) og 3 mg (blå) blistere. Det er vigtigt, at De nøje følger lægens anvisninger.

1 blister à 1 mg EXUBERA giver Dem ca. samme mængde insulin som 3 IE subkutant injiceret hurtigtvirkende humant insulin, og 1 blister à 3 mg giver Dem ca. samme mængde insulin som 8 IE subkutant injiceret hurtigtvirkende humant insulin.

Dosisjusteringer kan være nødvendige baseret på måltidets størrelse og næringsmæssige sammensætning, tid på dagen (højere insulinbehov om morgenen), blodsukkerkoncentration før måltidet, nylig eller planlagt motion.

De må ikke anvende 3 separate blistere à 1 mg i stedet for 1 blister à 3 mg, da dette vil give en meget højere insulindosis (se yderligere informationer i afsnittet ”Hvordan De tager EXUBERA”).

Hvis De har lav legemsvægt skal De spørge lægen om De kan anvende EXUBERA. Hvis De har brug for en dosis på mindre end 1 mg, anbefales det ikke at anvende EXUBERA (se yderligere informationer i afsnit 3 ”Hvordan De tager EXUBERA” og afsnit 6 ”Yderligere oplysninger”).

Særlige patientgrupper

Hvis Deres lever eller nyrer ikke fungerer normalt, skal De tale med lægen, som måske vil råde Dem til at tage en mindre dosis insulin.

Hvis De er under 18 år, skal De tale med lægen, da brug af EXUBERA til personer under 18 år ikke kan anbefales.

Der er kun lidt erfaring med behandling af patienter over 75 år.

Der er kun lidt erfaring med behandling af patienter med kronisk hjerteinsufficiens. EXUBERA anbefales ikke, hvis De har vejrtrækningsproblemer samtidig med kronisk hjerteinsufficiens.

Lungesygdomme

Tal med Deres læge, hvis De har en lungesygdom som f.eks. astma, emfysem eller kronisk bronkitis. EXUBERA anbefales ikke til patienter med lungesygdomme. Også, hvis De får problemer med at trække vejret, som De ikke tidligere har diskuteret med lægen, bør De tale med lægen om dette, inden De starter på EXUBERA-behandlingen.

Før start på behandlingen vil Deres læge foretage en enkel test af Deres lungefunktion for at tage stilling til, om EXUBERA er den rigtige behandling til Dem. Efter at De er startet på behandlingen, vil lægen kontrollere Deres lungefunktion igen efter 6 måneder, og på andre tidspunkter for at se, hvor godt De tåler EXUBERA.

Hvis De opdager en øjeblikkelig og alvorlig forværring af Deres vejrtrækning lige efter, at De har taget en dosis EXUBERA, bør De stoppe med at tage EXUBERA, og straks fortælle dette til lægen eller tage til den nærmeste skadestue.

De bør fortælle lægen, hvis de får yderligere vejrtrækningsproblemer, mens De tager EXUBERA.

Sygdomme og ulykkestilfælde

Hvis De er syg eller kommer alvorligt til skade, kan Deres blodsukker stige (hyperglykæmi), eller hvis De ikke spiser nok, kan Deres blodsukker blive for lavt (hypoglykæmi). I sådanne situationer kan kontrollen af Deres diabetes kræve meget omhyggelig kontrol, og det kan blive nødvendigt, at De kontakter Deres læge eller diabetessygeplejerske.

Hvis De får infektion i luftvejene (f.eks. bronkitis eller øvre luftvejsinfektion), mens De tager EXUBERA, skal De kontrollere Deres blodsukker hyppigt, og det kan blive nødvendigt, at De justerer dosis af EXUBERA. Tal med Deres læge, hvis De får problemer med at tage EXUBERA eller får problemer med at kontrollere Deres blodsukker. Der er ingen erfaring med EXUBERA til patienter med infektion i de nedre luftveje (lungebetændelse).

Se venligst i slutningen af afsnit 4 vedrørende vigtig information om hypoglykæmi og hyperglykæmi og behandling heraf.

Rejser

Før De skal ud at rejse, bør De tale med Deres læge eller diabetessygeplejerske om tidspunkter for måltider og indtagelse af insulin under rejsen, mulige virkninger på blodsukkeret og kontrol som følge af rejse i forskellige tidszoner samt tilgængelighed af EXUBERA i de lande, som De skal rejse til.

Brug af anden medicin:

Nogle lægemidler får blodsukkeret til at falde, andre får det til at stige, mens andre lægemidler, alt efter omstændighederne, kan få det til både at falde eller stige. I hver enkelt situation kan det blive

nødvendigt at justere insulindosis for at undgå for lavt eller for højt blodsukker. Vær forsigtig, ikke blot når De begynder med et nyt lægemiddel, men også når De holder op med at tage det.

Fortæl lægen om alle de lægemidler, som De tager, herunder også lægemidler købt i håndkøb (ikke-receptpligtige lægemidler købt på apoteket eller i andre forretninger). Før De begynder at tage et lægemiddel, skal De spørge lægen, om det kan påvirke blodsukkeret, og hvilke forholdsregler De eventuelt skal tage.

Blodsukkeret kan falde, hvis De bruger følgende lægemidler: tabletter mod diabetes, angiotension konverterende enzym (ACE) hæmmere (bruges til behandling af visse hjerteproblemer, forhøjet blodtryk eller forhøjet protein/albumin i urinen), monoaminoxidase (MAO) hæmmere (bruges til behandling af depression), visse beta-blokkere (bruges til behandling af visse hjerteproblemer og forhøjet blodtryk), salicylater (f.eks. aspirin, bruges som smertestillende og febernedsættende middel) og antibiotika af typen sulfonamider.

Blodsukkeret kan stige, hvis De bruger binyrebarkhormoner (som bruges til behandling af betændelsestilstande; undtaget er produkter til anvendelse på huden), danazol (bruges til behandling af visse kvindelige hormonforstyrrelser), orale antikonceptionsmidler (bruges til svangerskabsforebyggelse), thyreoideahormoner (bruges til behandling af funktionsfejl i skjoldbruskkirtlen), væksthormon (bruges ved endokrine lidelser), sympatomimetika (bruges til behandling af astma) og thiazider (bruges ved specielle endokrine lidelser).

