

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EXUBERA 1 mg polvo para inhalación unidosis.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada blister unidosis contiene 1 mg de insulina humana.

La exposición de la insulina humana tras la administración de tres blisters de 1 mg es significativamente mayor que la originada por un único blister de 3 mg. Por lo tanto, un blister de 3 mg no es intercambiable por tres blisters de 1 mg (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.2).

Obtenida mediante tecnología del DNA recombinante en *Escherichia coli*.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación unidosis.

Polvo blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

EXUBERA está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no están controlados adecuadamente con antidiabéticos orales y que requieran terapia con insulina.

EXUBERA también está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 1 en combinación con insulina subcutánea de acción prolongada o intermedia, en los que el beneficio potencial de añadir insulina inhalada supera los posibles aspectos de seguridad (ver la sección 4.4).

4.2 Posología y forma de administración

EXUBERA (insulina humana inhalada) es una insulina humana de acción rápida para su uso en diabetes tipo 1 o tipo 2. La insulina humana inhalada se puede utilizar sola o en combinación con agentes antidiabéticos orales y/o insulinas de administración subcutánea de acción intermedia o prolongada para optimizar el control glucémico.

Los blisters unidosis de EXUBERA de 1 mg y 3 mg se administran vía pulmonar mediante inhalación oral únicamente con el inhalador de insulina.

La inhalación sucesiva de tres blisters unidosis de 1 mg origina una exposición significativamente mayor de insulina que la inhalación de un blister unidosis de 3 mg. Por lo tanto, tres blisters unidosis de 1 mg no deben ser sustituidos por un blister unidosis de 3 mg (ver secciones 2, 4.4 y 5.2).

La insulina humana inhalada tiene un inicio de acción más rápido que la insulina humana subcutánea de acción rápida. Debido a este inicio rápido de la actividad, la insulina humana inhalada debe administrarse durante los 10 minutos anteriores a las comidas.

El médico debe determinar la dosis inicial y las dosis subsiguientes (dosis y frecuencia de administración) de forma individual y ajustarlas conforme a la respuesta y las necesidades individuales de cada paciente (por ej. dieta, actividad física y estilo de vida).

Dosis diarias e intervalos de administración

No existen normas fijas para la dosificación de insulina. No obstante, una dosis de inicio diaria recomendada se basa en la fórmula siguiente:

Peso corporal (kg) x 0,15 mg/kg = Dosis Diaria Total (mg). La dosis diaria total se debe dividir en tres administraciones preprandiales.

En la tabla 1 se indican las pautas estimadas iniciales de EXUBERA para la dosis preprandial, en base al peso corporal del paciente:

Peso del Paciente	Dosis Inicial por Comida	Dosis aproximada en UI	Número de Blísters de 1 mg por Dosis	Número de Blísters de 3 mg por Dosis
30 a 39,9 kg	1 mg por comida	3 UI	1	-
40 a 59,9 kg	2 mg por comida	6 UI	2	-
60 a 79,9 kg	3 mg por comida	8 UI	-	1
80 a 99,9 kg	4 mg por comida	11 UI	1	1
100 a 119,9 kg	5 mg por comida	14 UI	2	1
120 a 139,9 kg	6 mg por comida	16 UI	-	2

Tabla 1: Pautas Estimadas Iniciales de EXUBERA para la Dosis Preprandial (en base al peso corporal del paciente).

Un blister de 1 mg de insulina inhalada es equivalente, aproximadamente, a 3 UI de insulina humana subcutánea de acción rápida. Un blister de 3 mg de insulina inhalada es equivalente, aproximadamente, a 8 UI de insulina humana subcutánea de acción rápida. La tabla anterior, Tabla 1, recoge la dosis inicial aproximada en UI de insulina humana de acción rápida, junto con la dosis preprandial de EXUBERA en mg.

Por lo tanto, EXUBERA debe administrarse con precaución en pacientes de bajo peso corporal. No se recomienda la administración de EXUBERA a pacientes que requieran una titulación de dosis menor de 1 mg (ver la sección 4.4).

Puede ser necesario ajustar la dosis en base a la cantidad de comida y la composición nutricional, la hora del día (necesidades más altas de insulina por la mañana), la concentración de glucosa sanguínea antes de comer y el ejercicio realizado recientemente o planeado.

Durante el transcurso de una enfermedad respiratoria (por ej. bronquitis, infecciones del tracto respiratorio superior) puede ser necesaria una monitorización cuidadosa de las concentraciones de glucosa sanguínea y un ajuste individualizado de la dosis (ver la sección 4.4).

Para más detalles acerca del uso del inhalador de insulina, ver las instrucciones de uso (IDU).

Insuficiencia hepática y renal

En pacientes con trastorno hepático o renal podrían disminuirse los requerimientos de insulina.

Niños y adolescentes

En pacientes pediátricos con diabetes no se ha establecido la seguridad a largo plazo de la insulina humana inhalada y, por lo tanto, no se recomienda su uso en pacientes menores de 18 años de edad (ver sección 5.2).

Ancianos

La experiencia con insulina inhalada en pacientes ≥ 75 años de edad es limitada.

Insuficiencia cardiaca congestiva

La experiencia con insulina inhalada en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva es muy limitada y, por tanto, no se recomienda su uso en los pacientes con la función pulmonar significativamente comprometida.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Hipoglucemias.

Los pacientes no deben fumar durante el tratamiento con EXUBERA y debiendo dejar de fumar al menos 6 meses antes de iniciar el tratamiento con EXUBERA. Si un paciente empieza o vuelve a fumar, debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con EXUBERA, debido al aumento de riesgo de hipoglucemia, y utilizarse un tratamiento alternativo (ver sección 5.2).

Asma mal controlado, inestable o grave.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica grave (EPOC en estadio III o IV de GOLD).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los pacientes que inician el tratamiento con EXUBERA deben recibir instrucciones detalladas sobre el uso del inhalador (ver IDU). Los pacientes deben inhalar la insulina pulverizada por la boquilla en una inhalación lenta y constante. Los pacientes deben contener su respiración durante 5 segundos y exhalar normalmente. Debe seguirse una técnica de inhalación homogénea y estándar para asegurar una liberación del fármaco óptima y reproducible.

Los pacientes deben evitar la exposición del producto a la humedad o a condiciones de alta humedad relativa, por ejemplo un baño de vapor, cuando estén tomando su dosis.

Normalmente, si el inhalador de insulina se expone accidentalmente durante su uso a condiciones extremadamente húmedas, se producirá una reducción de la dosis liberada por dicho inhalador. En este caso la Unidad de Liberación de Insulina (ULI) debe cambiarse antes de la siguiente inhalación (ver sección 6.6).

Dosificación

El cambio a otro tipo o marca de insulina en un paciente, debe hacerse siempre bajo estricta supervisión médica, ya que podría necesitar un cambio de dosis.

La inhalación sucesiva de tres blisters unidosis de 1 mg origina una exposición significativamente mayor de insulina que la inhalación de un blister unidosis de 3 mg. Por lo tanto, un blister unidosis de 3 mg no debe ser sustituido por tres blister unidosis de 1 mg (ver secciones 2, 4.2 y 5.2).

Si el blister de 3 mg no estuviera disponible en ese momento, podría sustituirse por dos blisters de 1 mg y deberían monitorizarse estrechamente las concentraciones de glucosa en sangre .

Un blister de 1 mg de insulina inhalada es equivalente, aproximadamente, a 3 UI de insulina humana subcutánea de acción rápida. Por lo tanto, EXUBERA debe administrarse con precaución en pacientes de bajo peso corporal. No se recomienda la administración de EXUBERA a pacientes que requieran una titulación de dosis menor de 1 mg (ver sección 4.2).

Hipoglucemia

La hipoglucemia, en general la reacción adversa más frecuente del tratamiento con insulina incluida EXUBERA, y de muchos agentes antidiabéticos orales, puede producirse si la dosis de insulina es demasiado alta respecto a los requerimientos de insulina. Las crisis hipoglucémicas graves, especialmente si son recurrentes, pueden producir daño neurológico. Los episodios prolongados o graves de hipoglucemia pueden poner en peligro la vida.

Los síntomas de hipoglucemia suelen ocurrir de forma repentina. Pueden incluir sudores fríos, piel pálida y fría, fatiga, nerviosismo o temblores, ansiedad, cansancio o debilidad inusual, confusión, dificultad en mantener la concentración, somnolencia, hambre excesiva, cambios en la visión, dolores de cabeza, náuseas y palpitaciones. Una hipoglucemia grave puede producir inconsciencia y/o convulsiones y puede motivar el deterioro temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte.

En general, la hipoglucemia puede corregirse con la ingesta inmediata de carbohidratos. Para poder actuar de forma inmediata, los pacientes deben llevar siempre glucosa.

La omisión de una comida o el ejercicio intenso no planificado puede producir hipoglucemia. Los pacientes cuyo control de glucosa sanguínea experimenta una gran mejoría, por ejemplo por tratamiento intensivo con insulina, pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de alerta de hipoglucemia y deben ser advertidos de ello.

Los síntomas de alerta habituales pueden desaparecer en pacientes con diabetes de larga evolución.

Algunos pacientes que han experimentado reacciones hipoglucémicas al cambiar de insulina de origen animal a insulina humana han descrito que los primeros síntomas de alerta de hipoglucemia fueron menos pronunciados o diferentes de los experimentados con su insulina anterior.

Se debe advertir al paciente que debe consultar al médico antes de viajar a zonas que supongan un cambio de horario, ya que esto puede significar que el paciente tenga que utilizar la insulina y tomar las comidas en horas diferentes.

Una dosis inadecuada o la suspensión del tratamiento, en especial en diabéticos insulinodependientes, puede conducir a hipoglucemia y cetoacidosis diabética; estados que son potencialmente letales.

Cuando se utiliza con otros agentes antidiabéticos, la dosis de cada agente debe ser ajustada cuidadosamente para determinar la dosis óptima necesaria a fin de lograr el efecto farmacológico deseado.

Las necesidades de insulina pueden cambiar cuando coinciden condiciones como enfermedad, trastornos emocionales o estrés.

Seguridad pulmonar

Alteraciones respiratorias subyacentes

EXUBERA no debería usarse en pacientes con enfermedad pulmonar tal como asma y EPOC, ya que no hay datos suficientes para avalar el uso seguro en estos pacientes.

El uso concomitante de broncodilatadores, tales como salbutamol, puede incrementar la absorción de EXUBERA y, por lo tanto, puede incrementar el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza para aliviar los síntomas respiratorios agudos (ver sección 4.5).

Respiratorio

En raras ocasiones puede producirse broncoespasmo. Cualquier paciente que experimente esta reacción debe suspender el tratamiento con EXUBERA y acudir al médico de forma inmediata. La readministración de EXUBERA requiere una cuidadosa evaluación del riesgo y solamente puede hacerse bajo monitorización médica minuciosa en las instalaciones clínicas apropiadas.

Disminución de la función pulmonar

En los ensayos clínicos se han observado entre los grupos de tratamiento pequeñas diferencias, aunque consistentes, en la disminución de la función pulmonar [particularmente el Volumen de Espiración Forzada en el primer segundo (FEV₁)] a favor de los sujetos tratados con el comparador. En los ensayos clínicos de hasta dos años de duración no se produjo una disminución acelerada más allá de 3-6 meses. Estas pequeñas diferencias entre grupos se resolvieron dentro de las 6 semanas tras la suspensión después de 2 años de tratamiento (ver secciones 4.8 y 5.1).

A todos los pacientes que comienzan el tratamiento con EXUBERA se les debe realizar un examen basal de la función pulmonar (por ejemplo espirometría para medir el FEV₁). No se ha establecido la eficacia y seguridad de la insulina humana inhalada en pacientes con un FEV₁ basal <70% del teórico, de modo que no se recomienda el uso de la insulina humana inhalada en esta población. Se recomienda un examen de seguimiento de la función pulmonar después de los 6 primeros meses de tratamiento. Si a los 6 meses se observa una disminución del FEV₁ < 15%, la espirometría debe repetirse al año de tratamiento y después anualmente. Si a los 6 meses, se observa una disminución del 15-20% o de > 500 ml respecto al examen basal, la espirometría deberá repetirse a los 3 meses.

En pacientes en los que se haya confirmado (es decir, al menos en dos pruebas consecutivas separadas 3 ó 4 semanas) una disminución del FEV₁ > 20% respecto al basal, debe interrumpirse el tratamiento con EXUBERA y hacerse un seguimiento del paciente según indicación clínica. No hay experiencia en la reinstauración del tratamiento con EXUBERA en pacientes que han recuperado la función pulmonar.

En los pacientes que desarrollen disnea durante el tratamiento con EXUBERA deberían evaluarse causas pulmonares o cardíacas. Si aparece edema pulmonar o si hay una reducción clínicamente relevante de la función pulmonar, debería interrumpirse el tratamiento con EXUBERA y cambiar al paciente a una insulina inyectable.

Enfermedad respiratoria intercurrente

Se ha administrado EXUBERA a pacientes con enfermedades respiratorias intercurrentes (por ej. bronquitis, infecciones del tracto respiratorio superior) durante los ensayos clínicos. En estos ensayos no se observó aumento del riesgo de hipoglucemia ni control glucémico deficiente. Durante el transcurso de una enfermedad respiratoria intercurrente puede ser necesaria la monitorización estrecha de las concentraciones de glucosa sanguínea y el ajuste de dosis de forma individualizada (ver sección 4.2). No hay experiencia con EXUBERA en pacientes con neumonía.

Ex-fumadores

En los ensayos clínicos de EXUBERA, han sido diagnosticados 6 nuevos casos de cáncer de pulmón primario entre los pacientes tratados con EXUBERA, y 1 nuevo caso entre los pacientes tratados con el medicamento comparador. Ha habido también una notificación post-comercialización de un tumor pulmonar primario en un paciente tratado con EXUBERA. En los ensayos clínicos controlados de EXUBERA, la incidencia de nuevos tumores de pulmón primarios por cada 100 pacientes/años de exposición al medicamento fue de 0,130 (5 casos en 3.800 pacientes/años) para los pacientes tratados con EXUBERA y 0,03 (1 caso en 3.900 pacientes/años) para aquellos pacientes tratados con el medicamento comparador. Los casos diagnosticados son demasiado escasos como para determinar si la aparición de los mismos está relacionada con EXUBERA. Todos los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón habían sido anteriormente fumadores.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Numerosas sustancias afectan al metabolismo de la glucosa y pueden requerir el ajuste de dosis de insulina.

Entre las sustancias que pueden potenciar el efecto de disminución de la glucosa sanguínea y aumentar la susceptibilidad a la hipoglucemia están los agentes antidiabéticos orales, inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (ECA), inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO), agentes betabloqueantes no selectivos, salicilatos y sulfamidas antibióticas.

La administración de salbutamol antes de EXUBERA puede incrementar la absorción de insulina (ver sección 5.2).

La administración de fluticasona antes de EXUBERA no afecta a la farmacocinética de EXUBERA en sujetos no diabéticos con asma leve-moderado (ver sección 5.2).

La tasa y el grado de absorción de EXUBERA aumenta de forma significativa en fumadores, mientras que la exposición pasiva al humo del tabaco en sujetos sanos no fumadores disminuye ambos parámetros (ver secciones 4.3 y 5.2).

Entre las sustancias que pueden reducir el efecto de disminución de la glucosa sanguínea están los corticosteroides, danazol, anticonceptivos orales, hormonas tiroideas, hormona de crecimiento, agentes simpaticomiméticos y tiazidas. La octreótida/lanreótida pueden tanto disminuir como aumentar las necesidades de insulina.

Los agentes betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia. El alcohol puede intensificar y prolongar el efecto hipoglucémico de la insulina.

La administración de EXUBERA 10 minutos antes de la administración de salbutamol no afectó a la respuesta broncodilatadora de salbutamol en sujetos no diabéticos con asma leve-moderado.

No se han estudiado otros medicamentos que puedan alterar la absorción o la permeabilidad pulmonar. Cuando se utiliza la insulina humana inhalada en estos pacientes, se recomienda una monitorización estrecha de las concentraciones de glucosa en sangre y un escalado adecuado de la dosis. Se debe tener precaución con el uso concomitante de EXUBERA y estos fármacos.

4.6 Embarazo y lactancia

No hay experiencia clínica con EXUBERA en el embarazo. EXUBERA induce frecuentemente la formación de anticuerpos anti-insulina, cuyo riesgo para el feto no se conoce. Por tanto, EXUBERA no debería utilizarse durante el embarazo. Si una paciente tratada con EXUBERA se quedara embarazada, debería sustituirse EXUBERA por una insulina subcutánea apropiada.

Las mujeres en periodo de lactancia pueden requerir ajustes en la dosis de insulina y en la dieta.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Al igual que con otras insulinas, la capacidad de concentración y de reacción del paciente puede verse afectada como consecuencia de la hipoglucemia. Esto puede suponer un riesgo en situaciones en las que estas capacidades son de especial importancia (por ej. conducir un coche o utilizar máquinas).

4.8 Reacciones adversas

La seguridad de EXUBERA sola o en combinación con insulina subcutánea o antidiabéticos orales, ha sido evaluada en ensayos clínicos con más de 2.700 pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2, incluyendo más de 1.975 adultos expuestos durante un tiempo mayor de 6 meses y más de 745 adultos durante un periodo de tiempo superior a 2 años.

La tabla siguiente contiene las reacciones adversas que se han observado en ensayos clínicos controlados, los cuales incluían más de 1.970 pacientes expuestos a EXUBERA.

Sistema Corporal	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100, <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000, <1/100)
Infecciones e infestaciones			Faringitis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemias		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Disnea Tos productiva Irritación de la garganta Sequedad de garganta	Epistaxis Broncoespasmo Silibancias Disfonía Dolor faringolaríngeo Alteración amigdalar
Trastornos gastrointestinales			Sequedad de boca
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración			Dolor del pecho

Nota: En el programa clínico global, incluyendo los estudios de extensión no controlados, hubo dos notificaciones de derrame pleural en los que no se pudo excluir que fueran efectos relacionados con el tratamiento.

