

LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EXUBERA 1 mg inhalaatiojauhe, annosteltu

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kerta-annoslevy sisältää 1 mg ihmisinsuliinia.

Kolmen 1 mg:n kerta-annoslevyn annostelun tuottama altistus ihmisinsuliinille on merkittävästi suurempi kuin yhden 3 mg:n kerta-annoslevyn. Siksi yksi 3 mg:n kerta-annoslevy ja kolme 1 mg:n kerta-annoslevyä eivät ole keskenään vaihdettavissa (ks. 4.2, 4.4, 5.2).

Valmistettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla *Escherichia colissa*.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe, annosteltu

Valkoinen jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

EXUBERALLA hoidetaan aikuispotilaiden tyypin 2 diabetes mellitusta, joka ei pysy riittävän hyvin hallinnassa suun kautta annettavilla diabeteslääkkeillä vaan vaatii insuliinihoitoa.

EXUBERALLA hoidetaan myös aikuispotilaiden tyypin 1 diabetes mellitusta yhdessä ihon alle annettavan pitkä- tai keskipitkävaikutteisen insuliinin kanssa, silloin kun inhaloitavan insuliinin lisäämisestä mahdollisesti saatavat edut arvioidaan suuremmiksi kuin mahdolliset turvallisuushaitat (ks. 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

EXUBERA (inhaloitava ihmisinsuliini) on nopeavaikutteinen ihmisinsuliini tyypin 1 ja tyypin 2 diabeteksen hoitoon. Inhaloitavaa ihmisinsuliinia voi käyttää joko yksinään tai yhdessä suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kanssa ja/tai ihon alle annettavien pitkä- tai keskipitkävaikutteisten insuliinien kanssa verensokeritasapainon optimoimiseksi.

EXUBERA on saatavilla 1 mg:n ja 3 mg:n kerta-annoslevyissä, joiden sisältö on tarkoitettu hengitettäväksi keuhkoihin suun kautta vain insuliini-inhalaattorin avulla.

Kolmen 1 mg:n kerta-annoslevyn inhalaatio peräkkäin tuottaa merkittävästi suuremman insuliinialtistuksen kuin yksi 3 mg:n kerta-annoslevyn inhalaatio. Siksi kolmea 1 mg:n kerta-annoslevyä ei saa korvata yhdellä 3 mg:n kerta-annoslevyllä (ks. 2, 4.4 ja 5.2).

Inhaloitavan ihmisinsuliinin vaikutus alkaa nopeammin kuin ihon alle annettavan nopeavaikutteisen ihmisinsuliinin. Koska inhaloitavan ihmisinsuliinin vaikutus alkaa nopeasti, se on otettava aterialla edeltävien 10 minuutin kuluessa.

Lääkärin tulee määrittää ja sovittaa aloitusannostus ja senjälkeinen annostus (annos ja ajoitus) yksilöllisesti kullekin potilaalle tämän vasteen ja tarpeiden (esim. ruokavalio, fyysinen aktiivisuus ja elämäntapa) mukaan.

Vuorokausiannokset ja annon ajoitus

Insuliiniannostuksesta ei ole vakiintuneita sääntöjä. Suositeltava aloitusannos vuorokautta kohti perustuu kuitenkin seuraavaan kaavaan:

Ruumiinpaino (kg) x 0,15 mg/kg = kokonaisvuorokausiannos (mg). Kokonaisvuorokausiannos jaetaan kolmeen ennen ateriala otettavaan annokseen.

Taulukkoon 1 on laskettu potilaan ruumiinpainon perusteella ennen ateriala otettavat ohjeelliset EXUBERA-aloitusannokset:

Potilaan ruumiinpaino	Aloitusannos ateriala kohti	Ohjeellinen yksikköannos (IU)	1 mg:n kerta-annos-levyjä annosta kohti	3 mg:n kerta-annos-levyjä annosta kohti
30–39,9 kg	1 mg / ateriala	3 IU	1	-
40–59,9 kg	2 mg / ateriala	6 IU	2	-
60–79,9 kg	3 mg / ateriala	8 IU	-	1
80–99,9 kg	4 mg / ateriala	11 IU	1	1
100–119,9 kg	5 mg / ateriala	14 IU	2	1
120–139,9 kg	6 mg / ateriala	16 IU	-	2

Taulukko 1: Ohjeelliset EXUBERA-aloitusannokset ennen ateriala (laskettu potilaan ruumiinpainon perusteella)

1 mg:n kerta-annoslevy inhaloitavaa insuliinia vastaa noin 3:a yksikköä (IU) ihon alle annettavaa nopeavaikutteista ihmisinsuliinia. Yksi 3 mg:n kerta-annoslevy inhaloitavaa insuliinia vastaa noin 8:aa yksikköä ihon alle annettavaa nopeavaikutteista ihmisinsuliinia. Edellä olevassa taulukossa 1 on esitetty, mitä nopeavaikutteisen ihmisinsuliinin IU-yksikköannokset ovat ennen ateriala otettavina ohjeellisina EXUBERA-aloitusannoksina (milligrammoina).