Brug af bronkodilator (inhalationsbehandling) ved astma eller andre luftvejssygdomme kan føre til mere udtalt fald i blodsukkeret efter indtagelse af inhaleret insulin (se afsnit 2 ”De bør ikke tage EXUBERA” og afsnit 2 ”Vær særlig forsigtig med at anvende EXUBERA”).

Deres blodsukker kan enten falde eller stige, hvis De tager beta-blokkere eller drikker alkohol. Beta-blokkere kan svække advarselssymptomerne på hypoglykæmiske reaktioner eller kan helt undertrykke disse. Alkohol kan øge insulinvirkningen og kan give lavt blodsukker. Octreotid/lanreotid (bruges ved specielle endokrine lidelser) kan ændre behovet for insulin.

Hvis De ryger, vil den mængde insulin, som Deres krop optager, være øget, og De vil have større risiko for udvikling af hypoglykæmi. Hvis De tager EXUBERA, må De ikke ryge (se afsnit 2 ”De bør ikke tage EXUBERA”).

I modsætning hertil kan passiv rygning nedsætte mængden af insulin, som kroppen optager.

Graviditet og amning

Der er ingen erfaring med behandling med EXUBERA til gravide kvinder. EXUBERA bør ikke tages under graviditet. Fortæl lægen eller diabetessygeplejersken, såfremt De planlægger graviditet, eller hvis De allerede er gravid. Deres læge kan erstatte EXUBERA med en insulin, der gives som injektion, til behandling af Deres diabetes. Deres insulindosis skal måske justeres under graviditet og efter fødslen. Omhyggelig kontrol af Deres diabetes, og forebyggelse af hypoglykæmi, er vigtig for barnets sundhed.

Hvis De ammer, skal De kontakte lægen, da det kan være nødvendigt at justere Deres insulindosis og diæt.

Trafik- og arbejdssikkerhed:

Deres koncentrations- og reaktionsevne kan være nedsat, hvis De har for lavt blodsukker (hypoglykæmi). De skal være opmærksom på dette mulige problem i alle situationer, hvor De kan bringe Dem selv eller andre i fare (f.eks. ved bilkørsel eller betjening af maskiner). De bør tale med Deres læge, om bilkørsel er tilrådelig, hvis:

- De har hyppige tilfælde af hypoglykæmi
- Advarselssymptomerne på hypoglykæmi er nedsatte eller mangler.

3. SÅDAN SKAL DE BRUGE EXUBERA

EXUBERA skal tages 10 minutter før De begynder at spise et måltid.

Deres læge vil afgøre, hvor meget EXUBERA De skal starte med baseret på Deres vægt, og vil anbefale efterfølgende justeringer på baggrund af Deres diæt og motionsniveau.

1 blister à 1 mg EXUBERA giver Dem ca. samme mængde insulin som 3 IE subkutant injiceret hurtigtvirkende humant insulin. 1 blister à 3 mg EXUBERA giver Dem ca. samme mængde insulin som 8 IE subkutant injiceret hurtigtvirkende humant insulin. Hvis De har lav legemsvægt, skal De spørge lægen, om De kan anvende EXUBERA. Hvis De har behov for en dosis, der er lavere end 1 mg, anbefales det ikke, at De anvender EXUBERA.

De skal altid sikre Dem, at De har den korrekte styrke og korrekt antal blistere, inden De tager Deres dosis. Det er vigtigt, at De tager det antal 1 mg og 3 mg blistere, som lægen har foreskrevet og i den foreskrevne kombination.

De må ikke tage 3 blistere à 1 mg i stedet for 1 blister à 3 mg, da dette vil give en meget højere dosis insulin. Hvis De midlertidigt løber tør for 3 mg blistere, skal De bruge 2 blistere à 1 mg og De skal nøje kontrollere Deres blodsukker. De skal kontakte læge eller apotek så hurtigt som muligt for at få flere blistere à 3 mg. Hvis De er usikker, skal De kontakte lægen, diabetessygeplejersken eller apoteket.

Forberedelse af indtagelse af EXUBERA

For at anvende en EXUBERA blister skal De først dele blisterne fra bagsiden ved at rive langs linjen (perforeringen).

De må ikke åbne blisteren med EXUBERA. Blisteren bliver punkteret inde i inhalatoren, når De bruger den. De må ikke synke indholdet af blisteren.

EXUBERA må kun inhaleres gennem munden, og må kun tages ved hjælp af insulininhalatoren.

De skal altid følge lægens anvisninger, om hvornår og hvordan De skal tage EXUBERA. Yderligere information vedrørende håndtering og brug af insulininhalatoren findes i brugsanvisningen som findes i sidste del af denne indlægsseddel. Spørg Deres læge, diabetessygeplejerske eller apoteket, hvis De har spørgsmål vedrørende EXUBERA eller insulininhalatoren.

Fejldosering

De bør sammen med Deres læge have gennemgået, hvad De skal gøre, hvis De kommer til at tage for meget eller for lidt EXUBERA, eller hvis De springer en dosis over, således at De ved, hvad De skal gøre.

- Hvis De **har taget for meget insulin**, kan De udvikle hypoglykæmi. De skal kontrollere blodsukkeret hyppigt. Hvis De indtager mere mad og kontrollerer blodsukkeret, kan det almindeligvis forebygge udvikling af hypoglykæmi. Yderligere oplysninger om behandling af hypoglykæmi findes sidst i punkt 4 "Hvilke mulige bivirkninger EXUBERA har".
- Hvis De **har sprunget en dosis insulin over eller har taget for lille en dosis**, kan blodsukkeret blive for højt. De skal kontrollere blodsukkeret hyppigt. Yderligere oplysninger om hyperglykæmi findes sidst i punkt 4 "Hvilke mulige bivirkninger EXUBERA har".