Hipoglucemias

Al igual que con otras insulinas, la hipoglucemias fue la reacción adversa más frecuente en los pacientes tratados con EXUBERA.

Tos

La aparición de tos tendió a ser inmediata, de segundos a minutos, después de la inhalación de insulina y fue predominantemente leve en cuanto a intensidad. Esta tos disminuyó con el paso del tiempo. El uno por ciento de los pacientes suspendió el tratamiento con EXUBERA debido a la tos.

Disnea

La mayor parte de la disnea (> 95%) fue notificada como leve a moderada. En los pacientes tratados con EXUBERA, el 0,4% suspendió el tratamiento debido a la disnea.

Dolor de pecho

Fueron comunicadas como reacciones adversas relacionadas con el tratamiento una serie de diferentes síntomas pectorales, que fueron descritos como dolor de pecho no específico. La mayor parte ($> 95\%$) de estos acontecimientos fueron descritos como leves a moderados. Un sujeto en el grupo de EXUBERA y un sujeto en el grupo del comparador suspendieron el tratamiento debido al dolor de pecho. Cabe destacar que la incidencia de los acontecimientos adversos de toda causalidad relacionados con la enfermedad arterial coronaria, como angina de pecho o infarto de miocardio, no se vio incrementada con el uso de EXUBERA.

Otras reacciones

Disminución de FEV₁

Se observaron pequeñas diferencias en la disminución del FEV₁ en el grupo de EXUBERA en relación con el tratamiento comparador. En ensayos clínicos de hasta dos años de duración, estas diferencias no progresaron a partir de los 3-6 meses. Las diferencias entre grupos se resolvieron dentro de las 6 semanas después de suspender EXUBERA tras 2 años de tratamiento (ver secciones 4.4 y 5.1).

Una disminución del FEV₁ respecto al basal de $\geq 15\%$ se produjo en el 1,3% de los sujetos tipo 1 tratados con EXUBERA y en el 5% de los sujetos tipo 2 tratados con EXUBERA.

Anticuerpos anti-insulina

Los anticuerpos anti-insulina se pueden desarrollar durante el tratamiento con todas las insulinas, incluyendo EXUBERA. En los ensayos clínicos, los anticuerpos anti-insulina se desarrollaron más frecuentemente y los niveles medios de anticuerpos anti-insulina fueron más altos en los pacientes que cambiaron su insulina humana subcutánea por EXUBERA, que en los sujetos que se mantuvieron con la insulina humana subcutánea. Los niveles de anticuerpos anti-insulina fueron más altos en los pacientes con diabetes tipo 1 comparado con los de diabetes tipo 2 y se estabilizaron después de 6-12 meses de exposición en ambos grupos. No se ha identificado significación clínica de estos anticuerpos.

Reacciones de hipersensibilidad

Al igual que con otras insulinas, pueden producirse muy raramente algunas reacciones alérgicas generales. Tales reacciones a la insulina o a los excipientes pueden, por ejemplo, estar asociadas con reacciones cutáneas generalizadas, angioedema, broncoespasmo, hipotensión y shock y pueden poner en peligro la vida (ver sección 4.4 Respiratorio).

Edema y anormalidades de refracción oculares

El tratamiento con insulina pueden causar retención de sodio y edema. Pueden producirse alteraciones de la refracción del ojo después del inicio del tratamiento con insulina. Estos efectos suelen ser transitorios.

4.9 Sobredosis

Puede producirse hipoglucemia como resultado de un exceso de insulina relacionado con la ingesta de alimentos, con el gasto energético o ambos.

Habitualmente los episodios de hipoglucemia leves pueden ser tratados con carbohidratos orales. Pueden ser necesarios ajustes en la dosis del fármaco, los hábitos de comidas o el ejercicio.

Los episodios más graves, coma, convulsión o daño neurológico pueden tratarse con glucagón intramuscular/subcutáneo (0,5 a 1 mg) o con glucosa intravenosa concentrada. También debe administrarse glucosa por vía intravenosa si el paciente no responde al glucagón en 10 ó 15 minutos.

Una vez recobrado el conocimiento, se recomienda la administración oral de carbohidratos a fin de prevenir una recaída del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos utilizados en diabetes, código ATC: A10AF01

Mecanismo de acción

La insulina humana disminuye la glucosa en sangre y promueve efectos anabólicos, además de reducir los efectos catabólicos, incrementa el transporte de glucosa a las células, además de inducir la formación de glucógeno en los músculos y el hígado y mejora la utilización de piruvato. Inhibe la glucogenolisis y gluconeogénesis, incrementa la lipogénesis en el hígado y el tejido adiposo e inhibe la lipólisis. Además, promueve la captación de aminoácidos por las células y promueve la síntesis de proteínas e intensifica la captación del potasio por las células.

La insulina humana inhalada, como los análogos de insulina de acción rápida, tienen un inicio más rápido en la actividad de disminución de glucosa comparado con la insulina humana soluble de administración subcutánea. La insulina humana inhalada tiene una duración en la actividad de disminución de glucosa comparable con la insulina humana subcutánea de acción rápida y más larga que los análogos de la insulina de acción rápida (ver Figura 1).

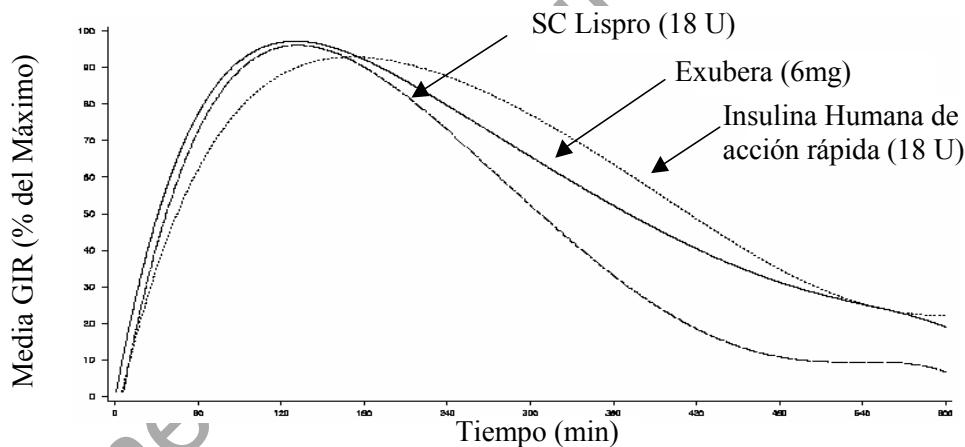


Figura 1. Índice Medio de infusión de glucosa (GIR) normalizado a GIR_{max} para el tratamiento de cada sujeto frente al tiempo en voluntarios sanos.

Cuando se inhala la insulina humana, el inicio de la actividad de disminución de glucosa es de 10-20 minutos y el efecto máximo es ejercido aproximadamente 2 horas después de la inhalación. La duración de la acción es de aproximadamente 6 horas.

En sujetos con diabetes tipo 1 o tipo 2, la insulina humana inhalada tiene un efecto más rápido en la disminución de glucosa en las primeras horas después de la administración si se compara con la insulina humana subcutánea de acción rápida.

La variabilidad intraindividual del efecto de disminución de glucosa para la insulina humana inhalada fue, en general, comparable a la de la insulina humana subcutánea de acción rápida en los sujetos con diabetes mellitus tipo 1 y 2.

El uso de la insulina humana inhalada se asocia con un aumento en la frecuencia de aparición y de los niveles de anticuerpos anti-insulina. En un ensayo prospectivo exploratorio de 6 meses en sujetos con diabetes tipo 1, no se observaron alteraciones farmacodinámicas de la glucosa con la insulina humana inhalada.

Información de Ensayos Clínicos

Los ensayos clínicos controlados en diabetes tipo 1 o tipo 2 han demostrado que EXUBERA consigue y mantiene un control glucémico eficaz comparable al de la insulina humana subcutánea de acción rápida.

Diabetes Tipo 1

En los ensayos clínicos en diabetes tipo 1, los pacientes que utilizaron un régimen con EXUBERA en combinación con insulina de acción larga o intermedia tuvieron reducciones similares en la HbA1c que los pacientes a los que se les administraba únicamente insulina subcutánea. El porcentaje de pacientes que alcanzaron HbA1c < 7,0% fue comparable entre los grupos de tratamientos.

Los niveles plasmáticos de glucosa en ayunas fueron significativamente más bajos en los pacientes con regímenes que incluyeron EXUBERA, comparados con los de los pacientes tratados solamente con insulina humana subcutánea de acción rápida.

Diabetes Tipo 2

En un ensayo clínico en diabetes tipo 2, los pacientes que utilizaron un régimen con EXUBERA en combinación con insulina de acción prolongada o intermedia, tuvieron cambios similares en la HbA1c comparado con los pacientes tratados únicamente con insulina subcutánea.

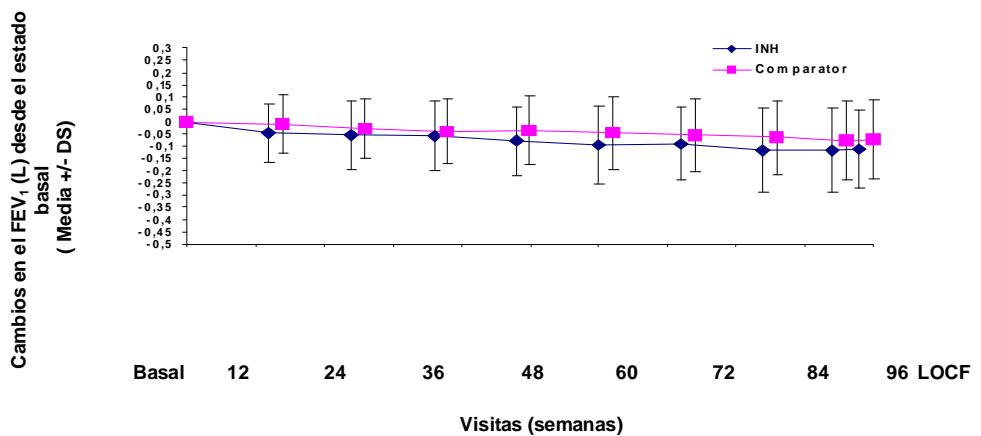
Los niveles de glucosa en plasma en ayunas fueron significativamente más bajos en los pacientes tratados con regímenes de EXUBERA, comparados con aquellos pacientes con tratamiento de insulina subcutánea.

En los ensayos clínicos en los que se incluyeron pacientes con diabetes tipo 2 que no estaban suficientemente controlados con antidiabéticos orales únicamente, los pacientes con un régimen de EXUBERA solo o combinado con antidiabéticos orales, experimentaron mayores mejorías en la HbA1c que los pacientes tratados con antidiabéticos orales únicamente. En la mayoría de estos ensayos, el porcentaje de pacientes que consiguieron una HbA1c < 7,0% fue mayor para los pacientes tratados con un régimen que incluía EXUBERA que en los pacientes tratados únicamente con antidiabéticos orales. La glucosa plasmática en ayunas fue similar o más baja en los pacientes con un régimen que incluía EXUBERA que en los pacientes tratados únicamente con antidiabéticos orales. En pacientes con diabetes tipo 2 suficientemente controlados con antidiabéticos orales, la adición de la insulina inhalada no mejoró el control.

Descenso de FEV₁

Se realizó un ensayo randomizado, abierto, de grupos paralelos para evaluar los cambios del FEV₁ después del comienzo del tratamiento con EXUBERA en sujetos con diabetes tipo 1 y 2. Ambos, los sujetos tratados con EXUBERA y con el comparador, experimentaron una disminución de la función pulmonar a lo largo del tiempo en estos ensayos (Figuras 2 y 3). Tras dos años de tratamiento se produjeron pequeñas diferencias en el cambio desde el basal entre los grupos (a favor del comparador) de 0,034L en el tipo 1 y de 0,039L en el tipo 2.

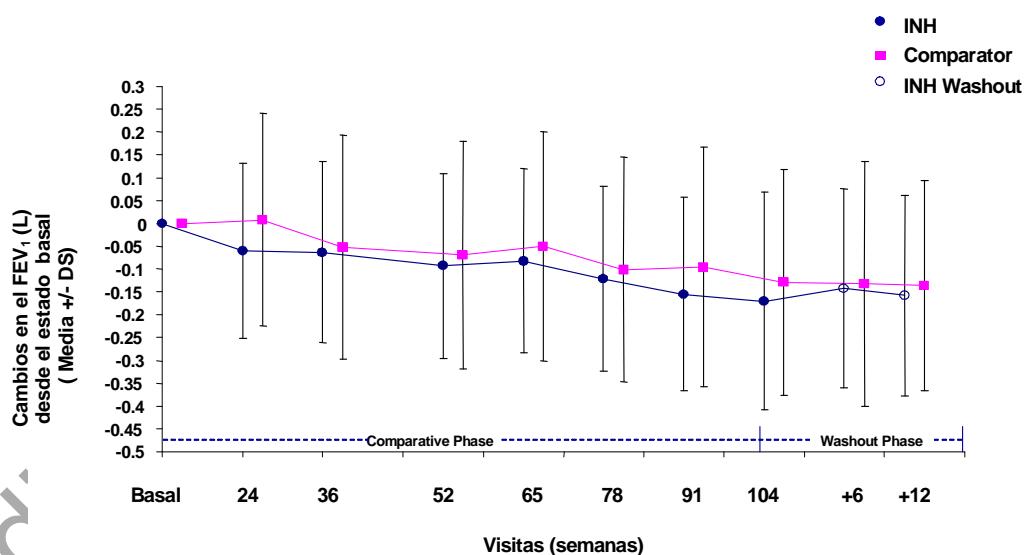
Una disminución del FEV₁ respecto al basal de ≥ 15% se produjo en el 1,3% de los sujetos tipo 1 tratados con EXUBERA y en el 1% de estos sujetos tratados con el comparador, y en el 5% de los sujetos tipo 2 tratados con EXUBERA y en el 3,4% de estos sujetos tratados con el comparador.



N= Número de pacientes desde el basal y durante las semanas 12, 24, 36, 48, 60 , 72, 84, 96, LOCF.

INH N=231, 233, 233, 235, 235, 226, 217, 208, 236. Comparador N=238, 252, 248, 252, 249, 230, 224, 216, 253.

Figura 2. Cambio Observado en el FEV₁ (L) con respecto al basal en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.



N=Número de pacientes desde el basal y durante las semanas 52, 104, +6 y +12

INH e INH período de lavado (washout) N=158, 155, 143, 139, 123. Comparador N=145, 143, 125,

Figura 3. Cambio Observado en el FEV₁ (L) con respecto al basal en pacientes con diabetes mellitus Tipo 2.

En ensayos de Fase 2/3, 9 de los 2.498 sujetos tratados con EXUBERA abandonaron los ensayos debido a una disminución de la función pulmonar cuya FEV₁ al final del estudio mostró una disminución de $\geq 15\%$ respecto del basal. Estos sujetos experimentaron una media de disminución del

FEV₁ del 21% (rango de 16%-33%) desde el basal y fueron tratados durante una media de 23 meses. De los pacientes que abandonaron, 6 fueron sometidos a pruebas de seguimiento de la función pulmonar. De estos pacientes, 5 mostraron una mejoría significativa en el FEV₁ después de suspender el tratamiento y un sujeto no bajó del valor del final del estudio. No hay disponible más información de los 3 sujetos restantes que suspendieron el tratamiento.

Reversibilidad del FEV₁

En sujetos tipo 1, la resolución de las pequeñas diferencias entre grupos (0,010L a favor del comparador) ocurrió dentro de las 2 semanas después de suspender EXUBERA tras 12 semanas de tratamiento. En sujetos tipo 2, la resolución de las pequeñas diferencias entre grupos de tratamiento (0,039L a favor del comparador) se produjo dentro de las 6 semanas después de suspender EXUBERA tras 2 años de tratamiento (figura 3). En un grupo más pequeño (n=36) de una mezcla de sujetos tipo 1 y tipo 2 tratados con EXUBERA durante > 36 meses, la suspensión del tratamiento resultó en un incremento medio del FEV₁ de 0,036L a lo largo de los 6 meses posteriores.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La insulina humana inhalada se libera por vía pulmonar. La insulina inhalada se absorbe tan rápidamente como los análogos de insulina de acción rápida y más rápidamente que la insulina humana subcutánea de acción rápida en los sujetos sanos y en los sujetos con diabetes tipo 1 y tipo 2 (ver Figura 4).

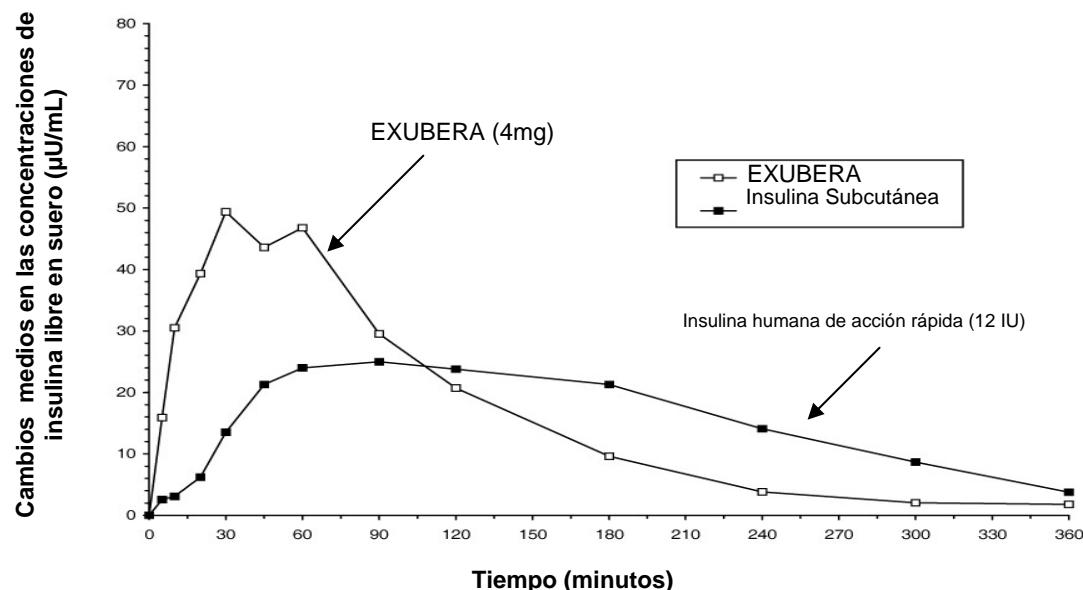


Figura 4: Cambios medios en las concentraciones de insulina libre en suero ($\mu\text{U}/\text{mL}$) después de la inhalación de 4 mg de insulina humana o inyección subcutánea de 12 UI de insulina humana de acción rápida en sujetos obesos con diabetes tipo 2.