Varovaisuutta on siis noudatettava, jos potilaan ruumiinpaino on alhainen. EXUBERAN käyttöä ei suositella potilaille, joiden annosta on titrattava kerralla vähemmän kuin 1 mg (ks. 4.4).

Annosta on ehkä muutettava ateriala, ravintoainekoostumuksen, vuorokaudenajan (insuliinintarve on suurempi aamuisin), ateriala edeltävän verensokeritason ja äskettäisen tai odotettavissa olevan fyysisen rasituksen mukaan.

Jos potilaalla ilmenee samanaikainen, perussairauteen vaikuttava hengityssairaus (esim. keuhkoputkitulehdus, ylähengitysteiden infektiot), verensokeripitoisuuksia on seurattava tarkoin ja annosta on ehkä muutettava yksilöllisesti (ks. 4.4).

Katso lisätietoja insuliini-inhalaattorin käytöstä erillisestä käyttöohjeesta.

Heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta

Jos potilaan maksan tai munuaisten toiminta on heikentynyt, hänen insuliinintarpeensa voi olla vähentynyt.

Lapset ja nuoret

Inhaloitavan ihmisinsuliinin pitkäaikaisturvallisuutta lapsidiabeetikoille ei ole varmistettu, minkä vuoksi sitä ei suositella alle 18-vuotiaille potilaille (ks. 5.2).

Läkkäät potilaat

Kokemukset inhaloitavan insuliinin käytöstä ≥ 75 -vuotiaille potilaille ovat vähäisiä.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Kokemukset inhaloitavan insuliinin käytöstä potilaille, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, ovat erittäin vähäisiä. Siksi sitä ei suositella tällaisille potilaille, jos heidän keuhkotoimintansa on merkittävästi heikentynyt.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Hypoglykemia.

EXUBERA-hoidon aikana ei saa tupakoida. Tupakointi on lopetettava vähintään 6 kuukautta ennen EXUBERA-hoidon aloittamista. Jos potilas aloittaa tupakoinnin tai ryhtyy tupakoimaan uudelleen hoidon aikana, EXUBERAN käyttö on heti lopetettava suurentuneen hypoglykemiariskin vuoksi ja käytettävä jotakin vaihtoehtoista hoitoa (ks. 5.2).

Huonosti hallinnassa oleva, epävakaata tai vaikea astma.

Vaikea (GOLD III tai IV) keuhkohtaumatauti (COPD).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaalle on annettava perusteelliset ohjeet inhalaattorin käytöstä (ks. Käyttöohjeet) EXUBERA-hoidon aloittamisen yhteydessä. Insuliinijauhe hengitetään sisään yhdellä hitaalla, tasaisella hengenvedolla inhalaattorin suukappaleen läpi. Tämän jälkeen hengitystä pidätetään 5 sekuntia ennen normaalia uloshengitystä. Inhalaatiotekniikan on oltava aina samanlainen ja vakioitu lääkkeen optimaalisen ja yhdenmukaisen annostelun takaamiseksi.

Valmistetta ei saa altistaa erittäin tai suhteellisen kosteille olosuhteille (esim. höyryinen kylpyhuone) annoksen ottamisen yhteydessä.

Jos insuliini-inhalaattori altistuu käytön aikana vahingossa erittäin kosteille olosuhteille, inhalaattorin annostelema insuliiniannos yleensä pienenee. Tällöin insuliininvapautin on vaihdettava uuteen ennen seuraavaa inhalaatiota (ks. 6.6).

Annostelu

Vaihto toiseen insuliinityyppiin tai -merkkiin on tehtävä tiiviissä lääketieteellisessä valvonnassa, koska annostusta on ehkä muutettava.

Kolmen 1 mg:n kerta-annoslevyn inhalaatio peräkkäin tuottaa merkittävästi suuremman insuliinialtistuksen kuin yksi 3 mg:n kerta-annoslevyn inhalaatio. Siksi kolmea 1 mg:n kerta-annoslevyä ei saa korvata yhdellä 3 mg:n kerta-annoslevyllä (ks. 2, 4.2 ja 5.2).