4. BIVIRKNINGER

EXUBERA kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkninger, som er rapporteret meget hyppigt

(ses hos mere end 1 ud af 10 patienter)

Hypoglykæmi – Som for al insulinbehandling er den hyppigste bivirkning med EXUBERA hypoglykæmi (for lavt blodsukker). De kan finde vigtige informationer vedrørende hypoglykæmi og behandlingen heraf sidst i dette afsnit.

Hoste – Hoste kan opstå i løbet af sekunder eller minutter efter inhalering af EXUBERA. Hosten er sædvanligvis mild og forsvinder over tid.

Bivirkninger, som er rapporteret som almindelige

(ses hos mindre end 1 ud af 10, men hos mere end 1 ud af 100 patienter)

Almindeligt rapporterede bivirkninger er mild til moderat kortåndethed (dyspnø), hoste med slim, halsirritation og tør hals.

Bivirkninger, som er rapporteret som ikke almindelige

(ses hos mindre end 1 ud af 100, men hos mere end 1 ud af 1000 patienter)

Ikke almindelige bivirkninger er infektion i halsen (pharyngitis), næseblod (epistaxis), luftvejsindsnævring og besvær med at trække vejret (bronkospasme), hvæsende vejrtrækning, stemmeændring (dysfoni), smerter i halsen (pharyngolaryngeale smerter), problemer med mandlerne, tør mund og brystmerter.

Andre bivirkninger

Nogle patienter har oplevet væske i lungerne (pleuraekssudat).

Behandling med insulin kan få kroppen til at danne antistoffer mod insulin (stoffer, der binder sig til insulin). Dannelse af disse antistoffer ses hyppigere hos patienter, der behandles med EXUBERA sammenlignet med subkutan insulin. Selv om disse antistoffer dannes, vil de ikke have nogen virkning på Deres blodsukkerkontrol.

En mindre nedsættelse af lungefunktionen kan optræde under behandling med EXUBERA, selv om De ikke burde kunne mærke nogen symptomer. Disse ændringer opstår inden for de første måneder af behandlingen, og bliver normalt ikke forværrede, selv om De fortsætter behandlingen. Hvis De stopper behandling med EXUBERA, vil Deres lungefunktion normalt vende tilbage til det niveau, der er normalt for Dem. Hvis De mærker ændringer i Deres vejrtrækning, mens De er i behandling med EXUBERA, skal De kontakte lægen.

Alvorlige allergiske reaktioner over for insulin er meget sjældne. Disse reaktioner på insulin eller de øvrige indholdsstoffer kan forårsage hudreaktioner, kraftig hævelse af huden eller slimhinderne (angioødem), kortåndethed, faldende blodtryk, og de kan være livstruende.

Ændringer af synet kan opstå, når De starter på insulinbehandling. Disse ændringer er normalt milde og forsvinder efter noget tid.

Insulinbehandling kan også give midlertidig ophobning af vand i kroppen med hævede lægge og ankler.

Hvis De har nogen af disse bivirkninger, og de bliver generende, eller hvis De bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De kontakte lægen eller apoteket.

Hvis blodsukkeret er for lavt (hypoglykæmi)

Blodsukkeret kan blive for lavt, hvis De f.eks.:

- Tager for meget insulin,
- springer måltider over eller udsætter dem,
- ikke spiser nok eller spiser mad, der indeholder færre kulhydrater end normalt (sukker og sukkerlignende stoffer kaldes kulhydrater; mens kunstige sødemidler IKKE er kulhydrater),
- mister kulhydrater på grund af opkastning og diarré,
- drikker alkohol, især hvis De ikke spiser ret meget,
- får mere motion end normalt eller er udsat for en anden form for fysisk aktivitet,
- er ved at komme Dem efter en læsion eller operation eller andre former for stress,
- er ved at komme Dem efter en febersygdom eller anden sygdom,
- tager eller er holdt op med at tage visse andre lægemidler (se punkt 2, "Indtagelse af andre lægemidler").

Der er også større risiko for udvikling af for hypoglykæmi (lavt blodsukker), hvis:

- De netop har påbegyndt insulinbehandling eller har skiftet til et andet insulinpræparat,
- Deres blodsukker er næsten normalt eller ustabil,
- De lider af en alvorlig nyre- eller leversygdom, eller af anden sygdom som f.eks. nedsat stofskifte (hypothyroidisme).

Symptomer på, at Deres blodsukker falder for meget eller for hurtigt kan f.eks. være: svedtendens, klam hud, angst, hurtig puls, højt blodtryk, hjertebanken og uregelmæssig puls, brystsmærter (angina pectoris). Disse symptomer går ofte forud for symptomerne på lavt blodsukker i hjernen.

Symptomerne på lavt blodsukker i hjernen er: hovedpine, udtalt sultfølelse, kvalme, opkastning, træthed, søvnighed, søvnforstyrrelser, rastløshed, aggressiv adfærd, koncentrationsbesvær, nedsat reaktionsevne, depression, konfusion, taleforstyrrelser (til tider fuldstændig tab af talens brug), synsforstyrrelser, rysten, lammelser, prikkende og stikkende fornemmelse (paræstesi), følelseløshed og prikken og stikken omkring munden, svimmelhed, manglende selvbeherskelse, ude af stand til at tage vare på sig selv, kramper, bevidsthedstab.

De første symptomer på, at der er ved at opstå hypoglykæmi ("advarselssymptomer"), kan ændre sig, svækkes eller kan helt mangle, hvis:

- De er ældre
- De har haft diabetes i lang tid
- De på grund af Deres diabetes lider af visse andre former for sygdomme i nervesystemet (autonom neuropati),
- De for nylig har haft hypoglykæmi (f.eks. dagen før), eller hvis tilstanden udvikles langsomt,
- De har et næsten normalt eller i det mindste betydeligt forbedret blodsukker,
- De tager eller har taget visse andre lægemidler (se punkt 2, "Indtagelse af andre lægemidler").