El tiempo en alcanzar la concentración máxima de insulina (T_{\max}) es generalmente la mitad del de la insulina humana subcutánea de acción rápida. La concentración máxima de insulina para la insulina humana inhalada se alcanza generalmente a los 45 minutos. La variabilidad intraindividual observada en el tiempo en alcanzar las concentraciones máximas de insulina fue menor para la insulina humana inhalada que para la insulina humana subcutánea de acción rápida en sujetos con diabetes tipo 1 ó 2.

En los sujetos con diabetes mellitus tipo 1, la insulina humana inhalada presentó una variabilidad intraindividual en el AUC comparable a la observada con la insulina humana subcutánea de acción rápida. Respecto a la C_{max} , la variabilidad intraindividual observada para la insulina inhalada es mayor que para la insulina humana soluble de administración subcutánea. En los pacientes obesos con diabetes tipo 2, la variabilidad intraindividual observada en la C_{max} y el AUC fue comparable o menor que para la insulina humana subcutánea de acción rápida.

La biodisponibilidad relativa de EXUBERA comparada con la insulina humana subcutánea de acción rápida es aproximadamente del 10%. A diferencia de las preparaciones de insulina subcutánea, la biodisponibilidad de EXUBERA no está influenciada por el Índice de Masa Corporal.

En un estudio con sujetos sanos, la exposición sistémica (AUC y C_{max}) de insulina humana inhalada aumentó aproximadamente de forma proporcional desde la dosis de 1 mg a 6 mg cuando se administró un máximo de dos blisters de cualquiera de las dos concentraciones o su combinación. En un estudio en el que se comparó la dosificación de tres blisters de 1 mg, con la de un blister de 3 mg, se observó que la C_{max} y el AUC después de inhalar tres blisters de 1 mg fueron aproximadamente un 30% y un 40% mayores, respectivamente, que los alcanzados tras la inhalación de un blister de 3 mg, lo que indica que no se pueden intercambiar tres blisters de 1 mg por un blister de 3 mg (véanse las secciones 2, 4.2 y 4.4).

En sujetos sanos se ha observado una biodisponibilidad mayor del 40% de 3 blisters de 1 mg comparados con un blister de 3 mg. La explicación de estas diferencias en la biodisponibilidad parece ser la diferencia en el cociente energía/masa entre los blisters de 1 y 3 mg, ya que con menos polvo en el blister, el inhalador es más eficiente en disgregar o desaglomerar el polvo, produciendo una proporción mayor de partículas aerodinámicas más pequeñas en el caso del blister de 1 mg (véanse las secciones 2 y 4.4).

Distribución

Después de la inhalación oral de una sola dosis de insulina humana, aproximadamente el 30% del contenido total del blister se queda en el blister o en el dispositivo, el 20% se deposita en la orofaringe, el 10% en las vías respiratorias y el 40% alcanza el pulmón.

Los estudios en animales no mostraron que la insulina humana inhalada se acumule en el pulmón.

Poblaciones Especiales

Fumadores

Fumar incrementa en gran medida el rango y el grado de absorción de la insulina humana inhalada (C_{max} alrededor de 3 a 5 veces y AUC alrededor de 2 a 3 veces mayor) y, por lo tanto, puede aumentar el riesgo de hipoglucemias (véanse secciones 4.3 y 4.5).

Cuando se administró EXUBERA a voluntarios sanos tras 2 horas de exposición pasiva al humo del tabaco en un estudio experimental controlado, se redujo el AUC y la C_{max} de insulina aproximadamente el 17 y el 30% respectivamente (ver sección 4.5).

Enfermedades Respiratorias (Enfermedad pulmonar subyacente)

En sujetos no diabéticos con asma de leve a moderado, el AUC y la C_{max} de la insulina humana inhalada en ausencia de tratamiento con broncodilatadores fueron ligeramente menores que los de pacientes sin asma.

En los pacientes no diabéticos con EPOC, la absorción de insulina humana inhalada pareció ser mayor que en sujetos sin EPOC (ver sección 4.4).

La administración de salbutamol 30 minutos antes de EXUBERA en sujetos no diabéticos con asma leve-moderado produjo un incremento del AUC y de la C_{max} de la insulina de entre el 25 y el 51% comparado con la administración de EXUBERA sola (ver secciones 4.2 y 4.5).

La administración de fluticasona 30 minutos antes de EXUBERA no afectó a la farmacocinética de Exubera en sujetos no diabéticos con asma leve-moderado (ver sección 4.5).

Insuficiencia Renal

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal sobre la absorción de insulina humana inhalada (ver sección 4.2).

Insuficiencia Hepática

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática sobre la absorción de insulina humana inhalada (ver sección 4.2).

Género

En sujetos con diabetes y sujetos sin diabetes, no se observó diferencia aparente en la absorción de insulina humana inhalada entre hombres y mujeres.

Niños y adolescentes

En niños (6-11 años) y adolescentes (12-17 años) con diabetes tipo 1, la insulina humana inhalada se absorbió más rápidamente que la insulina humana subcutánea de acción rápida. La biodisponibilidad de la insulina humana inhalada con relación a la insulina humana subcutánea de acción rápida fue comparable a la de los sujetos adultos con diabetes tipo 1 (ver sección 4.2).

Ancianos

En sujetos ancianos con diabetes tipo 2, la insulina humana inhalada fue absorbida más rápidamente que la insulina humana subcutánea de acción rápida. La biodisponibilidad de la insulina humana inhalada con relación a la insulina humana subcutánea de acción rápida fue comparable a la de los sujetos adultos más jóvenes con diabetes tipo 2.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad de inhalación en ratas y monos de hasta 6 meses no mostraron ninguna evidencia de un riesgo especial para el tracto respiratorio debido al polvo de inhalación de insulina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol

Glicina
Citrato de sodio (como dihidrato)
Hidróxido de sodio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Una vez abierta por primera vez la bolsa de aluminio: 3 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C. Conservar en su envase original para protegerlo de la humedad.

Una vez abierta la bolsa de aluminio: Conservar por debajo de 25°C.

No refrigerar ni congelar los blisters unidosis.

El inhalador y sus componentes deben conservarse y utilizarse en un lugar seco.

No refrigerar ni congelar el inhalador de insulina.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Una tira de blister contiene 6 blisters perforados unidosis (PVC/Aluminio). Se presentan cinco blisters en una bandeja termoformada de plástico transparente (PET) con un desecante y con una cubierta con una tapa de plástico transparente (PET). La bandeja está sellada en una bolsa de aluminio laminado con un desecante.

Tamaños de envase:

- Envase que contiene 30 x 1 blister unidosis perforado de PVC/Aluminio (1 bolsa)
- Envase que contiene 60 x 1 blister unidosis perforado de PVC/Aluminio (2 bolsas)
- Envase que contiene 90 x 1 blister unidosis perforado de PVC/Aluminio (3 bolsas)
- Envase que contiene 180 x 1 blister unidosis perforado de PVC/Aluminio (6 bolsas)
- Envase que contiene 270 x 1 blister unidosis perforado de PVC/Aluminio (9 bolsas)
- Envase que contiene 60 x 1 blister unidosis perforado de PVC/Aluminio (2 bolsas) y 2 Unidades de Liberación de Insulina (ULI) de repuesto
- Envase que contiene 270 x 1 blister unidosis perforado de PVC/Aluminio (9 bolsas) y 6 Unidades de Liberación de Insulina (ULI) de repuesto
- Un kit que contiene 90 x 1 blister unidosis perforado de PVC/Aluminio (3 bolsas), 1 Inhalador de Insulina, 1 cámara de repuesto y 6 Unidades de Liberación de Insulina (ULI) de repuesto

Se suministran envases adicionales de inhaladores de insulina, unidades de liberación de Insulina y cámaras de repuesto.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los blisters unidosis de EXUBERA sólo deben utilizarse con el inhalador de insulina. El inhalador de insulina debe ser reemplazado anualmente.

La Unidad de Liberación de Insulina (ULI) debe ser reemplazada una vez cada 2 semanas.

Normalmente, si el Inhalador de Insulina se expone accidentalmente a condiciones extremadamente húmedas durante su uso, se producirá una reducción de la dosis liberada por dicho inhalador. En este caso la Unidad de Liberación de Insulina (ULI) debe cambiarse antes de la siguiente inhalación (ver sección 4.4).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13, 9NJ
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

24/01/2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EXUBERA 3 mg polvo para inhalación unidosis.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada blister unidosis contiene 3 mg de insulina humana.

La exposición de la insulina humana tras la administración de tres blisters de 1 mg es significativamente mayor que la originada por un único blister de 3 mg. Por lo tanto, un blister de 3 mg no es intercambiable por tres blisters de 1 mg (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.2).

Obtenida mediante tecnología del DNA recombinante en *Escherichia coli*.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para inhalación unidosis.

Polvo blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

EXUBERA está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no están controlados adecuadamente con antidiabéticos orales y que requieran terapia con insulina.

EXUBERA también está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 1 en combinación con insulina subcutánea de acción prolongada o intermedia, en los que el beneficio potencial de añadir insulina inhalada supera los posibles aspectos de seguridad (ver la sección 4.4).

4.2 Posología y forma de administración

EXUBERA (insulina humana inhalada) es una insulina humana de acción rápida para su uso en diabetes tipo 1 o tipo 2. La insulina humana inhalada se puede utilizar sola o en combinación con agentes antidiabéticos orales y/o insulinas de administración subcutánea de acción intermedia o prolongada para optimizar el control glucémico.

Los blisters unidosis de EXUBERA de 1 mg y 3 mg se administran vía pulmonar mediante inhalación oral únicamente con el inhalador de insulina.

La inhalación sucesiva de tres blisters unidosis de 1 mg origina una exposición significativamente mayor de insulina que la inhalación de un blister unidosis de 3 mg. Por lo tanto, tres blisters unidosis de 1 mg no deben ser sustituidos por un blister unidosis de 3 mg (ver secciones 2, 4.4 y 5.2).

La insulina humana inhalada tiene un inicio de acción más rápido que la insulina humana subcutánea de acción rápida. Debido a este inicio rápido de la actividad, la insulina humana inhalada debe administrarse durante los 10 minutos anteriores a las comidas.

El médico debe determinar la dosis inicial y las dosis subsiguientes (dosis y frecuencia de administración) de forma individual y ajustarlas conforme a la respuesta y las necesidades individuales de cada paciente (por ej. dieta, actividad física y estilo de vida).

Dosis diarias e intervalos de administración

No existen normas fijas para la dosificación de insulina. No obstante, una dosis de inicio diaria recomendada se basa en la fórmula siguiente:

Peso corporal (kg) x 0,15 mg/kg = Dosis Diaria Total (mg). La dosis diaria total se debe dividir en tres administraciones preprandiales.

En la tabla 1 se indican las pautas estimadas iniciales de EXUBERA para la dosis preprandial, en base al peso corporal del paciente:

Peso del Paciente	Dosis Inicial por Comida	Dosis aproximada en UI	Número de Blísters de 1 mg por Dosis	Número de Blísters de 3 mg por Dosis
30 a 39,9 kg	1 mg por comida	3 UI	1	-
40 a 59,9 kg	2 mg por comida	6 UI	2	-
60 a 79,9 kg	3 mg por comida	8 UI	-	1
80 a 99,9 kg	4 mg por comida	11 UI	1	1
100 a 119,9 kg	5 mg por comida	14 UI	2	1
120 a 139,9 kg	6 mg por comida	16 UI	-	2

Tabla 1: Pautas Estimadas Iniciales de EXUBERA para la Dosis Preprandial (en base al peso corporal del paciente).

Un blister de 1 mg de insulina inhalada es equivalente, aproximadamente, a 3 UI de insulina humana subcutánea de acción rápida. Un blister de 3 mg de insulina inhalada es equivalente, aproximadamente, a 8 UI de insulina humana subcutánea de acción rápida. La tabla anterior, Tabla 1, recoge la dosis inicial aproximada en UI de insulina humana de acción rápida, junto con la dosis preprandial de EXUBERA en mg.

Por lo tanto, EXUBERA debe administrarse con precaución en pacientes de bajo peso corporal. No se recomienda la administración de EXUBERA a pacientes que requieran una titulación de dosis menor de 1 mg (ver la sección 4.4).

Puede ser necesario ajustar la dosis en base a la cantidad de comida y la composición nutricional, la hora del día (necesidades más altas de insulina por la mañana), la concentración de glucosa sanguínea antes de comer y el ejercicio realizado recientemente o planeado.

Durante el transcurso de una enfermedad respiratoria (por ej. bronquitis, infecciones del tracto respiratorio superior) puede ser necesaria una monitorización cuidadosa de las concentraciones de glucosa sanguínea y un ajuste individualizado de la dosis (ver la sección 4.4).

Para más detalles acerca del uso del inhalador de insulina, ver las instrucciones de uso (IDU).

Insuficiencia hepática y renal

En pacientes con trastorno hepático o renal podrían disminuirse los requerimientos de insulina.

Niños y adolescentes

En pacientes pediátricos con diabetes no se ha establecido la seguridad a largo plazo de la insulina humana inhalada y, por lo tanto, no se recomienda su uso en pacientes menores de 18 años de edad (ver sección 5.2).

Ancianos

La experiencia con insulina inhalada en pacientes ≥ 75 años de edad es limitada.

Insuficiencia cardiaca congestiva

La experiencia con insulina inhalada en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva es muy limitada y, por tanto, no se recomienda su uso en los pacientes con la función pulmonar significativamente comprometida.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Hipoglucemias.

Los pacientes no deben fumar durante el tratamiento con EXUBERA y debiendo dejar de fumar al menos 6 meses antes de iniciar el tratamiento con EXUBERA. Si un paciente empieza o vuelve a fumar, debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con EXUBERA, debido al aumento de riesgo de hipoglucemia, y utilizarse un tratamiento alternativo (ver sección 5.2).

Asma mal controlado, inestable o grave.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica grave (EPOC en estadio III o IV de GOLD).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los pacientes que inician el tratamiento con EXUBERA deben recibir instrucciones detalladas sobre el uso del inhalador (ver IDU). Los pacientes deben inhalar la insulina pulverizada por la boquilla en una inhalación lenta y constante. Los pacientes deben contener su respiración durante 5 segundos y exhalar normalmente. Debe seguirse una técnica de inhalación homogénea y estándar para asegurar una liberación del fármaco óptima y reproducible.

Los pacientes deben evitar la exposición del producto a la humedad o a condiciones de alta humedad relativa, por ejemplo un baño de vapor, cuando estén tomando su dosis.

Normalmente, si el inhalador de insulina se expone accidentalmente durante su uso a condiciones extremadamente húmedas, se producirá una reducción de la dosis liberada por dicho inhalador. En este caso la Unidad de Liberación de Insulina (ULI) debe cambiarse antes de la siguiente inhalación (ver sección 6.6).

Dosificación

El cambio a otro tipo o marca de insulina en un paciente, debe hacerse siempre bajo estricta supervisión médica, ya que podría necesitar un cambio de dosis.

La inhalación sucesiva de tres blisters unidosis de 1 mg origina una exposición significativamente mayor de insulina que la inhalación de un blister unidosis de 3 mg. Por lo tanto, un blister unidosis de 3 mg no debe ser sustituido por tres blister unidosis de 1 mg (ver secciones 2, 4.2 y 5.2).

Si el blister de 3 mg no estuviera disponible en ese momento, podría sustituirse por dos blisters de 1 mg y deberían monitorizarse estrechamente las concentraciones de glucosa en sangre.

Un blister de 1 mg de insulina inhalada es equivalente, aproximadamente, a 3 UI de insulina humana subcutánea de acción rápida. Por lo tanto, EXUBERA debe administrarse con precaución en pacientes de bajo peso corporal. No se recomienda la administración de EXUBERA a pacientes que requieran una titulación de dosis menor de 1 mg (ver sección 4.2).

Hipoglucemia

La hipoglucemia, en general la reacción adversa más frecuente del tratamiento con insulina incluida EXUBERA, y de muchos agentes antidiabéticos orales, puede producirse si la dosis de insulina es demasiado alta respecto a los requerimientos de insulina. Las crisis hipoglucémicas graves, especialmente si son recurrentes, pueden producir daño neurológico. Los episodios prolongados o graves de hipoglucemia pueden poner en peligro la vida.

Los síntomas de hipoglucemia suelen ocurrir de forma repentina. Pueden incluir sudores fríos, piel pálida y fría, fatiga, nerviosismo o temblores, ansiedad, cansancio o debilidad inusual, confusión, dificultad en mantener la concentración, somnolencia, hambre excesiva, cambios en la visión, dolores de cabeza, náuseas y palpitaciones. Una hipoglucemia grave puede producir inconsciencia y/o convulsiones y puede motivar el deterioro temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte.