Jos 3 mg:n kerta-annoslevyä ei ole tilapäisesti saatavilla, sen sijasta on otettava kaksi 1 mg:n kerta-annoslevyä ja seurattava tarkoin verensokeripitoisuutta.

Yksi 1 mg:n kerta-annoslevy inhaloitavaa insuliinia vastaa noin 3:a yksikköä ihon alle annettavaa nopeavaikutteista ihmisinsuliinia. Varovaisuutta on siis noudatettava EXUBERAN käytössä, jos potilaan ruumiinpaino on alhainen. EXUBERAN käyttöä ei suositella potilaille, joiden annosta on titrattava kerralla vähemmän kuin 1 mg (ks. 4.2).

Hypoglykemia

Hypoglykemia on yleensä insuliinihoidon (mukaan lukien EXUBERAN ja monien suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden) tavallisin haittavaikutus, ja sitä voi ilmetä, jos insuliiniannos on liian suuri suhteessa insuliinintarpeeseen. Vaikeat ja etenkin toistuvat hypoglykemia-kohtaukset voivat aiheuttaa hermoston vaurioita. Pitkittyneet tai vaikeat hypoglykemia-kohtaukset voivat olla hengenvaarallisia.

Hypoglykemian oireet ilmenevät yleensä yhtäkkiä. Sen oireita voivat olla kylmänhiki, kylmä ja kalpea iho, uupumus, hermostuneisuus tai vapina, ahdistuneisuus, epätavallinen väsymys tai heikotus, sekavuus, keskittymisvaikeudet, tokkuraisuus, liiallinen näläntunne, näkömuutokset, päänsärky, pahoinvointi ja sydämentykytys. Vaikea hypoglykemia voi johtaa tajuttomuuteen ja/tai kouristuksiin ja aiheuttaa aivotoinnin ohimenevän tai pysyvän heikkenemisen ja jopa kuoleman.

Hypoglykemian voi yleensä korjata nauttimalla välittömästi hiilihydraatteja. Jotta tämä onnistuisi viivytyksettä, potilaan on pidettävä aina mukanaan glukoosia.

Aterian väliin jättäminen tai suunnittelematon kova fyysinen rasitus voi johtaa hypoglykemiaan. Jos potilaan verensokeritasapainoa saadaan huomattavasti parannettua esimerkiksi tehostetulla insuliinihoidolla, hypoglykemian tavanomaiset varoitusoireet voivat muuttua, mistä potilasta on ohjeistettava.

Hypoglykemian tavanomaiset varoitusoireet voivat hävitä potilaalla, joka on sairastanut diabetesta jo pitkään.

Muutamat potilaat, joilla ilmeni hypoglykeemisiä reaktioita eläinperäisestä insuliinista ihmisinsuliiniin siirtymisen jälkeen, ovat ilmoittaneet, että hypoglykemian varhaiset varoitusoireet olivat heikompia tai erilaisia kuin aiemmassa insuliinihoidossa.

Jos potilaan on matkustettava aikavyöhykkeeltä toiselle, häntä on kehoitettava keskustelemaan lääkärisä kanssa, koska matkalla insuliiniannos ja ateriat on ehkä nautittava eri aikaan kuin tavallisesti.

Riittämätön annostus tai hoidon lopetus, erityisesti insuliiniriippuvaisessa diabeteksessä, voi johtaa hyperglykemiaan ja diabeettiseen ketoasidoosiin. Nämä molemmat tilat voivat olla kuolemaan johtavia.

Jos inhaloitavaa EXUBERA-ihmisinsuliinia käytetään yhdessä muiden diabeteslääkkeiden kanssa, kunkin lääkkeen annos on sovitettava tarkoin optimaaliseksi, jotta haluttu farmakologinen vaikutus saavutetaan.

Muut samanaikaisesti ilmenevät, perussairauteen vaikuttavat tilat, kuten muut sairaudet, tunne-elämän häiriöt ja stressi, voivat muuttaa insuliinintarvetta.

Keuhkoturvallisuus

Taustalla olevat hengityssairaudet

EXUBERAA ei saa käyttää potilaille, joilla on jokin keuhkosairaus, kuten astma tai keuhkohtaumatauti, koska tiedot EXUBERAN käytön turvallisuudesta tällaisille potilaille ovat riittämättömiä.

Keuhkoputkia laajentavien lääkeaineiden (esim. salbutamolin) samanaikainen käyttö akuuttien hengitysoireiden lievityksessä voi lisätä EXUBERAN imeytymistä ja siten suurentaa hypoglykemiariskiä (ks. 4.5).