I sådanne tilfælde kan De udvikle alvorlig hypoglykæmi (og endda miste bevidstheden), før De selv bliver klar over problemet. Sørg altid for at være fortrolig med Deres advarselssymptomer. Om nødvendigt kan en hyppigere blodsukkerkontrol hjælpe Dem med at identificere milde tilfælde af hypoglykæmi, som ellers ville blive overset. Hvis De ikke er fortrolig med Deres advarselssymptomer, bør De undgå situationer (f.eks. bilkørsel), hvor De selv eller andre kan bringes i fare på grund af risikoen for hypoglykæmi.

Hvad skal De gøre i tilfælde af hypoglykæmi?

1. Tag ikke mere insulin. Tag omgående ca. 10-20 gram sukker f.eks. som glukose, hugget sukker eller en sukkersødet drik. (Afmål én gang for alle skefulde eller klumper af sukker eller glukosetabletter for at se, hvor meget det drejer sig om). NB: Husk at kunstige sødemidler og madvarer indeholdende kunstige sødemidler (f.eks. light sodavand) ikke kan anvendes til behandling af hypoglykæmi.
2. Spis herefter madvarer med langsomt optagelige kulhydrater (f.eks. brød) for at normalisere Deres blodsukker. Deres læge eller en sygeplejerske vil på forhånd have gennemgået dette med Dem.
3. Hvis De igen får hypoglykæmi, skal De indtage endnu 10-20 gram sukker.

4. Søg omgående læge, hvis De ikke kan få kontrol over Deres hypoglykæmi, eller hvis tilstanden kommer igen.

De bør altid have mindst 20 gram sukker på Dem.

Hvis De ikke er i stand til at synke, eller hvis De er bevidstløs, skal De have en indsprøjtning med sukker (glukose) eller glucagon (medicin, der øger blodsukkeret). Det er forsvarligt at give disse indsprøjtninger, også selv om det ikke er sikkert, at De har hypoglykæmi.

Det anbefales, at blodsukkeret kontrolleres umiddelbart efter indtagelsen af sukker, for at se om De virkelig havde hypoglykæmi.

Hvis blodsukkeret er for højt (hyperglykæmi)

Deres blodsukker kan blive for højt, hvis De f.eks.:

- ikke har taget nok insulin, eller hvis det har mistet noget af sin virkning f.eks. på grund af forkert opbevaring,
- får mindre motion eller er stresset (følelsesmæssigt ude af balance, opstemthed), eller hvis De har fået en læsion, er blevet opereret, har en febersygdom, eller har visse andre sygdomme,
- tager eller har taget visse andre lægemidler (se punkt 2, "Indtagelse af andre lægemidler").

Symptomer og tegn, som kan betyde, at De har for højt blodsukker:

Tørst, øget vandladningstrang, træthed, tør hud, ansigtsrødme, tab af appetit, lavt blodtryk, hurtig hjerterytmme, og sukker og ketonstoffer i urinen kan være tegn på for højt blodsukker.

Mavesmerter, hurtig og dyb vejrtrækning, søvnighed og endda bevidsthedstab kan være tegn på en alvorlig tilstand (ketoacidose), som er en følge af insulinmangel.

Kontrollér blodsukkeret og undersøg urinen for ketonstoffer, så snart en eller flere af de symptomer, som er beskrevet ovenfor, opstår. Svær hyperglykæmi eller ketoacidose skal altid behandles af en læge, og foregår normalt på et hospital.

Hav noget information på Dem der viser, at De er diabetiker.

5. SÅDAN OPBEVARER DE EXUBERA

Opbevares utilgængeligt for børn.

Opbevares under 30°C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Efter åbning af folieovertrækket: Opbevares under 25°C. Anvendes inden 3 måneder efter åbning. Blisterne må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Brug ikke EXUBERA, hvis De opdager, at en blister ikke er ordentligt forsejlet, eller hvis den er ødelagt.

Brug ikke EXUBERA efter den udløbsdato (EXP), der står på pakningen eller enkeltdosisblisteren.

Information om hvordan De vedligeholder Deres insulininhalator findes i brugsanvisningen, som findes i sidste del af denne indlægsseddel.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

EXUBERA indeholder

- Aktivt stof: humant insulin. Hver enkeltdosisblister indeholder 1 mg eller 3 mg af det aktive stof humant insulin.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol, glycin, natriumcitrat (som dihydrat) og natriumhydroxid.

At tage 3 separate blistere à 1 mg giver mere insulin i lungerne end 1 enkelt blister à 3 mg. 3 blistere à 1 mg må derfor ikke erstatte 1 blister à 3 mg (se afsnit 2, ”Vær særlig forsigtig med at anvende EXUBERA” og afsnit 3 ”Hvordan De tager EXUBERA”).

EXUBERAs udseende og pakningsstørrelse

EXUBERA er et afdelt inhalationspulver og leveres som afrivnings-enkeltdosisblister mærket enten ”1 mg EXUBERA” med grønt blæk eller ”3 mg EXUBERA” med blå blæk. På bagsiden af 1 mg blisterkortet er der en hævet rille, og de enkelte blistere er præget med en hævet prik hver. På bagsiden af 3 mg blisterkortet er der 3 hævede riller, og de enkelte blistere er præget med 3 prikker hver. Der er 6 blistere på hvert kort og 5 kort i hver bakke. Bakken er forseglet i en plastikfoliepose med et tørremiddel, som holder medicinen tør, og dette må ikke spises.