En general, la hipoglucemia puede corregirse con la ingesta inmediata de carbohidratos. Para poder actuar de forma inmediata, los pacientes deben llevar siempre glucosa.

La omisión de una comida o el ejercicio intenso no planificado puede producir hipoglucemia. Los pacientes cuyo control de glucosa sanguínea experimenta una gran mejoría, por ejemplo por tratamiento intensivo con insulina, pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de alerta de hipoglucemia y deben ser advertidos de ello.

Los síntomas de alerta habituales pueden desaparecer en pacientes con diabetes de larga evolución.

Algunos pacientes que han experimentado reacciones hipoglucémicas al cambiar de insulina de origen animal a insulina humana han descrito que los primeros síntomas de alerta de hipoglucemia fueron menos pronunciados o diferentes de los experimentados con su insulina anterior.

Se debe advertir al paciente que debe consultar al médico antes de viajar a zonas que supongan un cambio de horario, ya que esto puede significar que el paciente tenga que utilizar la insulina y tomar las comidas en horas diferentes.

Una dosis inadecuada o la suspensión del tratamiento, en especial en diabéticos insulinodependientes, puede conducir a hipoglucemia y cetoacidosis diabética; estados que son potencialmente letales.

Cuando se utiliza con otros agentes antidiabéticos, la dosis de cada agente debe ser ajustada cuidadosamente para determinar la dosis óptima necesaria a fin de lograr el efecto farmacológico deseado.

Las necesidades de insulina pueden cambiar cuando coinciden condiciones como enfermedad, trastornos emocionales o estrés.

Seguridad pulmonar

Alteraciones respiratorias subyacentes

EXUBERA no debería usarse en pacientes con enfermedad pulmonar tal como asma y EPOC, ya que no hay datos suficientes para avalar el uso seguro en estos pacientes.

El uso concomitante de broncodilatadores, tales como salbutamol, puede incrementar la absorción de EXUBERA y, por lo tanto, puede incrementar el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza para aliviar los síntomas respiratorios agudos (ver sección 4.5).

Respiratorio

En raras ocasiones puede producirse broncoespasmo. Cualquier paciente que experimente esta reacción debe suspender el tratamiento con EXUBERA y acudir al médico de forma inmediata. La readministración de EXUBERA requiere una cuidadosa evaluación del riesgo y solamente puede hacerse bajo monitorización médica minuciosa en las instalaciones clínicas apropiadas.

Disminución de la función pulmonar

En los ensayos clínicos se han observado entre los grupos de tratamiento pequeñas diferencias, aunque consistentes, en la disminución de la función pulmonar [particularmente el Volumen de Espiración Forzada en el primer segundo (FEV₁)] a favor de los sujetos tratados con el comparador. En los ensayos clínicos de hasta dos años de duración no se produjo una disminución acelerada más allá de 3-6 meses. Estas pequeñas diferencias entre grupos se resolvieron dentro de las 6 semanas tras la suspensión después de 2 años de tratamiento (ver secciones 4.8 y 5.1).

A todos los pacientes que comienzan el tratamiento con EXUBERA se les debe realizar un examen basal de la función pulmonar (por ejemplo espirometría para medir el FEV₁). No se ha establecido la eficacia y seguridad de la insulina humana inhalada en pacientes con un FEV₁ basal <70% del teórico, de modo que no se recomienda el uso de la insulina humana inhalada en esta población. Se recomienda un examen de seguimiento de la función pulmonar después de los 6 primeros meses de tratamiento. Si a los 6 meses se observa una disminución del FEV₁ < 15%, la espirometría debe repetirse al año de tratamiento y después anualmente. Si a los 6 meses, se observa una disminución del 15-20% o de > 500 ml respecto al examen basal, la espirometría deberá repetirse a los 3 meses.

En pacientes en los que se haya confirmado (es decir, al menos en dos pruebas consecutivas separadas 3 ó 4 semanas) una disminución del FEV₁ > 20% respecto al basal, debe interrumpirse el tratamiento con EXUBERA y hacerse un seguimiento del paciente según indicación clínica. No hay experiencia en la reinstauración del tratamiento con EXUBERA en pacientes que han recuperado la función pulmonar.

En los pacientes que desarrollen disnea durante el tratamiento con EXUBERA deberían evaluarse causas pulmonares o cardíacas. Si aparece edema pulmonar o si hay una reducción clínicamente relevante de la función pulmonar, debería interrumpirse el tratamiento con EXUBERA y cambiar al paciente a una insulina inyectable.

Enfermedad respiratoria intercurrente

Se ha administrado EXUBERA a pacientes con enfermedades respiratorias intercurrentes (por ej. bronquitis, infecciones del tracto respiratorio superior) durante los ensayos clínicos. En estos ensayos no se observó aumento del riesgo de hipoglucemia ni control glucémico deficiente. Durante el transcurso de una enfermedad respiratoria intercurrente puede ser necesaria la monitorización estrecha de las concentraciones de glucosa sanguínea y el ajuste de dosis de forma individualizada (ver sección 4.2). No hay experiencia con EXUBERA en pacientes con neumonía.

Ex-fumadores

En los ensayos clínicos de EXUBERA, han sido diagnosticados 6 nuevos casos de cáncer de pulmón primario entre los pacientes tratados con EXUBERA, y 1 nuevo caso entre los pacientes tratados con el medicamento comparador. Ha habido también una notificación post-comercialización de un tumor pulmonar primario en un paciente tratado con EXUBERA. En los ensayos clínicos controlados de EXUBERA, la incidencia de nuevos tumores de pulmón primarios por cada 100 pacientes/años de exposición al medicamento fue de 0,130 (5 casos en 3.800 pacientes/años) para los pacientes tratados con EXUBERA y 0,03 (1 caso en 3.900 pacientes/años) para aquellos pacientes tratados con el medicamento comparador. Los casos diagnosticados son demasiado escasos como para determinar si la aparición de los mismos está relacionada con EXUBERA. Todos los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón habían sido anteriormente fumadores.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Numerosas sustancias afectan al metabolismo de la glucosa y pueden requerir el ajuste de dosis de insulina.

Entre las sustancias que pueden potenciar el efecto de disminución de la glucosa sanguínea y aumentar la susceptibilidad a la hipoglucemia están los agentes antidiabéticos orales, inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (ECA), inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO), agentes betabloqueantes no selectivos, salicilatos y sulfamidas antibióticas.

La administración de salbutamol antes de EXUBERA puede incrementar la absorción de insulina (ver sección 5.2).

La administración de fluticasona antes de EXUBERA no afecta a la farmacocinética de EXUBERA en sujetos no diabéticos con asma leve-moderado (ver sección 5.2).

La tasa y el grado de absorción de EXUBERA aumenta de forma significativa en fumadores, mientras que la exposición pasiva al humo del tabaco en sujetos sanos no fumadores disminuye ambos parámetros (ver secciones 4.3 y 5.2).

Entre las sustancias que pueden reducir el efecto de disminución de la glucosa sanguínea están los corticosteroides, danazol, anticonceptivos orales, hormonas tiroideas, hormona de crecimiento, agentes simpaticomiméticos y tiazidas. La octreótida/lanreótida pueden tanto disminuir como aumentar las necesidades de insulina.

Los agentes betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia. El alcohol puede intensificar y prolongar el efecto hipoglucémico de la insulina.

La administración de EXUBERA 10 minutos antes de la administración de salbutamol no afectó a la respuesta broncodilatadora de salbutamol en sujetos no diabéticos con asma leve-moderado.

No se han estudiado otros medicamentos que puedan alterar la absorción o la permeabilidad pulmonar. Cuando se utiliza la insulina humana inhalada en estos pacientes, se recomienda una monitorización estrecha de las concentraciones de glucosa en sangre y un escalado adecuado de la dosis. Se debe tener precaución con el uso concomitante de EXUBERA y estos fármacos.

4.6 Embarazo y lactancia

No hay experiencia clínica con EXUBERA en el embarazo. EXUBERA induce frecuentemente la formación de anticuerpos anti-insulina, cuyo riesgo para el feto no se conoce. Por tanto, EXUBERA no debería utilizarse durante el embarazo. Si una paciente tratada con EXUBERA se quedara embarazada, debería sustituirse EXUBERA por una insulina subcutánea apropiada.

Las mujeres en periodo de lactancia pueden requerir ajustes en la dosis de insulina y en la dieta.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Al igual que con otras insulinas, la capacidad de concentración y de reacción del paciente puede verse afectada como consecuencia de la hipoglucemia. Esto puede suponer un riesgo en situaciones en las que estas capacidades son de especial importancia (por ej. conducir un coche o utilizar máquinas).

4.8 Reacciones adversas

La seguridad de EXUBERA sola o en combinación con insulina subcutánea o antidiabéticos orales, ha sido evaluada en ensayos clínicos con más de 2.700 pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2, incluyendo más de 1.975 adultos expuestos durante un tiempo mayor de 6 meses y más de 745 adultos durante un periodo de tiempo superior a 2 años.

La tabla siguiente contiene las reacciones adversas que se han observado en ensayos clínicos controlados, los cuales incluían más de 1.970 pacientes expuestos a EXUBERA.

Sistema Corporal	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100, <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000, <1/100)
Infecções e infestaciones			Faringitis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemias		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Disnea Tos productiva Irritación de la garganta Sequedad de garganta	Epistaxis Broncoespasmo Silibancias Disfonía Dolor faringolaríngeo Alteración amigdalares
Trastornos gastrointestinales			Sequedad de boca
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración			Dolor del pecho

Nota: En el programa clínico global, incluyendo los estudios de extensión no controlados, hubo dos notificaciones de derrame pleural en los que no se pudo excluir que fueran efectos relacionados con el tratamiento.

Hipoglucemias

Al igual que con otras insulinas, la hipoglucemias fue la reacción adversa más frecuente en los pacientes tratados con EXUBERA.

Tos

La aparición de tos tendió a ser inmediata, de segundos a minutos, después de la inhalación de insulina y fue predominantemente leve en cuanto a intensidad. Esta tos disminuyó con el paso del tiempo. El uno por ciento de los pacientes suspendió el tratamiento con EXUBERA debido a la tos.

Disnea

La mayor parte de la disnea (> 95%) fue notificada como leve a moderada. En los pacientes tratados con EXUBERA, el 0,4% suspendió el tratamiento debido a la disnea.

Dolor de pecho

Fueron comunicadas como reacciones adversas relacionadas con el tratamiento una serie de diferentes síntomas pectorales, que fueron descritos como dolor de pecho no específico. La mayor parte (> 95%) de estos acontecimientos fueron descritos como leves a moderados. Un sujeto en el grupo de EXUBERA y un sujeto en el grupo del comparador suspendieron el tratamiento debido al dolor de pecho. Cabe destacar que la incidencia de los acontecimientos adversos de toda causalidad relacionados con la enfermedad arterial coronaria, como angina de pecho o infarto de miocardio, no se vio incrementada con el uso de EXUBERA.

Otras reacciones

Disminución de FEV₁

Se observaron pequeñas diferencias en la disminución del FEV₁ en el grupo de EXUBERA en relación con el tratamiento comparador. En ensayos clínicos de hasta dos años de duración, estas diferencias no progresaron a partir de los 3-6 meses. Las diferencias entre grupos se resolvieron dentro de las 6 semanas después de suspender EXUBERA tras 2 años de tratamiento (ver secciones 4.4 y 5.1).

Una disminución del FEV₁ respecto al basal de ≥15% se produjo en el 1,3% de los sujetos tipo 1 tratados con EXUBERA y en el 5% de los sujetos tipo 2 tratados con EXUBERA.

Anticuerpos anti-insulina

Los anticuerpos anti-insulina se pueden desarrollar durante el tratamiento con todas las insulinas, incluyendo EXUBERA. En los ensayos clínicos, los anticuerpos anti-insulina se desarrollaron más frecuentemente y los niveles medios de anticuerpos anti-insulina fueron más altos en los pacientes que cambiaron su insulina humana subcutánea por EXUBERA, que en los sujetos que se mantuvieron con la insulina humana subcutánea. Los niveles de anticuerpos anti-insulina fueron más altos en los pacientes con diabetes tipo 1 comparado con los de diabetes tipo 2 y se estabilizaron después de 6-12 meses de exposición en ambos grupos. No se ha identificado significación clínica de estos anticuerpos.

Reacciones de hipersensibilidad

Al igual que con otras insulinas, pueden producirse muy raramente algunas reacciones alérgicas generales. Tales reacciones a la insulina o a los excipientes pueden, por ejemplo, estar asociadas con reacciones cutáneas generalizadas, angioedema, broncoespasmo, hipotensión y shock y pueden poner en peligro la vida (ver sección 4.4 Respiratorio).

Edema y anormalidades de refracción oculares

El tratamiento con insulina pueden causar retención de sodio y edema. Pueden producirse alteraciones de la refracción del ojo después del inicio del tratamiento con insulina. Estos efectos suelen ser transitorios.

4.9 Sobredosis

Puede producirse hipoglucemia como resultado de un exceso de insulina relacionado con la ingesta de alimentos, con el gasto energético o ambos.

Habitualmente los episodios de hipoglucemia leves pueden ser tratados con carbohidratos orales. Pueden ser necesarios ajustes en la dosis del fármaco, los hábitos de comidas o el ejercicio.

Los episodios más graves, coma, convulsión o daño neurológico pueden tratarse con glucagón intramuscular/subcutáneo (0,5 a 1 mg) o con glucosa intravenosa concentrada. También debe administrarse glucosa por vía intravenosa si el paciente no responde al glucagón en 10 ó 15 minutos.

Una vez recobrado el conocimiento, se recomienda la administración oral de carbohidratos a fin de prevenir una recaída del paciente.

Medicamento con autorización anulada

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos utilizados en diabetes, código ATC: A10AF01

Mecanismo de acción

La insulina humana disminuye la glucosa en sangre y promueve efectos anabólicos, además de reducir los efectos catabólicos, incrementa el transporte de glucosa a las células, además de inducir la formación de glucógeno en los músculos y el hígado y mejora la utilización de piruvato. Inhibe la glucogenolisis y gluconeogénesis, incrementa la lipogénesis en el hígado y el tejido adiposo e inhibe la lipólisis. Además, promueve la captación de aminoácidos por las células y promueve la síntesis de proteínas e intensifica la captación del potasio por las células.

La insulina humana inhalada, como los análogos de insulina de acción rápida, tienen un inicio más rápido en la actividad de disminución de glucosa comparado con la insulina humana soluble de administración subcutánea. La insulina humana inhalada tiene una duración en la actividad de disminución de glucosa comparable con la insulina humana subcutánea de acción rápida y más larga que los análogos de la insulina de acción rápida (ver Figura 1).

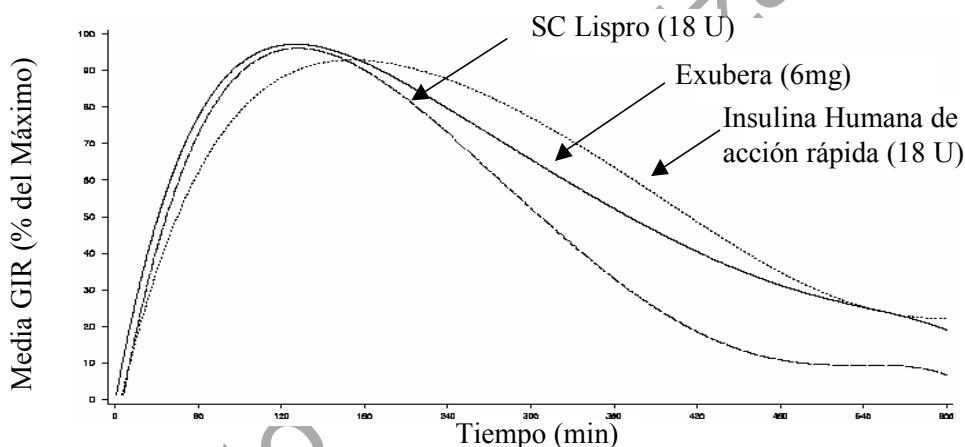


Figura 1. Índice Medio de infusión de glucosa (GIR) normalizado a GIR_{max} para el tratamiento de cada sujeto frente al tiempo en voluntarios sanos.

Cuando se inhala la insulina humana, el inicio de la actividad de disminución de glucosa es de 10-20 minutos y el efecto máximo es ejercido aproximadamente 2 horas después de la inhalación. La duración de la acción es de aproximadamente 6 horas.

En sujetos con diabetes tipo 1 o tipo 2, la insulina humana inhalada tiene un efecto más rápido en la disminución de glucosa en las primeras horas después de la administración si se compara con la insulina humana subcutánea de acción rápida.

La variabilidad intraindividual del efecto de disminución de glucosa para la insulina humana inhalada fue, en general, comparable a la de la insulina humana subcutánea de acción rápida en los sujetos con diabetes mellitus tipo 1 y 2.

El uso de la insulina humana inhalada se asocia con un aumento en la frecuencia de aparición y de los niveles de anticuerpos anti-insulina. En un ensayo prospectivo exploratorio de 6 meses en sujetos con diabetes tipo 1, no se observaron alteraciones farmacodinámicas de la glucosa con la insulina humana inhalada.

Información de Ensayos Clínicos

Los ensayos clínicos controlados en diabetes tipo 1 o tipo 2 han demostrado que EXUBERA consigue y mantiene un control glucémico eficaz comparable al de la insulina humana subcutánea de acción rápida.

Diabetes Tipo 1

En los ensayos clínicos en diabetes tipo 1, los pacientes que utilizaron un régimen con EXUBERA en combinación con insulina de acción larga o intermedia tuvieron reducciones similares en la HbA1c que los pacientes a los que se les administraba únicamente insulina subcutánea. El porcentaje de pacientes que alcanzaron HbA1c < 7,0% fue comparable entre los grupos de tratamientos.

Los niveles plasmáticos de glucosa en ayunas fueron significativamente más bajos en los pacientes con regímenes que incluyeron EXUBERA, comparados con los de los pacientes tratados solamente con insulina humana subcutánea de acción rápida.

Diabetes Tipo 2

En un ensayo clínico en diabetes tipo 2, los pacientes que utilizaron un régimen con EXUBERA en combinación con insulina de acción prolongada o intermedia, tuvieron cambios similares en la HbA1c comparado con los pacientes tratados únicamente con insulina subcutánea.

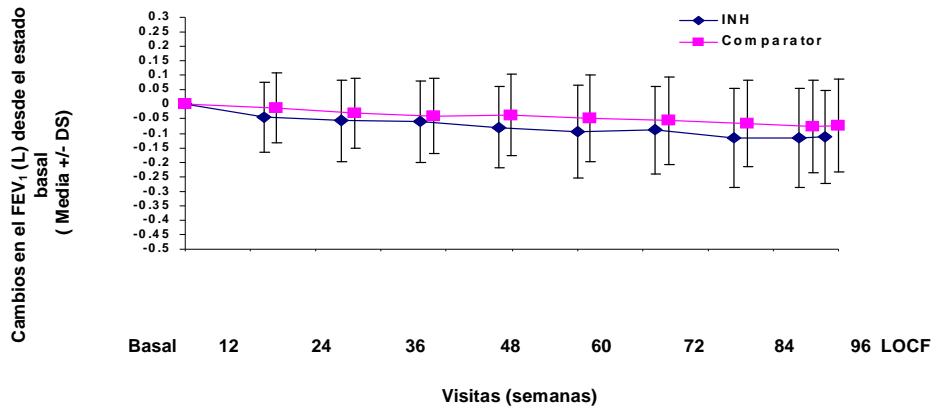
Los niveles de glucosa en plasma en ayunas fueron significativamente más bajos en los pacientes tratados con regímenes de EXUBERA, comparados con aquellos pacientes con tratamiento de insulina subcutánea.

En los ensayos clínicos en los que se incluyeron pacientes con diabetes tipo 2 que no estaban suficientemente controlados con antidiabéticos orales únicamente, los pacientes con un régimen de EXUBERA solo o combinado con antidiabéticos orales, experimentaron mayores mejorías en la HbA1c que los pacientes tratados con antidiabéticos orales únicamente. En la mayoría de estos ensayos, el porcentaje de pacientes que consiguieron una HbA1c < 7,0% fue mayor para los pacientes tratados con un régimen que incluía EXUBERA que en los pacientes tratados únicamente con antidiabéticos orales. La glucosa plasmática en ayunas fue similar o más baja en los pacientes con un régimen que incluía EXUBERA que en los pacientes tratados únicamente con antidiabéticos orales. En pacientes con diabetes tipo 2 suficientemente controlados con antidiabéticos orales, la adición de la insulina inhalada no mejoró el control.

Descenso de FEV₁

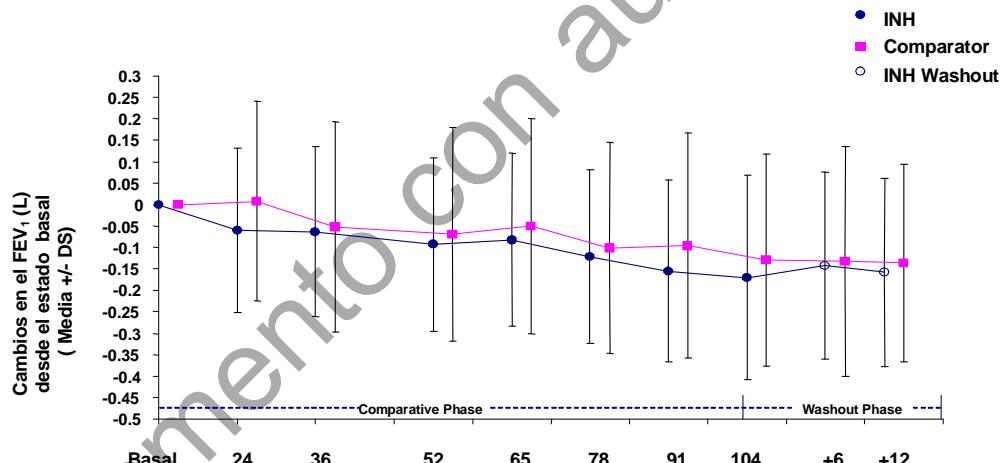
Se realizó un ensayo randomizado, abierto, de grupos paralelos para evaluar los cambios del FEV₁ después del comienzo del tratamiento con EXUBERA en sujetos con diabetes tipo 1 y 2. Ambos, los sujetos tratados con EXUBERA y con el comparador, experimentaron una disminución de la función pulmonar a lo largo del tiempo en estos ensayos (Figuras 2 y 3). Tras dos años de tratamiento se produjeron pequeñas diferencias en el cambio desde el basal entre los grupos (a favor del comparador) de 0,034L en el tipo 1 y de 0,039L en el tipo 2.

Una disminución del FEV₁ respecto al basal de $\geq 15\%$ se produjo en el 1,3% de los sujetos tipo 1 tratados con EXUBERA y en el 1% de estos sujetos tratados con el comparador, y en el 5% de los sujetos tipo 2 tratados con EXUBERA y en el 3,4% de estos sujetos tratados con el comparador.



N=Número de pacientes desde el basal y durante las semanas 12, 24, 36 , 48, 60, 72, 84, 96, LOCF.
 INH N=231, 233, 233, 235, 235, 226, 217, 208, 236. Comparador N=238, 252, 248, 252, 249, 230, 224, 216, 253.

Figura 2. Cambio Observado en el FEV₁ (L) con respecto al basal en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.



N=Número de pacientes desde el estado basal y durante las semanas 52, 104, +6 y +12
 INH and INH washout N=158, 155, 143, 139, 123. Comparator N=145, 143, 125, 129, 120

Figura 3. Cambio Observado en el FEV₁ (L) con respecto al basal en pacientes con diabetes mellitus Tipo 2.

En ensayos de Fase 2/3, 9 de los 2.498 sujetos tratados con EXUBERA abandonaron los ensayos debido a una disminución de la función pulmonar cuya FEV₁ al final del estudio mostró una disminución de $\geq 15\%$ respecto del basal. Estos sujetos experimentaron una media de disminución del FEV₁ del 21% (rango de 16%-33%) desde el basal y fueron tratados durante una media de 23 meses. De los pacientes que abandonaron, 6 fueron sometidos a pruebas de seguimiento de la función pulmonar. De estos pacientes, 5 mostraron una mejoría significativa en el FEV₁ después de suspender

el tratamiento y un sujeto no bajó del valor del final del estudio. No hay disponible más información de los 3 sujetos restantes que suspendieron el tratamiento.

Reversibilidad del FEV₁

En sujetos tipo 1, la resolución de las pequeñas diferencias entre grupos (0,010L a favor del comparador) ocurrió dentro de las 2 semanas después de suspender EXUBERA tras 12 semanas de tratamiento. En sujetos tipo 2, la resolución de las pequeñas diferencias entre grupos de tratamiento (0,039L a favor del comparador) se produjo dentro de las 6 semanas después de suspender EXUBERA tras 2 años de tratamiento (figura 3). En un grupo más pequeño (n=36) de una mezcla de sujetos tipo 1 y tipo 2 tratados con EXUBERA durante > 36 meses, la suspensión del tratamiento resultó en un incremento medio del FEV₁ de 0,036L a lo largo de los 6 meses posteriores.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La insulina humana inhalada se libera por vía pulmonar. La insulina inhalada se absorbe tan rápidamente como los análogos de insulina de acción rápida y más rápidamente que la insulina humana subcutánea de acción rápida en los sujetos sanos y en los sujetos con diabetes tipo 1 y tipo 2 (ver Figura 4).

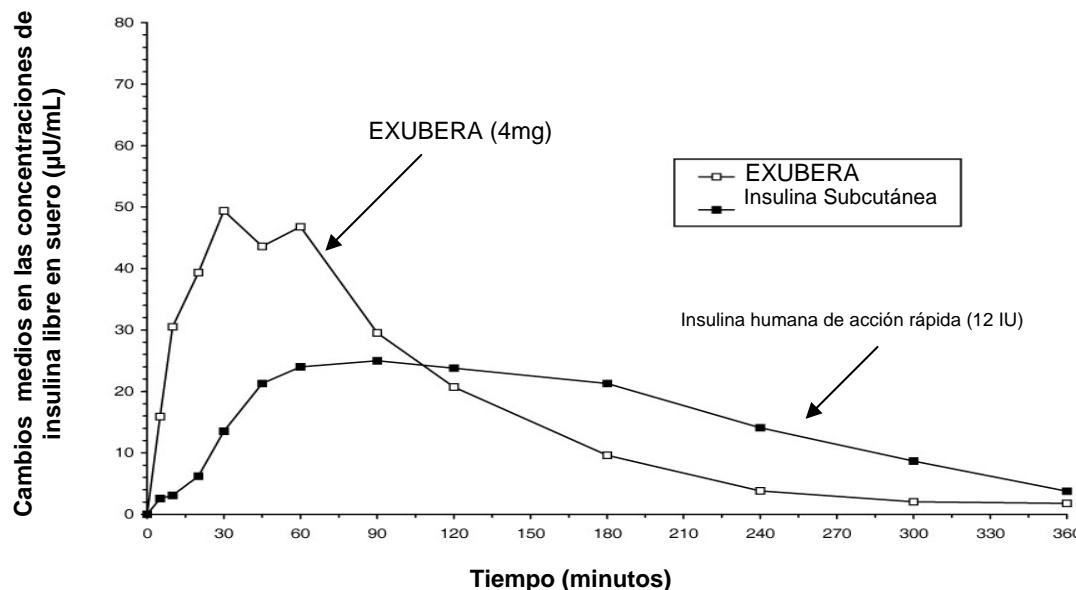


Figura 4: Cambios medios en las concentraciones de insulina libre en suero ($\mu\text{U}/\text{mL}$) después de la inhalación de 4 mg de insulina humana o inyección subcutánea de 12 UI de insulina humana de acción rápida en sujetos obesos con diabetes tipo 2.

El tiempo en alcanzar la concentración máxima de insulina (T_{max}) es generalmente la mitad del de la insulina humana subcutánea de acción rápida. La concentración máxima de insulina para la insulina humana inhalada se alcanza generalmente a los 45 minutos. La variabilidad intraindividual observada en el tiempo en alcanzar las concentraciones máximas de insulina fue menor para la insulina humana inhalada que para la insulina humana subcutánea de acción rápida en sujetos con diabetes tipo 1 ó 2.

En los sujetos con diabetes mellitus tipo 1, la insulina humana inhalada presentó una variabilidad intraindividual en el AUC comparable a la observada con la insulina humana subcutánea de acción rápida. Respecto a la C_{max} , la variabilidad intraindividual observada para la insulina inhalada es mayor que para la insulina humana soluble de administración subcutánea. En los pacientes obesos con

diabetes tipo 2, la variabilidad intraindividual observada en la C_{max} y el AUC fue comparable o menor que para la insulina humana subcutánea de acción rápida.

La biodisponibilidad relativa de EXUBERA comparada con la insulina humana subcutánea de acción rápida es aproximadamente del 10%. A diferencia de las preparaciones de insulina subcutánea, la biodisponibilidad de EXUBERA no está influenciada por el Índice de Masa Corporal.

En un estudio con sujetos sanos, la exposición sistémica (AUC y C_{max}) de insulina humana inhalada aumentó aproximadamente de forma proporcional desde la dosis de 1 mg a 6 mg cuando se administró un máximo de dos blisters de cualquiera de las dos concentraciones o su combinación. En un estudio en el que se comparó la dosificación de tres blisters de 1 mg, con la de un blister de 3 mg, se observó que la C_{max} y el AUC después de inhalar tres blisters de 1 mg fueron aproximadamente un 30% y un 40% mayores, respectivamente, que los alcanzados tras la inhalación de un blister de 3 mg, lo que indica que no se pueden intercambiar tres blisters de 1 mg por un blister de 3 mg (véanse las secciones 2, 4.2 y 4.4).

En sujetos sanos se ha observado una biodisponibilidad mayor del 40% de 3 blisters de 1 mg comparados con un blister de 3 mg. La explicación de estas diferencias en la biodisponibilidad parece ser la diferencia en el cociente energía/masa entre los blisters de 1 y 3 mg, ya que con menos polvo en el blister, el inhalador es más eficiente en disgregar o desaglomerar el polvo, produciendo una proporción mayor de partículas aerodinámicas más pequeñas en el caso del blister de 1 mg (véanse las secciones 2 y 4.4).

Distribución

Después de la inhalación oral de una sola dosis de insulina humana, aproximadamente el 30% del contenido total del blister se queda en el blister o en el dispositivo, el 20% se deposita en la orofaringe, el 10% en las vías respiratorias y el 40% alcanza el pulmón.

Los estudios en animales no mostraron que la insulina humana inhalada se acumule en el pulmón.

Poblaciones Especiales

Fumadores

Fumar incrementa en gran medida el rango y el grado de absorción de la insulina humana inhalada (C_{max} alrededor de 3 a 5 veces y AUC alrededor de 2 a 3 veces mayor) y, por lo tanto, puede aumentar el riesgo de hipoglucemia (véanse secciones 4.3 y 4.5).

Cuando se administró EXUBERA a voluntarios sanos tras 2 horas de exposición pasiva al humo del tabaco en un estudio experimental controlado, se redujo el AUC y la C_{max} de insulina aproximadamente el 17 y el 30% respectivamente (ver sección 4.5).

Enfermedades Respiratorias (Enfermedad pulmonar subyacente)

En sujetos no diabéticos con asma de leve a moderado, el AUC y la C_{max} de la insulina humana inhalada en ausencia de tratamiento con broncodilatadores fueron ligeramente menores que los de pacientes sin asma.

En los pacientes no diabéticos con EPOC, la absorción de insulina humana inhalada pareció ser mayor que en sujetos sin EPOC (ver sección 4.4).

La administración de salbutamol 30 minutos antes de EXUBERA en sujetos no diabéticos con asma leve-moderado produjo un incremento del AUC y de la C_{max} de la insulina de entre el 25 y el 51% comparado con la administración de EXUBERA sola (ver secciones 4.2 y 4.5).

La administración de fluticasona 30 minutos antes de EXUBERA no afectó a la farmacocinética de Exubera en sujetos no diabéticos con asma leve-moderado (ver sección 4.5).

Insuficiencia Renal

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal sobre la absorción de insulina humana inhalada (ver sección 4.2).

Insuficiencia Hepática

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática sobre la absorción de insulina humana inhalada (ver sección 4.2).

Género

En sujetos con diabetes y sujetos sin diabetes, no se observó diferencia aparente en la absorción de insulina humana inhalada entre hombres y mujeres.

Niños y adolescentes

En niños (6-11 años) y adolescentes (12-17 años) con diabetes tipo 1, la insulina humana inhalada se absorbió más rápidamente que la insulina humana subcutánea de acción rápida. La biodisponibilidad de la insulina humana inhalada con relación a la insulina humana subcutánea de acción rápida fue comparable a la de los sujetos adultos con diabetes tipo 1 (ver sección 4.2).

Ancianos

En sujetos ancianos con diabetes tipo 2, la insulina humana inhalada fue absorbida más rápidamente que la insulina humana subcutánea de acción rápida. La biodisponibilidad de la insulina humana inhalada con relación a la insulina humana subcutánea de acción rápida fue comparable a la de los sujetos adultos más jóvenes con diabetes tipo 2.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad de inhalación en ratas y monos de hasta 6 meses no mostraron ninguna evidencia de un riesgo especial para el tracto respiratorio debido al polvo de inhalación de insulina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol
Glicina
Citrato de sodio (como dihidrato)
Hidróxido de sodio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Una vez abierta por primera vez la bolsa de aluminio: 3 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C. Conservar en su envase original para protegerlo de la humedad.

Una vez abierta la bolsa de aluminio: Conservar por debajo de 25°C.

No refrigerar ni congelar los blisters unidosis.

El inhalador y sus componentes deben conservarse y utilizarse en un lugar seco.

No refrigerar ni congelar el inhalador de insulina.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Una tira de blister contiene 6 blisters perforados unidosis (PVC/Aluminio). Se presentan cinco blisters en una bandeja termoformada de plástico transparente (PET) con un desecante y con una cubierta con una tapa de plástico transparente (PET). La bandeja está sellada en una bolsa de aluminio laminado con un desecante.

Tamaños de envase:

- Envase que contiene 30 x 1 blister unidosis perforado de PVC/Aluminio (1 bolsa)
- Envase que contiene 60 x 1 blister unidosis perforado de PVC/Aluminio (2 bolsas)
- Envase que contiene 90 x 1 blister unidosis perforado de PVC/Aluminio (3 bolsas)
- Envase que contiene 180 x 1 blister unidosis perforado de PVC/Aluminio (6 bolsas)
- Envase que contiene 270 x 1 blister unidosis perforado de PVC/Aluminio (9 bolsas)
- Envase que contiene 60 x 1 blister unidosis perforado de PVC/Aluminio (2 bolsas) y 2 Unidades de Liberación de Insulina (ULI) de repuesto
- Envase que contiene 90 x 1 blister unidosis perforado de PVC/Aluminio (3 bolsas) y 2 Unidades de Liberación de Insulina (ULI) de repuesto
- Envase que contiene 180 x 1 blister unidosis perforado de PVC/Aluminio (6 bolsas) y 2 Unidades de Liberación de Insulina (ULI) de repuesto
- Envase que contiene 270 x 1 blister unidosis perforado de PVC/Aluminio (9 bolsas) y 6 Unidades de Liberación de Insulina (ULI) de repuesto
- Un kit que contiene 90 x 1 blister unidosis perforado de PVC/Aluminio (3 bolsas), 1 inhalador de insulina, 1 cámara de repuesto y 6 Unidades de Liberación de Insulina (ULI) de repuesto.