EXUBERA findes i følgende pakningsstørrelser:

- Karton med 30, 60, 90, 180 og 270 x 1 à 1 mg PVC/aluminium perforeret enkeltdosisblister
- Karton med 30, 60, 90, 180 og 270 x 1 à 3 mg PVC/aluminium perforeret enkeltdosisblister
- Karton med 60 x 1 à 1 mg PVC/aluminium perforeret enkeltdosisblister (2 poser) og 2 ekstra insulinfrigivelsesenheder
- Karton med 270 x 1 à 1 mg PVC/aluminium perforeret enkeltdosisblister (9 poser) og 6 ekstra insulinfrigivelsesenheder
- Karton med 60 x 1 à 3 mg PVC/aluminium perforeret enkeltdosisblister (2 poser) og 2 ekstra insulinfrigivelsesenheder
- Karton med 90 x 1 à 3 mg PVC/aluminium perforeret enkeltdosisblister (3 poser) og 2 ekstra insulinfrigivelsesenheder
- Karton med 180 x 1 à 3 mg PVC/aluminium perforeret enkeltdosisblister (6 poser) og 2 ekstra insulinfrigivelsesenheder
- Karton med 270 x 1 à 3 mg PVC/aluminium perforeret enkeltdosisblister (9 poser) og 6 ekstra insulinfrigivelsesenheder
- Kit med 90 x 1 à 1 mg PVC/aluminium perforeret enkeltdosisblister (3 poser), 1 insulininhalator, 1 reservekammer og 6 ekstra insulinfrigivelsesenheder.
- Kit med 90 x 1 à 3 mg PVC/aluminium perforeret enkeltdosisblister (3 poser), 1 insulininhalator, 1 reservekammer og 6 ekstra insulinfrigivelsesenheder.

Yderligere pakninger med insulininhalatorer, insulinfrigivelsesenheder og reservekamre er tilgængelige.

Ikke alle pakninger er nødvendigvis markedsført.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen er Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Storbritannien.

Fremstilleren er Heinrich Mack Nachf. GmbH & Co. KG, Heinrich Mack Strasse 35, 89257 Illertissen, Tyskland.

Hvis De vil have yderligere oplysninger om EXUBERA, skal De henvende Dem til det lokale EXUBERA kundecenter.

België /Belgique / Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

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

România

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

Ireland

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

Ísland

EXUBERA neytendabjónusta
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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

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

Brugsanvisning for insulinhalator

Læs denne brugsanvisning godt igennem, før insulinhalatoren tages i brug.

Gem denne brugsanvisning. De får måske brug for at læse den igen.

De skal altid sørge for at have det rigtige antal blistere tilgængeligt, før De bruger insulinhalatoren. Læs også indlægssedlen for EXUBERA 1 mg og 3 mg afdelt inhalationspulver.

UDSKIFTNING AF INHALATOR OG INSULINFRIGIVELSESENHED

De bør udskifte insulinhalatoren 1 gang årligt efter at den er taget i brug.

De bør udskifte insulinfrigivelsesenheden i Deres insulinhalator hver 2. uge. Insulinfrigivelsesenheden skal udskiftes efter at denne ved et uheld har været udsat for fugtige omgivelser, f.eks. tildampede badeværelse.

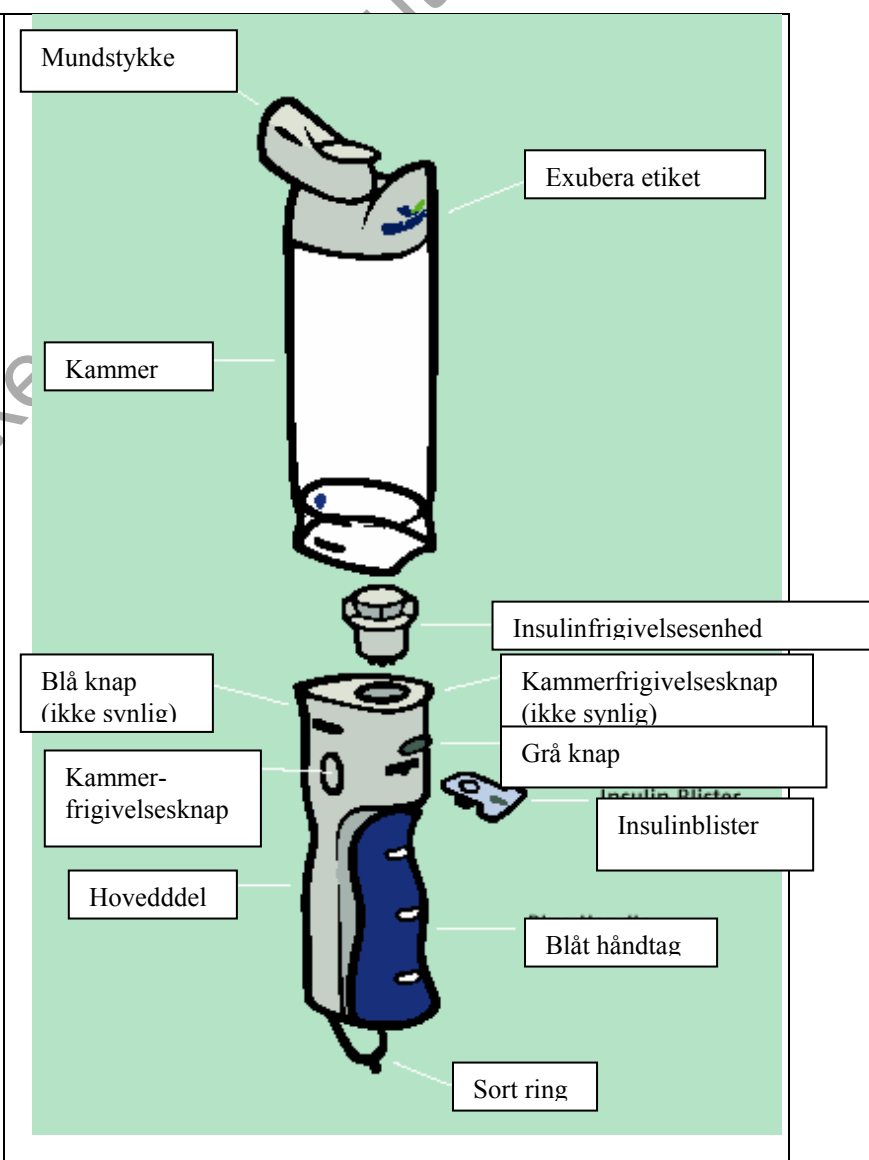
SÅDAN OPBEVARER DE INSULINHALATOREN



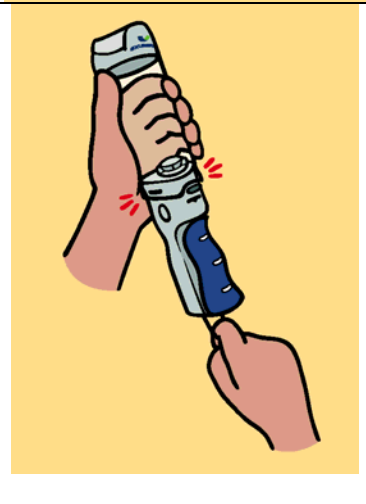
Opbevares utilgængeligt for børn.