Se suministran envases adicionales de inhaladores de insulina, unidades de liberación de Insulina y cámaras de repuesto.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los blisters unidosis de EXUBERA sólo deben utilizarse con el inhalador de insulina

El inhalador de insulina debe ser reemplazado anualmente.

La Unidad de Liberación de Insulina (ULI) debe ser reemplazada una vez cada 2 semanas.

Normalmente, si el Inhalador de Insulina se expone accidentalmente a condiciones extremadamente húmedas durante su uso, se producirá una reducción de la dosis liberada por dicho inhalador. En este caso la Unidad de Liberación de Insulina (ULI) debe cambiarse antes de la siguiente inhalación (ver sección 4.4).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13, 9NJ
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

24/01/2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

• CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- El Titular de la Autorización de Comercialización debe implementar un plan educacional a nivel nacional, antes de la comercialización y de conformidad con lo acordado con las autoridades competentes de los Estados Miembros.

Como parte de este plan, el Titular de la Autorización de Comercialización facilitará a los profesionales sanitarios materiales educacionales para los profesionales sanitarios y para los pacientes con el objeto de minimizar el riesgo y servir de apoyo para el uso seguro y eficaz del producto por parte de los pacientes.

Los materiales educacionales consistirán en información dirigida a minimizar los acontecimientos adversos y a servir de apoyo para el uso eficaz a través de educación adecuada sobre:

- a) La necesidad de una técnica de inhalación constante y estándar para asegurar una liberación del fármaco óptima y constante
- b) Las precauciones especiales con el inhalador de insulina
- c) La hipoglucemia
- d) La no equivalencia entre las dosis de 1 mg y 3 mg
- e) La magnitud de los pasos de titulación y las precauciones resultantes
- f) El cambio en la función pulmonar y la necesidad de monitorización de la función pulmonar
- g) El tabaquismo en relación con la alteración inducida en la farmacocinética
- h) Los acontecimientos pulmonares raros
- i) El incremento de los niveles de anticuerpos anti-insulina
- j) Las recomendaciones para poblaciones especiales; enfermedades pulmonares subyacentes como asma y EPOC, insuficiencia cardiaca congestiva, embarazo, niños y adolescentes

- **OTRAS CONDICIONES**

El TAC debe garantizar que el sistema de farmacovigilancia entra en vigor y está en funcionamiento antes de que el producto sea comercializado.

El TAC se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia.

De conformidad con la directriz del CHMP sobre los sistemas de gestión del riesgo para medicamentos de uso humano (*CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use*), debe presentarse una actualización del Plan de Gestión del Riesgo (Risk Management Plan) junto con los IPSSs, en los 60 días tras la aparición de un hito importante (de Farmacovigilancia o de minimización del Riesgo) o cuando están disponibles los resultados de un estudio o a requerimiento de la autoridad Competente.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
Estuche/Blisters unidosis (30, 60, 90, 180 y 270)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EXUBERA 1 mg polvo para inhalación unidosis
Insulina humana

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada blister unidosis contiene 1 mg de insulina humana

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: Manitol, glicina, citrato de sodio (como dihidrato), hidróxido de sodio

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE.

Polvo para inhalación, unidosis

30 x 1 blister unidosis perforado
60 x 1 blister unidosis perforado
90 x 1 blister unidosis perforado
180 x 1 blister unidosis perforado
270 x 1 blister unidosis perforado

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Por vía inhalatoria.
Utilizar únicamente con el inhalador de insulina.
Leer el prospecto adjunto e instrucciones de uso del inhalador antes de utilizar este medicamento.

No sustituir tres blisters de 1 mg por un blister de 3 mg. Si no tiene disponibles blisters de 3 mg, utilice sólo dos blisters de 1 mg en sustitución

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Una vez abierto el envoltorio de aluminio: Conservar por debajo de 25°C. Utilizar en los 3 primeros meses desde la fecha de apertura.

No refrigerar ni congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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. NÚMERO DE LOTE

Lote: {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

EXUBERA 1 mg

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EXUBERA 1 mg polvo para inhalación unidosis
Insulina humana

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP {MMAAAA}

4. NÚMERO DE LOTE

Lot {número}

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO

BOLSAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EXUBERA 1 mg polvo para inhalación, unidosis
Insulina humana

2. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para inhalación unidosis
30 x 1 blister unidosis perforado

3. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Por vía inhalatoria.

No sustituir tres blisters de 1 mg por un blister de 3 mg. Si no tiene disponibles blisters de 3 mg, utilice sólo dos blisters de 1 mg en sustitución.

4. FECHA DE CADUCIDAD

EXP: {MM/AAAA}

5. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited

6. NÚMERO DE LOTE

Lot {número}

7. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**Estuche/Blisters unidosis (60, 90, 270)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

EXUBERA 1 mg polvo para inhalación unidosis
Insulina humana

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada blister unidosis contiene 1 mg de insulina humana

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: Manitol, glicina, citrato de sodio (como dihidrato), hidróxido de sodio

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE.

Polvo para inhalación, unidosis

Caja conteniendo: 60 x 1 blister unidosis perforado de PVC/Aluminio (2 bolsas) y 2 Unidades de Liberación de Insulina (ULI) de repuesto

Caja conteniendo: 270 x 1 blister unidosis perforado de PVC/Aluminio (9 bolsas) y 6 Unidades de Liberación de Insulina (ULI) de repuesto

Caja conteniendo: 90 x 1 blister unidosis perforado de PVC/Aluminio (3 bolsas), 1 inhalador de insulina, 1 cámara de repuesto y 6 Unidades de Liberación de Insulina (ULI) de repuesto

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Por vía inhalatoria.

Utilizar únicamente con el inhalador de insulina.

Leer el prospecto adjunto e instrucciones de uso del inhalador antes de utilizar este medicamento.

No sustituir tres blisters de 1 mg por un blister de 3 mg. Si no tiene disponibles blisters de 3 mg, utilice sólo dos blisters de 1 mg en sustitución

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Una vez abierto el envoltorio de aluminio: Conservar por debajo de 25°C. Utilizar en los 3 primeros meses desde la fecha de apertura.

No refrigerar ni congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

EXUBERA 1 mg

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
Estuche/Blisters unidosis (30, 60, 90, 180 y 270)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EXUBERA 3 mg polvo para inhalación unidosis
Insulina humana

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada blister unidosis contiene 3 mg de insulina humana.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: Manitol, glicina, citrato de sodio (como dihidrato), hidróxido de sodio

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE.

Polvo para inhalación, unidosis

30 x 1 blister unidosis perforado
60 x 1 blister unidosis perforado
90 x 1 blister unidosis perforado
180 x 1 blister unidosis perforado
270 x 1 blister unidosis perforado

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Por vía inhalatoria.
Utilizar únicamente con el inhalador de insulina.
Leer el prospecto adjunto e instrucciones de uso del inhalador antes de utilizar este medicamento.

No sustituir tres blisters de 1 mg por un blister de 3 mg. Si no tiene disponibles blisters de 3 mg, utilice sólo dos blisters de 1 mg en sustitución

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Una vez abierto el envoltorio de aluminio: Conservar por debajo de 25°C. Utilizar en los 3 primeros meses desde la fecha de apertura.

No refrigerar ni congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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. NÚMERO DE LOTE

Lote: {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

EXUBERA 3 mg

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EXUBERA 3 mg polvo para inhalación unidosis
Insulina humana

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE

Lot {número}

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO

BOLSAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EXUBERA 3 mg polvo para inhalación unidosis

Insulina humana

2. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para inhalación unidosis.

30 x 1 blister unidosis perforado

3. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Por vía inhalatoria.

No sustituir tres blisters de 1 mg por un blister de 3 mg. Si no tiene disponibles blisters de 3 mg, utilice sólo dos blisters de 1 mg en sustitución.

4. FECHA DE CADUCIDAD

EXP: {MM/AAAA}

5. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited

6. NÚMERO DE LOTE

Lot{número}

7. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR.

Estuche/Blisters unidosis (60, 90, 180, 270)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EXUBERA 3 mg polvo para inhalación unidosis
Insulina humana

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada blister unidosis contiene 3 mg de insulina humana

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: Manitol, glicina, citrato de sodio (como dihidrato), hidróxido de sodio

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE.

Polvo para inhalación, unidosis

Caja conteniendo: 60 x 1 blister unidosis perforado de PVC/Aluminio (2 bolsas) y 2 Unidades de Liberación de Insulina (ULI) de repuesto

Caja conteniendo: 90 x 1 blister unidosis perforado de PVC/Aluminio (3 bolsas) y 2 Unidades de Liberación de Insulina (ULI) de repuesto

Caja conteniendo: 180 x 1 blister unidosis perforado de PVC/Aluminio (6 bolsas) y 2 Unidades de Liberación de Insulina (ULI) de repuesto

Caja conteniendo: 270 x 1 blister unidosis perforado de PVC/Aluminio (9 bolsas) y 6 Unidades de Liberación de Insulina (ULI) de repuesto

Caja conteniendo: 90 x 1 blister unidosis perforado de PVC/Aluminio (3 bolsas), 1 inhalador de insulina, 1 cámara de repuesto y 6 Unidades de Liberación de Insulina (ULI) de repuesto

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Por vía inhalatoria.

Utilizar únicamente con el inhalador de insulina.

Leer el prospecto adjunto e instrucciones de uso del inhalador antes de utilizar este medicamento.

No sustituir tres blisters de 1 mg por un blister de 3 mg. Si no tiene disponibles blisters de 3 mg, utilice sólo dos blisters de 1 mg en sustitución

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Una vez abierto el envoltorio de aluminio: Conservar por debajo de 25°C. Utilizar en los 3 primeros meses desde la fecha de apertura.

No refrigerar ni congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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. NÚMERO DE LOTE

Lote: {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

EXUBERA 3 mg

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

EXUBERA 1 mg polvo para inhalación unidosis

EXUBERA 3 mg polvo para inhalación unidosis

Insulina humana

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, educador de diabetes o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es EXUBERA y para qué se utiliza
2. Antes de usar EXUBERA
3. Cómo usar EXUBERA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de EXUBERA
6. Información adicional

Usando tres blisters individuales de 1 mg se libera más insulina en sus pulmones que con un único blister de 3 mg. No deben sustituirse tres blisters de 1 mg por un blister de 3 mg (ver la sección 2, “Tenga especial cuidado con EXUBERA”, la sección 3, “Cómo usar EXUBERA” y la sección 6 “Información adicional”).

Un blister unidosis es el envase individual donde se encuentra el polvo de insulina y será llamado blister a lo largo de este prospecto.

1. QUÉ ES EXUBERA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

EXUBERA es un polvo para inhalación contenido en blisters. El contenido de los blisters debe ser inhalado a través de su boca hasta los pulmones utilizando el inhalador de insulina.

EXUBERA es un agente antidiabético que reduce sus niveles de azúcar en la sangre.

EXUBERA es una insulina de acción rápida. Esto significa que empezará a disminuir sus niveles de azúcar en sangre entre 10-20 minutos después de la administración, con un efecto máximo a las 2 horas y el efecto dura alrededor de 6 horas.

EXUBERA se administra frecuentemente en combinación con otros tratamientos antidiabéticos.

EXUBERA se utiliza para reducir los niveles elevados de azúcar en la sangre en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que necesitan insulina.

EXUBERA también puede utilizarse para tratar la diabetes tipo 1 en adultos en los que no se controlan bien los niveles de glucosa con las inyecciones de insulina.

La diabetes es una enfermedad en la que su organismo no produce suficiente insulina para controlar el nivel de azúcar en la sangre.

2. ANTES DE USAR EXUBERA

No use EXUBERA

- **Si siente que va a sufrir una hipoglucemia (niveles bajos de azúcar en la sangre).** Vea la información que aparece al final de la sección 4 “Posibles efectos adversos” de este prospecto para consejos adicionales.
- **Si es alérgico** a insulina, al principio activo de EXUBERA, o a cualquiera de los demás componentes de EXUBERA. Si sospecha tener alergia a EXUBERA, consulte inmediatamente con su médico.
- **Si fuma o si ha fumado en los seis últimos meses,** no debe usar EXUBERA, ya que puede tener un mayor riesgo de sufrir hipoglucemia (niveles muy bajos de azúcar en la sangre). Hable con su médico inmediatamente si usa EXUBERA y vuelve a fumar o ha fumado en los 6 últimos meses antes de empezar a usar EXUBERA.
- Si tiene asma mal controlado, inestable o grave.
- Si tiene Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) grave (grado GOLD III o IV).

Tenga especial cuidado con EXUBERA

Por favor, siga cuidadosamente las instrucciones sobre la dosificación, control (análisis de sangre y orina), dieta y actividad física (trabajo físico y ejercicio) establecidas por su médico o enfermera.

Antes de empezar a usar EXUBERA su médico o enfermera le indicarán cómo usar el inhalador correctamente. Por favor lea cuidadosamente las “Instrucciones de Uso” del inhalador (IDU) situadas al final de este prospecto antes de usar EXUBERA. Asegúrese de que puede usar el inhalador correctamente ya que esto puede influir en la cantidad de insulina que inhale.

Debe evitar usar EXUBERA en lugares húmedos, por ejemplo en un cuarto de baño después de una ducha caliente, ya que esto normalmente hará que reciba menos dosis de insulina de la que necesita (ver las “Instrucciones de Uso” del dispositivo que se encuentran al final de este prospecto).

Si accidentalmente expone su inhalador a la humedad mientras lo utiliza, la dosis de insulina que recibe normalmente se reducirá. En ese caso, debe cambiar la Unidad de Liberación de Insulina (ULI) antes de la siguiente inhalación.

Dosis

Su médico le indicará su dosis inicial de EXUBERA en base a su peso corporal. Ésta podría incluir una combinación de blisters de 1 mg (de color verde) y de 3 mg (de color azul). Es importante que siga exactamente las instrucciones de su médico.

Un blister de 1 mg equivale aproximadamente a 3 UI de insulina subcutánea de acción rápida y un blister de 3 mg equivale aproximadamente a 8 UI de insulina subcutánea de acción rápida.

Pueden ser necesarios ajustes de la dosis en función de la cantidad de comida y de la composición nutricional, hora del día (los requerimientos de insulina son mayores por la mañana), niveles de glucosa en sangre antes de las comidas, ejercicio reciente o planeado.

No utilice tres blisters individuales de 1 mg para sustituir un blister de 3 mg, ya que esto hará que se administre una dosis de insulina mucho mayor (para más información ver “Cómo usar EXUBERA”).

Si su peso corporal es bajo confíeme con su médico si puede utilizar EXUBERA. Si necesita titulaciones de dosis menores de 1 mg, se recomienda que no utilice EXUBERA (para más información ver sección 3 “Cómo usar EXUBERA” y sección 6 “Información adicional”).

Grupos especiales de pacientes

Si su hígado o riñones no funcionan bien diríjase a su médico, quien podría aconsejarle que utilice una dosis menor de insulina.

Si es menor de 18 años, diríjase a su médico, ya que EXUBERA no está recomendado en pacientes menores de 18 años.

Hay poca experiencia con EXUBERA en pacientes mayores de 75 años.

Hay muy poca experiencia con EXUBERA en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva. No se recomienda usar EXUBERA si padece dificultades respiratorias con insuficiencia cardiaca congestiva.

Enfermedades pulmonares

Informe a su médico si sufre cualquier enfermedad pulmonar, como asma, enfisema o bronquitis crónica. No se recomienda usar EXUBERA en pacientes con enfermedad pulmonar. De igual manera si experimenta dificultades respiratorias que no ha comentado anteriormente con su médico, debe comentárselas antes de empezar el tratamiento con EXUBERA.

Antes de empezar el tratamiento, su médico le realizará una prueba sencilla de la función pulmonar para decidir si EXUBERA es apto para usted. Una vez que inicie el tratamiento, su médico le hará una revisión cada 6 meses y cuando sea necesario, para ver cómo está tolerando EXUBERA.

Si siente un empeoramiento inmediato y grave de su respiración nada más administrarse la dosis de EXUBERA, debe dejar de usar EXUBERA y contactar con su médico inmediatamente o ir a urgencias de su hospital más cercano.

Debe comunicar a su médico si desarrolla cualquier otro empeoramiento de las dificultades respiratorias mientras usa EXUBERA.

Enfermedades y lesiones

Si está enfermo o sufre una lesión grave, podría aumentar el azúcar en su sangre (hiperglucemia) o si no come lo suficiente, el azúcar en su sangre puede bajar demasiado (hipoglucemia). En estas situaciones el tratamiento de su diabetes puede precisar un control más estricto y puede ser necesario que consulte a su médico o enfermera.

Debe medir frecuentemente su glucosa en sangre y podría necesitar ajustar su dosis de EXUBERA si tiene una infección de las vías respiratorias (como bronquitis o infección del tracto respiratorio superior). Por favor, dígale a su médico si tiene problemas para administrarse EXUBERA o para controlar su glucosa en sangre. No hay experiencia de EXUBERA en pacientes con infección pulmonar profunda (neumonía).

Por favor, consulte el final de la sección 4 para información relevante acerca de la hipoglucemia e hiperglucemia y su tratamiento.

Viajes

Antes de viajar, consulte a su médico o enfermera para hablar sobre el horario de las comidas y la administración de insulina durante el viaje, de los posibles efectos del cambio de zonas horarias en los niveles de azúcar en la sangre y su control y de la disponibilidad de EXUBERA en los países que vaya a visitar.

Uso de otros medicamentos

Algunos medicamentos causan un descenso de los niveles de azúcar en la sangre, otros provocan un aumento, mientras que otros pueden tener ambos efectos, dependiendo de la situación. En cada caso puede ser necesario ajustar su dosis de insulina para evitar niveles de azúcar en la sangre demasiado bajos o demasiado altos. Hay que tener cuidado no sólo cuando se empieza a tomar otro medicamento, sino también cuando se deja de tomar.

Informe a su médico si está utilizando otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta (tanto en farmacia como en otro establecimiento). Pregunte a su médico, antes de utilizar un medicamento, si éste puede afectar a su nivel de azúcar en la sangre, y qué medidas debe adoptar en su caso.

Entre los medicamentos que pueden provocar un descenso de su nivel de azúcar en la sangre se incluyen los comprimidos para la diabetes, los inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (ECA) (utilizados en el tratamiento de ciertas afecciones del corazón, tensión arterial elevada o altos niveles de proteínas o albúmina en orina), los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) (utilizados en el tratamiento de la depresión), ciertos betabloqueantes (utilizados en el tratamiento de ciertas afecciones del corazón y tensión arterial elevada), los salicilatos (por ejemplo aspirina, utilizada para aliviar dolor o bajar fiebre) y los antibióticos del grupo de las sulfamidas.

Entre los medicamentos que pueden provocar un aumento de su nivel de azúcar en la sangre se incluyen los corticosteroides (utilizados para tratar estados de inflamación, excluyendo la administración tópica), el danazol (utilizado para el tratamiento de algunos desórdenes hormonales en la mujer), los anticonceptivos orales (utilizados para el control de la natalidad), las hormonas tiroideas (utilizadas en el tratamiento de las disfunciones de la glándula tiroides), las hormonas del crecimiento (utilizadas en trastornos hormonales), los medicamentos simpaticomiméticos (utilizados en el tratamiento del asma) y las tiazidas (utilizadas en determinados trastornos endocrinos).

El uso de un broncodilatador (inhalador) para asma u otras alteraciones de las vías respiratorias puede causar un descenso mayor de los niveles de azúcar en sangre en respuesta a la insulina inhalada (ver sección 2 “No use EXUBERA” y “Tenga especial cuidado con EXUBERA”).

Su nivel de azúcar en la sangre puede subir o bajar si usa betabloqueantes o si bebe alcohol. Los betabloqueantes pueden atenuar los síntomas de aviso de una reacción hipoglucémica o suprimirlos por completo. El alcohol podría incrementar la acción de la insulina y causar un descenso de los niveles de azúcar en sangre. Octreótida/lanreótida (utilizadas en alteraciones endocrinas) podrían cambiar las necesidades de insulina.

Si fuma, la cantidad de insulina que absorbe su cuerpo aumentará y tendrá un mayor riesgo de hipoglucemia. Si está tomando EXUBERA, no fume (ver la sección 2, “No use EXUBERA”).

Por el contrario, la exposición al humo del tabaco de otras personas puede disminuir la cantidad de insulina que absorbe su cuerpo.

Embarazo y lactancia

No hay experiencia con el uso de EXUBERA en mujeres embarazadas. No debería tomarse EXUBERA durante el embarazo. Informe a su médico o enfermera si está planeando quedarse embarazada o si ya está embarazada. Su médico le cambiará EXUBERA por una insulina inyectable para su diabetes. Podría necesitar cambios de su dosis de insulina durante el embarazo y tras el parto. Un control especialmente cuidadoso de su diabetes y la prevención de hipoglucemias son importantes para la salud de su bebé.

Si está en periodo de lactancia consulte a su médico, ya que podría necesitar ajustes en su dosis de insulina y su dieta.

Conducción y uso de máquinas

Su capacidad de concentración o de reacción puede verse reducida si tiene una tasa demasiado baja de azúcar en la sangre (hipoglucemia). Esté atento a este posible problema en todas las situaciones en las que podría ponerse o poner en peligro a otras personas (p. ej., conducir un vehículo, manejar maquinaria). Debe consultar a su médico la conveniencia de conducir si tiene:

- frecuentes episodios de hipoglucemia,
- reducción o ausencia de síntomas de aviso de hipoglucemia.

3. CÓMO USAR EXUBERA

EXUBERA debe administrarse durante los 10 minutos previos al comienzo de una comida.

Su médico decidirá cuánto EXUBERA necesita inicialmente según su peso y tras esto le recomendará cambios según su dieta y la cantidad de ejercicio que realice.

Un blister de EXUBERA de 1 mg le proporciona aproximadamente la misma dosis de insulina que 3 UI de insulina humana subcutánea de acción rápida. Un blister de EXUBERA de 3 mg le proporciona aproximadamente la misma dosis de insulina que 8 UI de insulina humana subcutánea de acción rápida. Si su peso corporal es bajo compruebe con su médico si puede utilizar EXUBERA. Si necesita titulaciones de dosis menores de 1 mg se recomienda que no utilice EXUBERA.

Asegúrese siempre, antes de administrarse su dosis, de disponer de la dosis y número de blisters de EXUBERA correctos. Es importante tener el número de blisters de 1 mg y 3 mg que su médico le recomienda, y en la combinación que le recomienda.

No use tres blisters de 1 mg en lugar de un blister de 3 mg, ya que esto supondría una dosis de insulina mucho mayor. Si temporalmente se queda sin blisters de 3 mg, puede utilizar 2 blisters de 1 mg y debe controlar estrechamente sus niveles de azúcar en sangre. Deberá contactar con su médico o farmacéutico tan pronto como le sea posible para conseguir más blisters de 3 mg. Si no está seguro consulte con su médico, enfermera o farmacéutico.

Preparación para administrar EXUBERA

Para utilizar un blister de EXUBERA, separe primero el blister rasgando a lo largo de la línea de puntos (perforada).

No abra los blisters que contienen EXUBERA. El blister se perforará dentro del inhalador cuando se utilice. No trague el contenido del blister.

EXUBERA sólo debe inhalarse a través de la boca y sólo debe administrarse con su inhalador de insulina.

Siga siempre las instrucciones de su médico sobre cuándo y cómo administrarse EXUBERA. Lea las instrucciones de uso "IDU" al final de este prospecto para obtener más información sobre cómo utilizar su inhalador de insulina, y cómo cuidarlo. Compruebe con su médico, enfermera o farmacéutico si tiene alguna pregunta en relación con EXUBERA o su inhalador de insulina.

Errores de dosificación

Es muy importante que pregunte a su médico lo que debe hacer si usa más o menos cantidad de EXUBERA de la que debiera, o si olvida una dosis, de manera que sepa qué hacer.

- Si **ha usado demasiada insulina** podría sufrir una hipoglucemia. Compruebe su nivel de azúcar en la sangre frecuentemente. En general, para prevenir una hipoglucemia debe comer más y controlar su nivel de azúcar en la sangre. Para más información sobre el tratamiento de la hipoglucemia, vea el recuadro al final de la sección 4 “Posibles efectos adversos”.
- Si **ha olvidado administrarse una dosis de insulina o ha usado una dosis demasiado baja**, su nivel de azúcar en la sangre puede aumentar mucho. Compruebe su nivel de azúcar en la sangre frecuentemente. Para más información sobre la hiperglucemia, vea el recuadro al final de la sección 4 “Posibles efectos adversos”.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, EXUBERA puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Efectos adversos comunicados muy frecuentemente

(Descritos en al menos 1 de cada 10 pacientes)

Hipoglucemia – Como en todos los tratamientos con insulina, el efecto adverso más frecuente con EXUBERA es la hipoglucemia (nivel demasiado bajo de azúcar en la sangre). Lea el final de esta sección para más información importante sobre la hipoglucemia y su tratamiento.

Tos – La tos puede aparecer segundos o minutos después de inhalar EXUBERA. La tos generalmente es leve y a menudo mejora con el tiempo.

Efectos adversos comunicados frecuentemente

(Descritos en al menos 1 de cada 100 pacientes)

Los efectos adversos comunicados frecuentemente de intensidad leve a moderada son dificultad al respirar (disnea), tos productiva, irritación y sequedad de garganta.

Efectos adversos comunicados poco frecuentemente

(Descritos en al menos 1 de cada 1.000 pacientes)

Efectos adversos poco frecuentes son la inflamación de la garganta (faringitis), sangrado de la nariz (epistaxis), obstrucción de las vías respiratorias con dificultad para respirar (broncoespasmo), ruidos respiratorios (pitos), alteración de la voz (disfonía), dolor de garganta, alteración amigdalar, sequedad de boca y dolor de pecho.

Otros efectos adversos

Algunos pacientes han presentado líquido en el pulmón (derrame pleural).

El tratamiento con insulina puede hacer que el organismo produzca anticuerpos frente a la insulina (sustancias que se unen a la insulina). La formación de estos anticuerpos es más frecuente en pacientes en tratamiento con EXUBERA que en los tratados con insulina subcutánea. Aunque estos anticuerpos podrían producirse, no tienen ningún efecto en el control de su glucosa en sangre.

Puede producirse una pequeña disminución de la función pulmonar durante el tratamiento con EXUBERA, aunque no debería notar ningún síntoma. Este cambio se produce durante los primeros meses de tratamiento y no empeora al continuar el tratamiento. Lo habitual es que si deja el tratamiento

con EXUBERA su función pulmonar vuelva a su nivel normal. Si nota cambios en su respiración mientras usa EXUBERA informe a su médico.

Las reacciones alérgicas graves a la insulina son muy raras. Estas reacciones a la insulina o a los otros componentes pueden causar reacciones cutáneas, inflamación grave de la piel o de las mucosas (angioedema), disminución de la capacidad respiratoria y una bajada de la tensión arterial que podría poner en riesgo su vida.

Podrían aparecer cambios en su vista cuando se empieza el tratamiento con una insulina. Estas alteraciones son normalmente leves y desaparecen con el tiempo.

El tratamiento con una insulina podría causar temporalmente acumulación de agua con hinchazón de piernas y tobillos.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe su médico o farmacéutico.

Si tiene el nivel de azúcar en la sangre muy bajo (hipoglucemia)

Su nivel de azúcar en la sangre puede bajar mucho si, por ejemplo:

- se administra demasiada insulina,
- omite comidas o las retrasa,
- no come lo suficiente o come alimentos que contienen menos hidratos de carbono de lo normal (el azúcar y las sustancias similares al azúcar se llaman hidratos de carbono; sin embargo, los edulcorantes artificiales NO son hidratos de carbono),
- pierde o es incapaz de consumir hidratos de carbono por vómitos o diarrea,
- bebe alcohol, especialmente si no está comiendo mucho,
- hace más ejercicio físico de lo habitual o un tipo diferente de ejercicio físico,
- se está recuperando de una lesión, de una operación o de otros tipos de estrés,
- se está recuperando de una enfermedad febril o de alguna otra enfermedad,
- está usando o ha dejado de usar determinados medicamentos (ver la sección 2, "Uso de otros medicamentos").

También es más probable que se produzcan hipoglucemias (niveles demasiado bajos de azúcar en la sangre) si:

- acaba de empezar un tratamiento con insulina o cambia a otra preparación de insulina,
- sus niveles de azúcar en la sangre son casi normales o son inestables,
- padece una enfermedad renal o hepática grave o alguna otra enfermedad como el hipotiroidismo.

Entre los síntomas que le pueden indicar que su nivel de azúcar en la sangre está bajando mucho o muy deprisa destacan, por ejemplo: el sudor, la piel húmeda y pegajosa, la ansiedad, el latido rápido del corazón, la tensión arterial alta, palpitaciones y latido irregular del corazón y dolor en el pecho (angina de pecho). Estos síntomas se producen a menudo antes de que aparezcan los síntomas de un bajo nivel de azúcar en el cerebro.

Los siguientes síntomas indican que existe un nivel bajo de azúcar en el cerebro: dolores de cabeza, hambre intenso, náuseas, vómitos, cansancio, sopor, trastornos del sueño, inquietud, comportamiento agresivo, fallos de concentración, reacciones alteradas, depresión, confusión, trastornos del habla (a veces, pérdida total del habla), trastornos visuales, temblor, parálisis, sensaciones de hormigueo (parestesias), sensaciones de entumecimiento y hormigueo en la zona de la boca, mareos, pérdida del autocontrol, sensación de desamparo, convulsiones, pérdida del conocimiento.

Los primeros síntomas de alerta de hipoglucemia ("síntomas de aviso") pueden cambiar, atenuarse o faltar por completo si:

- es una persona anciana,
- ha padecido diabetes durante largo tiempo,
- debido a la diabetes, sufre cierto tipo de enfermedad nerviosa (neuropatía autonómica),

- ha sufrido recientemente un episodio de hipoglucemia (p.ej., el día antes) o si ésta se desarrolla gradualmente,
- tiene niveles casi normales o, al menos, niveles muy mejorados de azúcar en la sangre,
- está usando o ha usado determinados medicamentos (ver la sección 2, "Uso de otros medicamentos").

En este caso, puede sufrir una hipoglucemia grave (e incluso perder el conocimiento) antes de darse cuenta del problema. Intente estar siempre familiarizado con sus síntomas de aviso. Si es necesario, un control más frecuente del azúcar en la sangre puede ayudar a identificar episodios hipoglucémicos leves, que en caso contrario podrían pasar inadvertidos. Si no está seguro de poder reconocer sus síntomas de aviso, evite situaciones (p.ej., conducir un coche) que puedan ponerle en peligro a usted o a otras personas como consecuencia de la hipoglucemia.

Qué debe hacerse si se produce una hipoglucemia

1. No se administre insulina. Ingiera inmediatamente de 10 a 20 gramos de azúcar, p.ej. en forma de glucosa, terrones de azúcar o una bebida endulzada con azúcar. (Mida esta cantidad una vez en cucharadas o terrones de azúcar o comprimidos de glucosa para hacerse una idea de lo que significa). Aviso: recuerde que los edulcorantes artificiales y los productos alimenticios con edulcorantes artificiales en lugar de azúcar (p.ej., bebidas dietéticas) no sirven de ayuda en caso de hipoglucemia.
2. Despues, coma algo que aumente su nivel de azúcar en sangre a largo plazo (p.ej., pan). Su médico o enfermera habrán comentado este tema antes con usted.
3. Si la hipoglucemia reaparece, tome de nuevo otros 10 a 20 g de azúcar.
4. Consulte de inmediato con un médico si no es capaz de controlar la hipoglucemia o si ésta reaparece.

Lleve siempre consigo algo de azúcar (al menos 20 gramos).

Si no es capaz de tragar o si pierde el conocimiento, necesitará una inyección de glucosa o de glucagón (un medicamento que incrementa el nivel de azúcar en la sangre). Estas inyecciones están justificadas aun cuando no tenga la certeza de que padece hipoglucemia.

Es recomendable analizar su nivel de azúcar en la sangre inmediatamente después de la ingestión de glucosa para confirmar que padece realmente hipoglucemia.

Si tiene el nivel de azúcar en la sangre muy alto (hiperglucemia)

Su nivel de azúcar en la sangre puede ser muy alto si, por ejemplo:

- no se ha administrado suficiente insulina o si pierde eficacia, p.ej., debido a un almacenamiento incorrecto,
- está haciendo menos ejercicio físico, está sometido a estrés (angustia emocional, nerviosismo), o si sufre una lesión, una operación, una enfermedad febril u otras enfermedades,
- está usando o ha usado ciertos medicamentos (ver la sección 2, "Uso de otros medicamentos").

Los síntomas que pueden indicarle que su nivel de azúcar es demasiado alto son:

Sed, aumento de la necesidad de orinar, cansancio, piel seca, enrojecimiento de la cara, pérdida del apetito, tensión arterial baja, latido rápido del corazón y la presencia de glucosa y cuerpos cetónicos en la orina pueden ser síntomas de un nivel de azúcar muy elevado en la sangre. El dolor de estómago, la respiración profunda y rápida, la somnolencia o incluso la pérdida del conocimiento pueden ser signos de una afección grave (cetoacidosis) debida a la falta de insulina.

Debe analizar su nivel de azúcar en la sangre y su nivel de acetona en orina tan pronto se produzca cualquiera de estos síntomas. La hiperglucemia o la cetoacidosis grave deben ser tratadas siempre por un médico, normalmente en un hospital.

Lleve consigo alguna información que indique que es diabético.

5. CONSERVACIÓN DE EXUBERA

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

Después de abrir la bolsa que envuelve a los blisters: No conservar a temperatura superior a 25°C y usarlo dentro de los tres meses posteriores a su apertura.

No refrigerar ni congelar los blisters.

No utilice EXUBERA si nota que su blister no está sellado correctamente o está dañado.

No utilice EXUBERA después de la fecha de caducidad (CAD) que aparece en el envase o en los blisters.

Para las instrucciones de cómo cuidar su inhalador de insulina vea las “Instrucciones de uso” al final de este prospecto.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de EXUBERA

- El principio activo es insulina humana. Cada blister unidosis contiene 1 mg o 3 mg del principio activo insulina humana.
- Los demás componentes son: manitol, glicina, citrato sódico (como dihidrato) e hidróxido de sodio.

Usando tres blisters individuales de 1 mg se libera más insulina a sus pulmones que con un único blister de 3 mg. No deben sustituirse tres blisters de 1 mg por un blister de 3 mg (ver la sección 2, “Tenga especial cuidado con EXUBERA” y la sección 3, “Cómo usar EXUBERA”).

Aspecto de EXUBERA y contenido del envase

EXUBERA es un polvo para inhalación, unidosis, y se suministra en blisters de fácil apertura perforados con “1 mg EXUBERA” marcado en verde o “3 mg EXUBERA” marcado en azul. El eje central de la placa del blister de la presentación de 1 mg tiene una marca en relieve y cada uno de los blisters individuales están marcados con un punto en relieve. En el caso de la presentación de 3 mg, el eje central de la placa del blister tiene tres marcas en relieve y los blisters individuales están marcados con tres puntos en relieve. Se presentan 6 blisters por placa y 5 placas por bandeja. La bandeja está sellada en una bolsa de plástico con un desecante, el cual mantiene el medicamento seco y no debe ser ingerido.