Opbevar insulinhalatoren på et tørt sted ved stuetemperatur.

Insulinhalatoren må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

LÆR DE ENKELTE DELE AF
INSULINHALATOREN AT
KENDE



SÅDAN TAGES DOSIS	
<p>1. Indstilling af insulinhalatoren</p>	
<p>Hold insulinhalatoren i hånden. Sørg for at ordet "EXUBERA" i toppen vender ind mod Dem selv.</p>	
<p>Tag fat i den sorte ring i bunden af hoveddelen og brug denne til at trække hoveddelen ud af kammeret.</p>	
<p>De vil høre et klik, når inhalatoren er fuldt udtrukket og låst på plads. Bunden af kammeret SKAL være over den grå knap.</p>	

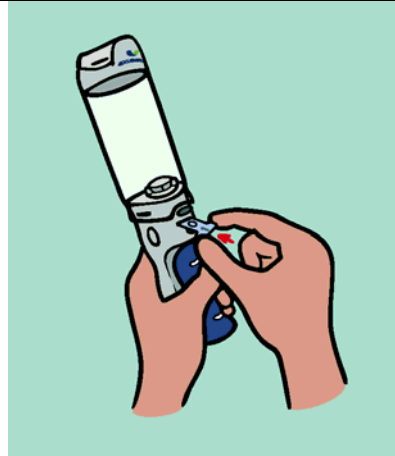
2. Indsætning af insulinblister

Hold insulinblisteren i flappen med den trykte side opad. Indsnittet i blisteren skal pege mod insulininhalatoren. Indsæt blisteren.

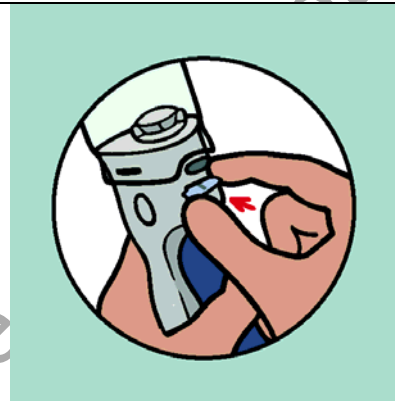
Blisteren med 1 mg er trykt med grønt blæk og har 1 hævet prik på den ende af blisteren, der stikker ud.

Blisteren med 3 mg er trykt med blå blæk og har 3 hævede prikker på den ende af blisteren, der stikker ud.

De hævede prikker kan mærkes, også efter at blisteren er indsat, så De kan sikre Dem, at den korrekte dosis anvendes.

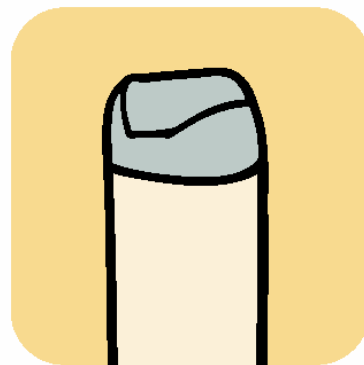


Insulinblisteren skal skubbes lige ind i blisteråbningen, og så langt ind som muligt.




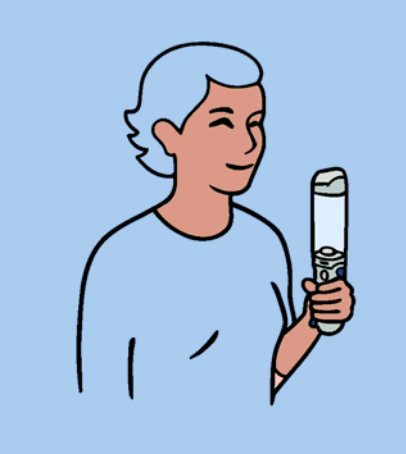
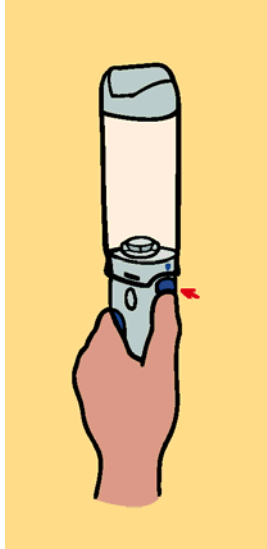
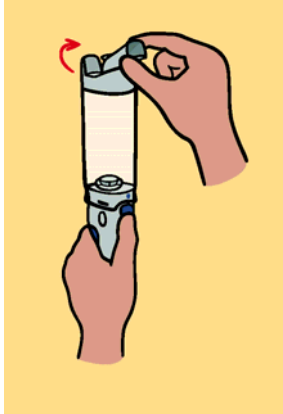
3. Gør klar til at tage dosis