EXUBERA se encuentra disponible en los siguientes formatos:

- Un envase que contiene 30, 60, 90, 180 y 270 x 1 blister unidosis de 1 mg perforados de PVC/aluminio.
- Un envase que contiene 30, 60, 90, 180 y 270 x 1 blister unidosis de 3 mg perforados de PVC/aluminio.
- Un envase que contiene 60 x 1 blister unidosis de 1 mg perforados de PVC/aluminio (2 bolsas) y 2 Unidades Liberadoras de Insulina (ULI) de repuesto.

- Un envase que contiene 270 x 1 blister unidosis de 1 mg perforados de PVC/aluminio (9 bolsas) y 6 Unidades Liberadoras de Insulina (ULI) de repuesto.
- Un envase que contiene 60 x 1 blister unidosis de 3 mg perforados de PVC/aluminio (2 bolsas) y 2 Unidades Liberadoras de Insulina (ULI) de repuesto.
- Un envase que contiene 90 x 1 blister unidosis de 3 mg perforados de PVC/aluminio (3 bolsas) y 2 Unidades Liberadoras de Insulina (ULI) de repuesto.
- Un envase que contiene 180 x 1 blister unidosis de 3 mg perforados de PVC/aluminio (6 bolsas) y 2 Unidades Liberadoras de Insulina (ULI) de repuesto.
- Un envase que contiene 270 x 1 blister unidosis de 3 mg perforados de PVC/aluminio (9 bolsas) y 6 Unidades Liberadoras de Insulina (ULI) de repuesto.
- Un kit que contiene 90 x 1 blister unidosis de 1 mg perforados de PVC/aluminio (3 bolsas), 1 inhalador de insulina, 1 cámara de repuesto y 6 Unidades Liberadoras de Insulina (ULI) de repuesto.
- Un kit que contiene 90 x 1 blister unidosis de 3 mg perforados de PVC/aluminio (3 bolsas), 1 inhalador de insulina, 1 cámara de repuesto y 6 Unidades Liberadoras de Insulina (ULI) de repuesto.

Están disponibles envases adicionales de inhaladores de insulina, unidades de liberación de insulina y cámaras de repuesto.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

El titular de la autorización es Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Reino Unido.

El responsable de la fabricación es Heinrich Mack Nachf. GmbH & Co. KG, Heinrich Mack Strasse 35, 89257, Illertissen, Alemania.

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al Centro local de Atención al Cliente de EXUBERA.

België /Belgique / Belgien

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

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

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

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

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

Eesti
EXUBERA Kliendi Tugikeskus
Tel: + 372 6 405 328

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

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

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kύπρος
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

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

Este prospecto ha sido aprobado en

Instrucciones de Uso del Inhalador de Insulina

Lea detenidamente todo el prospecto antes de empezar a utilizar su inhalador de insulina.

Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.

Compruebe siempre que dispone de los blisters correctos antes de utilizar su inhalador de insulina.

Lea también el prospecto de EXUBERA 1 mg y 3 mg polvo para inhalación (unidosis).

REEMPLAZAR SU INHALADOR Y LA UNIDAD DE LIBERACIÓN DE INSULINA (ULI)

Debe cambiar su inhalador de insulina una vez al año contando a partir de la fecha en la que utilice su inhalador por primera vez.

Debe cambiar la ULI de su inhalador de insulina cada 2 semanas. También debe cambiarse la ULI después de una exposición accidental en lugares extremadamente húmedos, p.ej. en un cuarto de baño con vapor.

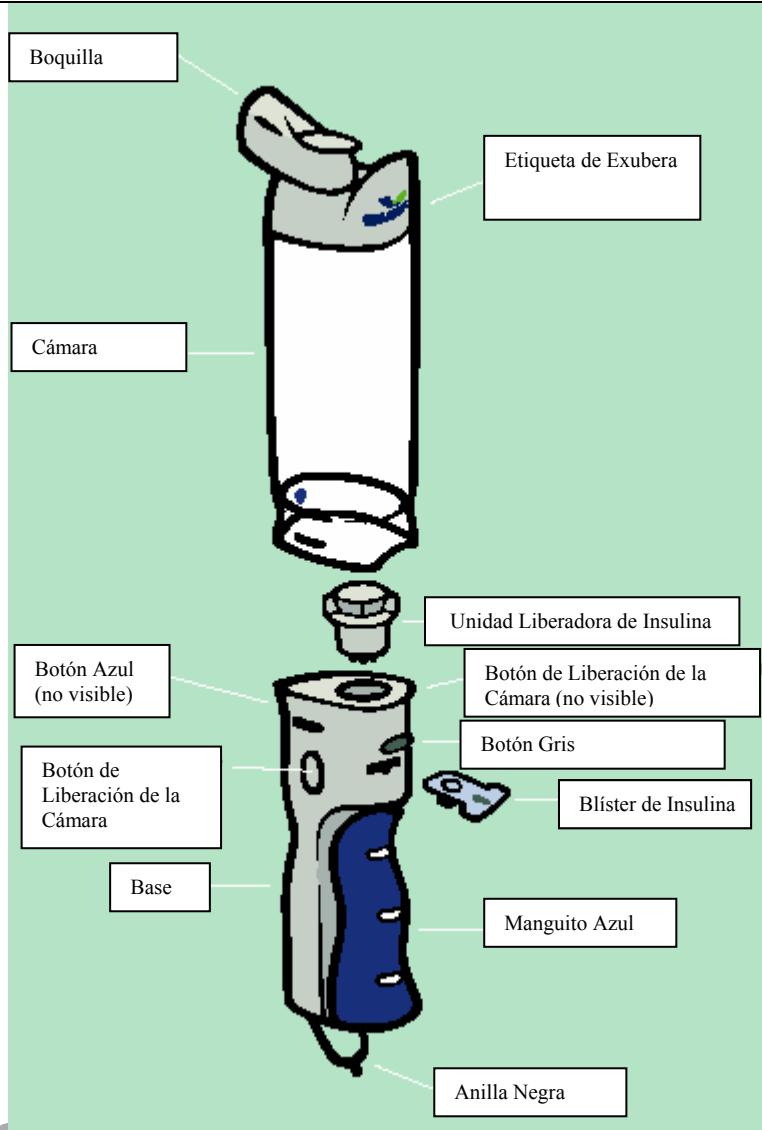
CÓMO CONSERVAR SU INHALADOR DE INSULINA

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

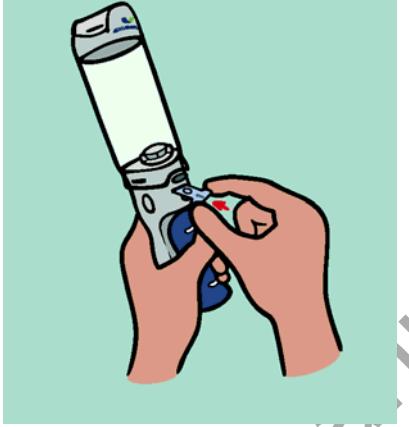
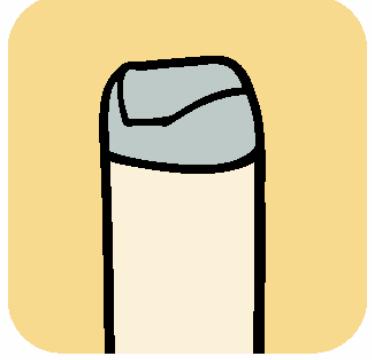
Conservar el inhalador de insulina en un lugar seco a temperatura ambiente.

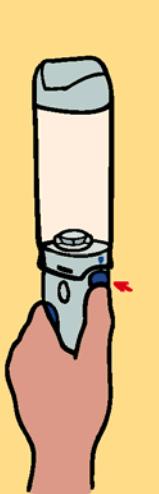
No conservar el inhalador de insulina en la nevera ni en el congelador.

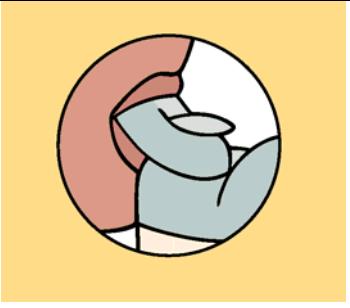
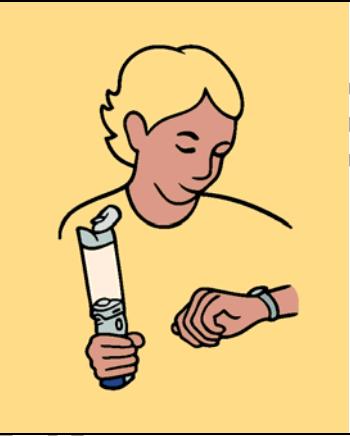
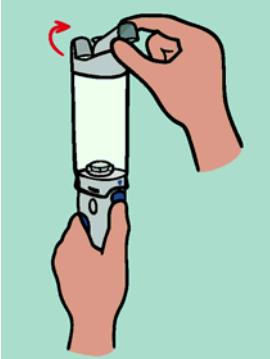
**CONOZCA LAS PARTES
DE SU INHALADOR DE
INSULINA**



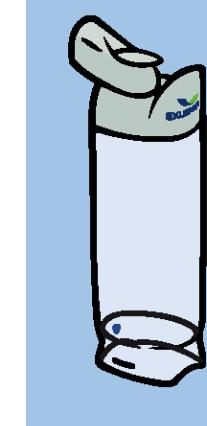
CÓMO TOMAR SU DOSIS	
1. Monte su inhalador de insulina Sujete su inhalador de insulina con la mano. Asegúrese de que la palabra "EXUBERA" que aparece en la parte superior, mira hacia usted.	
Sujete la anilla negra que se encuentra en la parte baja de la base y utilícela para sacarla de la cámara.	
Oirá un clic cuando el inhalador esté completamente extendido y ajustado en su sitio. El final de la cámara DEBE estar por encima del botón gris.	

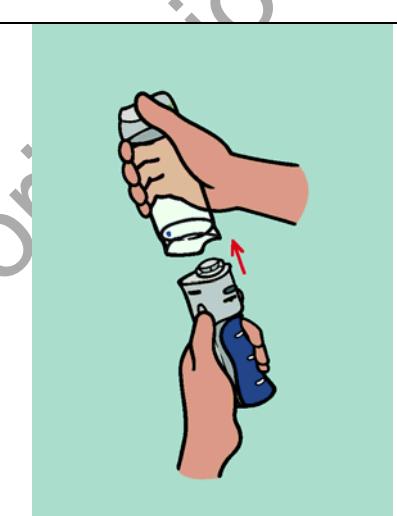
<p>2. Cargue su blister de insulina</p> <p>Sujete el blister de insulina por la lengüeta con la parte impresa hacia arriba y con la muesca apuntando hacia el inhalador de insulina, inserte el blister.</p> <p>El blister de 1 mg está impreso con tinta verde y cada blister tiene un punto en relieve que sobresale en la parte final.</p> <p>El blister de 3 mg está impreso con tinta azul y cada blister tiene tres puntos en relieve que sobresalen en la parte final.</p> <p>Los puntos en relieve se pueden detectar incluso cuando el blister ya se ha insertado, para comprobar que se está utilizando la dosis correcta.</p>	
<p>Deslice el blister de insulina dentro de la ranura del blister, hasta el final.</p>	
<p>3. Preparado para tomar su dosis</p> <p>Asegúrese de que la boquilla está cerrada.</p> <p>Tire del manguito azul hasta el final.</p> <p>Apriete el manguito hasta cerrarlo de golpe.</p>	 

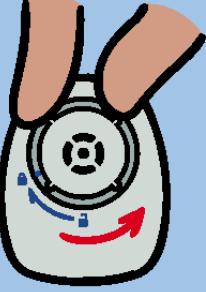
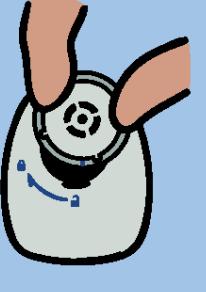
		
Póngase de pie o incorporado en posición erguida.	Espire normalmente.	
4. Inhale su dosis de insulina	Realice los siguientes pasos en el siguiente orden.	
Sujete el inhalador de insulina hacia arriba con el botón azul mirando hacia usted. Pulse el botón azul hasta que oiga un clic y observe que aparece una nube de insulina en la cámara.		
Después de que aparezca la nube, gire la boquilla inmediatamente. La boquilla ahora debe mirar hacia usted.		

<p>Rápidamente selle con sus labios la boquilla, así no se perderá insulina.</p> <p>No bloquee la abertura de la boquilla con su lengua o dientes. No sople dentro de la boquilla. En una respiración, inspire lenta y profundamente la nube de insulina hacia su boca.</p>	
<p>No sople dentro de la boquilla.</p> <p>Saque la boquilla de la boca.</p> <p>Cierre la boca y mantenga la respiración durante 5 segundos.</p> <p>Respire normalmente.</p>	
<p>5. Despues de la dosis</p> <p>Gire la boquilla hasta la posición de cerrado.</p>	
<p>Presione el botón gris y saque el blister de insulina.</p> <p>Si necesita otro(s) blister(s) para completar su dosis, repita los pasos 2, 3 y 4.</p>	
<p>6. Despues de completar su dosis</p> <p>Presionar, al mismo tiempo, los dos botones de liberación de la cámara, en los laterales de la base. Empujar la base hacia la cámara para guardarla.</p>	

CÓMO MANTENER SU INHALADOR DE INSULINA		
Es importante seguir los pasos siguientes para mantener su inhalador de insulina limpio y para que funcione correctamente.		
Desmonte su inhalador de insulina		
Sujete el inhalador de insulina con su mano. Asegúrese de que la palabra "EXUBERA" en el extremo superior mira hacia usted.		
Sujete la anilla negra en la parte inferior de la base y utilícela para sacar la base de la cámara.		
Con una mano, presione al mismo tiempo los dos botones de liberación de la cámara, en los laterales de la base, mientras tira de la cámara con la otra mano.		

Limpieza	
Cámara y boquilla – una vez a la semana	
Cómo Desmonte su inhalador de insulina. Gire la boquilla hasta la posición de abierto. Ver arriba.	
Humedezca un paño suave y utilice un jabón líquido suave para limpiar el exterior y el interior de la cámara y de la boquilla. NO lave la cámara en el lavavajillas.	
Aclarar abundantemente el jabón de la cámara y de la boquilla con agua tibia.	
Dejar secar al aire. Asegúrese de que no hayan quedado gotas de agua y después cierre la boquilla. Volver a montar la cámara en la base.	
Para instrucciones de cómo montar la cámara en la base, ver la sección “Monte su inhalador de insulina”.	
Si la cámara que ha lavado no está seca antes de tomar su próxima dosis, utilice su cámara de repuesto.	
Base – una vez a la semana	

Cómo	
<p>No moje la base con agua.</p> <p>No humedezca el interior de la ULI.</p> <p>No use jabón ni ningún otro detergente.</p> <p>Humedeza un paño suave con agua.</p> <p>Mientras limpia la parte superior de la base, vigile que no entre nada de agua en la ULI. No saque la ULI al mismo tiempo. Mantenga el manguito azul cerrado.</p> <p>Pase sólo el paño por las superficies superior y exterior de la Base. No limpie la ranura del blister.</p>	
<p>Monte su inhalador de insulina</p> <p>Alinear la parte superior de la base con el extremo abierto de la cámara. El punto azul en la parte inferior de la cámara debe estar en el mismo lado que el botón azul. Presione, al mismo tiempo, los dos botones de liberación de la cámara, de los laterales de la base. Presione la base hacia el interior de la cámara para guardarla.</p>	
<p>Conserve su inhalador de insulina en un lugar seco a temperatura ambiente.</p>	
<p>REEMPLAZAR SU UNIDAD LIBERADORA DE INSULINA (ULI)</p> <p>Cambio de la ULI</p> <p>Cada dos semanas. Debe evitar administrarse EXUBERA en lugares húmedos como por ejemplo en un cuarto de baño después de una ducha caliente, ya que esto habitualmente hará que reciba menos dosis de insulina de la que necesita (ver el prospecto de los blisters para el dispositivo que se suministra por separado). Habitualmente se reducirá la dosis de insulina que recibe si por alguna circunstancia expone su inhalador a la humedad mientras lo utiliza. En este caso debe cambiar la ULI antes de la siguiente inhalación.</p>	
<p>Cómo</p> <p><u>Extraiga la ULI utilizada</u></p>	

<p>Mientras quita la cámara de la base (ver “Desmonte su inhalador de insulina”), sujetela base con la mano, de manera que el botón gris esté mirando hacia usted. Gire la ULI utilizada aproximadamente un cuarto de vuelta en sentido contrario al de las agujas del reloj, hasta el símbolo de desbloqueo.</p>	
<p>Tire hacia arriba de la ULI utilizada hasta sacarla de la Base y desecharla.</p> <p>Deseche la ULI utilizada de forma segura, de acuerdo con los requerimientos locales o como le indique su profesional sanitario.</p>	
<p>Coloque una ULI nueva</p> <p>Saque la ULI de su envase.</p> <p>Coja la ULI nueva, de manera que la parte superior mire hacia usted. Deberá ver la línea azul de la misma. Mientras sujetela ULI con una mano, gire la parte superior con la otra mano en sentido contrario al de las agujas del reloj hasta el tope.</p>	
<p>Haga coincidir la línea azul de la parte superior de la ULI con el símbolo de bloqueo en la parte superior de la Base.</p> <p>Presione suavemente la ULI hacia el interior de la Base. No forzar, debe encajar fácilmente en su sitio. (Si la nueva ULI no encaja en su sitio o no ajusta bien, sáquela e inténtelo de nuevo).</p>	
<p>Gire la parte superior de la ULI en el sentido de las agujas del reloj, hasta que la línea azul apunte al símbolo de bloqueo impreso en la parte superior de la base. La ULI nueva está ya anclada en su posición.</p>	