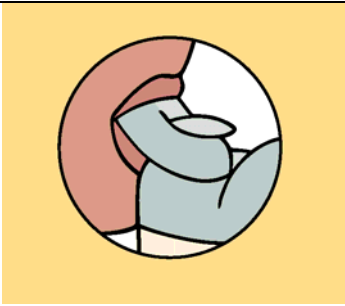
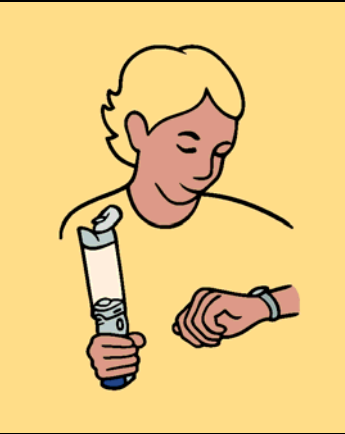
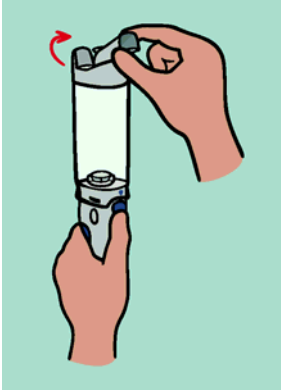
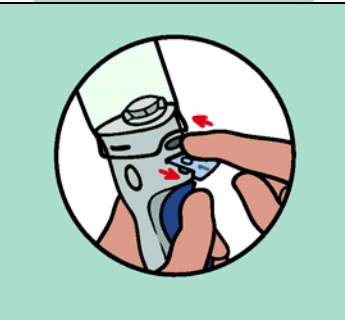

Vær sikker på at mundstykket er lukket.



Træk det blå håndtag så langt ud som det kan.



<p>Klem på håndtaget indtil det lukkes med et smæld.</p>	
<p>Stå eller sid ret op.</p> <p>Pust ud som normalt.</p>	
<p>4. Inhalér Deres insulindosis Udfør følgende trin i rækkefølge</p> <p>Hold insulininhalatoren lodret med den blå knap ind mod Dem selv. Tryk på den blå knap, indtil der kommer et klik og afvent, at insulinskyen kan ses i kammeret.</p>	
<p>Efter at skyen er kommet til syne, drej da straks mundstykket rundt. Mundstykket skal nu vende ind mod Dem selv.</p>	

<p>Sæt læberne tæt om mundstykket, så insulinen ikke siver ud.</p> <p>De må ikke blokere åbningen af mundstykket med Deres tunge eller tænder. De må ikke puste i mundstykket.</p> <p>Sug insulinskyen langsomt ind gennem munden i en dyb indånding.</p>	
<p>Pust ikke i mundstykket.</p> <p>Tag mundstykket ud af munden.</p> <p>Luk munden og hold vejret i 5 sekunder.</p> <p>Pust ud som normalt.</p>	
<p>5. Efter dosis</p> <p>Drej mundstykket tilbage til låst position.</p>	
<p>Pres den grå knap ind og tag insulinblisteren ud.</p> <p>Hvis De har behov for endnu en blister eller flere til Deres dosis, gentag da trin 2, 3 og 4.</p>	
<p>6. Når doseringen er fuldført</p> <p>Pres de to kammerudløsningsknapper ind samtidigt på siden af hoveddelen. Skub hoveddelen tilbage i kammeret.</p>	

**SÅDAN OPBEVARES INSULIN-
INHALATOREN**

Det er vigtigt at følge disse trin, for at insulininhalatoren kan holdes ren og fungere korrekt.

Skil insulininhalatoren ad.

Hold insulininhalatoren i hånden. Sørg for at ordet "EXUBERA" i toppen vender ind mod Dem selv.

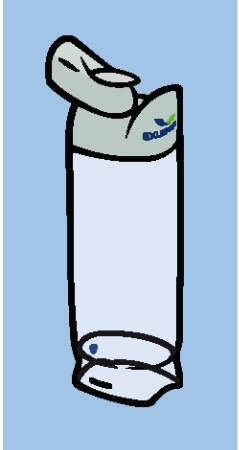

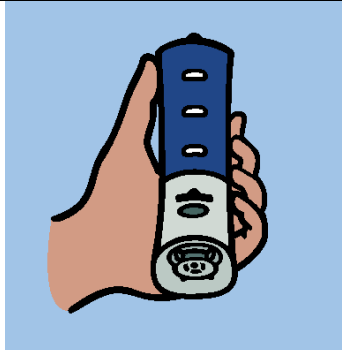


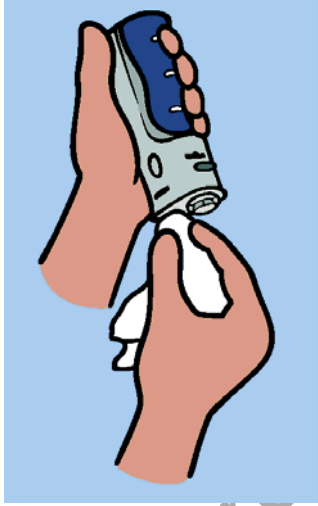


Tag fat i den sorte ring i bunden af hoveddelen og brug denne til at trække hoveddelen ud af kammeret.

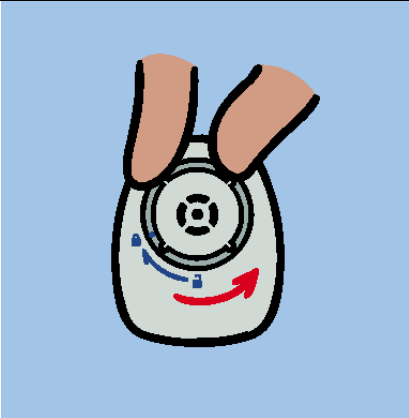
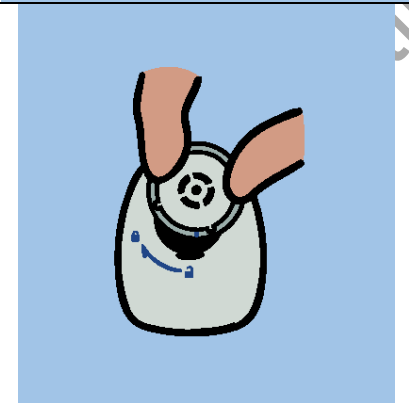
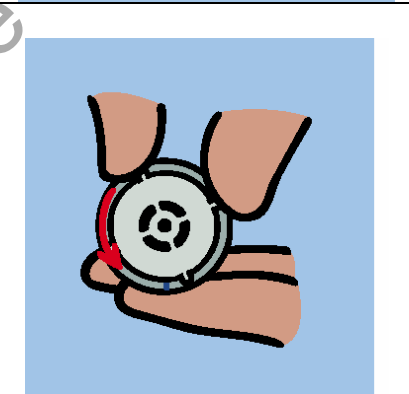
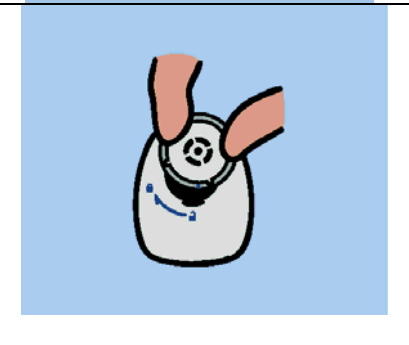


Med den ene hånd presses de to kammerudløsningsknapper ind samtidigt på siden af hoveddelen, mens hoveddelen trækkes hele vejen ud af kammeret med den anden hånd.



<p>Rengøring Kammer og mundstykke – 1 gang om ugen</p>	
<p>Hvordan Skil insulinhalatoren ad.</p>	
<p>Drej mundstykket til åben position. Se ovenfor</p>	
<p>Fugt en ren blød klud og anvend en mild flydende sæbe til at aftørre ydersiden og indersiden af kammeret samt mundstykket. De må IKKE vaske kammeret i opvaskemaskine.</p>	
<p>Skyl sæben grundigt ud af kammeret og mundstykket med varmt vand.</p>	
<p>Lad delene lufttørre. Sørg for at der ikke er vanddråber tilbage og luk herefter mundstykket. Sæt kammeret tilbage i hoveddelen.</p>	
<p>Yderligere information om hvordan De sætter kammeret tilbage i hoveddelen, finder De i punktet ”Sådan samles insulinhalatoren”.</p>	
<p>Hvis det vaskede kammer ikke er tørt, før De tager næste dosis, skal De bruge reservekammeret.</p>	
<p>Hoveddelen – 1 gang om ugen</p>	

<p>Hvordan</p> <p>Kom ikke hoveddelen i vand.</p> <p>Gør ikke indersiden af insulinfrigivelsesenheden våd.</p> <p>Brug ikke sæbe eller andre rengøringsmidler.</p> <p>Fugt en ren, blød klud med vand.</p> <p>Vær opmærksom på, at der ikke må komme vand ind i insulinfrigivelsesenheden, når De gør toppen af hoveddelen ren. På dette tidspunkt må insulinfrigivelsesenheden ikke tages ud. Det blå håndtag skal være lukket.</p> <p>Aftør kun TOPPEN og YDERSIDEN af hoveddelen. Aftør ikke blisteråbningen.</p>	
<p>Sådan samles insulinhalatoren</p> <p>Hold toppen af hoveddelen op mod bunden af kammeret. Den blå prik i bunden af kammeret skal være på den samme side som den blå knap.</p> <p>Pres de to kammerudløsningsknapper på siden af hoveddelen ind samtidigt. Skub hoveddelen tilbage i kammeret.</p>	
<p>Opbevar insulinhalatoren på et tørt sted ved stuetemperatur.</p>	
<p>UDSKIFTNING AF INSULINFRIGIVELSESENHEDEN</p>	
<p>Udskift insulinfrigivelsesenheden</p> <p>hver 2. uge</p> <p>De skal udgå at tage EXUBERA i fugtige omgivelser f.eks. i et badeværelse efter et dampende bad, da dette sædvanligvis vil give Dem mindre insulin end De har behov for (se yderligere oplysninger i separat indlægsseddel for blistere).</p> <p>Hvis De ved et uheld udsætter Deres inhalator for fugtige omgivelser under anvendelse, vil dette sædvanligvis nedsætte den mængde insulin De får. I sådanne tilfælde skal De udskifte insulinfrigivelsesenheden inden Deres næste inhalation</p>	
<p>Hvordan</p>	
<p><u>Tag den brugte insulinfrigivelsesenhed ud.</u></p> <p>Mens kammeret fjernes fra hoveddelen (se ”Skil insulinhalatoren ad”), holdes hoveddelen i</p>	

<p>hånden med den grå knap ind mod Dem selv. Drej den brugte insulinfrigivelsesenhed ca. ¼ omgang mod uret hen til aflåsningssymbolet.</p>	
<p>Træk den brugte insulinfrigivelsesenhed op og ud af hoveddelen og smid denne væk.</p> <p>Smid den brugte insulinfrigivelsesenhed væk i henhold til de lokale krav eller tjek dette med sundhedspersonalet.</p>	
<p>Indsæt en ny insulinfrigivelsesenhed</p> <p>Tag insulinfrigivelsesenheden ud af pakningen.</p> <p>Sørg for at holde den nye insulinfrigivelsesenhed med toppen ind mod Dem selv. De vil kunne se en blå streg på denne. Mens De holder insulinfrigivelsesenheden med den ene hånd, drejer De toppen mod uret, så langt den kan komme.</p>	
<p>Sørg for at den blå streg på toppen af insulinfrigivelsesenheden er placeret udfor aflåsningssymbolet på toppen af hoveddelen.</p> <p>Skub forsigtigt insulinfrigivelsesenheden ind i hoveddelen. Pres ikke denne ind, den skal nemt kunne sættes på plads, (hvis den nye insulinfrigivelsesenhed ikke kan sættes på plads eller sidder stramt, fjern da denne og prøv igen).</p>	
<p>Drej toppen af insulinfrigivelsesenheden med uret, indtil den blå streg peger mod låsesymbolet på toppen af hoveddelen. Den nye insulinfrigivelsesenhed er nu låst på plads.</p>	