Hengitys

Joissakin harvinaisissa tapauksissa voi ilmetä bronkospasmeja. Jos potilaalla ilmenee bronkospasmi, hänen tulee keskeyttää EXUBERA-hoito ja hakeutua heti lääkäriin. Ennen kuin EXUBERA-hoito aloitetaan uudelleen, riskit on arvioitava huolellisesti, ja hoito voidaan aloittaa uudelleen vain tiiviissä lääketieteellisessä valvonnassa sairaalaolosuhteissa.

Keuhkotoiminnan heikkeneminen

Kliinisissä tutkimuksissa hoitoryhmien välillä on havaittu vertailuaineen eduksi pieniä mutta yhdenmukaisia eroja keuhkotoiminnan (erityisesti uloshengityksen sekuntitilavuuden, FEV₁-arvon) heikkenemisessä. Enintään kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa keuhkotoiminnan kiihtynyttä heikkenemistä ei todettu enää 3–6 kuukauden jälkeen. Hoitoryhmien väliset pienet erot hävisivät 6 viikon kuluessa kaksivuotisen hoidon lopettamisesta (ks. 4.8 ja 5.1).

EXUBERA-hoidon aloittavan potilaan keuhkotoiminta on aina tutkittava (esim. FEV₁-arvo spirometrialla) lähtötilanteessa. Inhaloitavan ihmisinsuliinin tehoa ja turvallisuutta sellaisille potilaille, joiden FEV₁-arvo on lähtötilanteessa < 70 % viitearvosta, ei ole varmistettu, eikä inhaloitavan ihmisinsuliinin käyttöä tällaisille potilaille suositella. Keuhkojen toimintatutkimukset on suositeltavaa uusua ensimmäisten kuuden hoitokuukauden jälkeen. Jos FEV₁-arvo on pienentynyt < 15 % kuuden kuukauden kuluttua, spirometria toistetaan, kun hoidon aloituksesta on kulunut yksi vuosi ja sen jälkeen vuosittain. Jos keuhkotoiminta on heikentynyt lähtötilanteesta 15–20 % tai > 500 ml kuuden kuukauden kuluttua, spirometria toistetaan 3 kuukauden kuluttua.

Jos potilaan FEV₁-arvo on todistettusti (eli tulokset vähintään kahdesta perättäisestä tutkimuksesta, joiden välillä 3–4 viikkoa) pienentynyt > 20 % lähtötilanteesta, on EXUBERA-hoito keskeytettävä ja potilasta seurattava kliinisen tarpeen mukaan. Saatavilla ei ole kokemuksia EXUBERA-hoidon uudelleen aloittamisesta potilaille, joiden keuhkotoiminta on palautunut.

Jos potilaalle kehittyy EXUBERA-hoidon aikana hengenahdistusta, on tutkittava mahdolliset keuhkoihin tai sydämeen liittyvät syyt. Jos potilaalla on keuhkoedeemaa tai keuhkotoiminta on heikentynyt kliinisesti merkittävästi, EXUBERA-hoito on keskeytettävä ja potilaan hoito vaihdettava injisoitavaan insuliiniin.

Hoidon aikana ilmenevät, potilaan perussairauteen vaikuttavat hengityssairaudet

Kliinisissä tutkimuksissa EXUBERAA on annettu potilaille, joilla ilmeni hoidon aikana jokin potilaan perussairauteen vaikuttava hengityssairaus (esim. keuhkoputkitulehdus, ylähengitysteiden infektio). Näissä tutkimuksissa ei todettu hypoglykemiariskin suurenemista eikä verensokeritasapainon heikkenemistä. Hoidon aikana ilmenevän, perussairauteen vaikuttavan hengityssairauden aikana on seurattava tarkoin verensokeripitoisuutta ja ehkä muutettava annosta tarpeen mukaan yksilöllisesti (ks. 4.2). EXUBERAN käytöstä keuhkokuumeepotilaille ei ole kokemusta.

Entiset tupakoitsijat

EXUBERAN kliinisissä tutkimuksissa on äskettäin diagnosoitu primaarinen keuhkosityöpä kuudella EXUBERALLA hoidetulla potilaalla ja yhdellä vertailuaineella hoidetulla potilaalla. Lisäksi EXUBERAN markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu primaarinen keuhkosityöpä yhdellä EXUBERALLA hoidetulla potilaalla. EXUBERAN kliinisissä kontrolloiduissa tutkimuksissa uuden primaarisen keuhkosityövän ilmaantuvuus oli EXUBERALLA hoidetuilla potilailla 0,130 / 100 potilasvuotta tutkimuslääkkeelle altistumisaikana (5 tapausta 3 800 potilasvuoden aikana) ja vertailuaineella hoidetuilla potilailla 0,03 / 100 potilasvuotta (1 tapaus 3 900 potilasvuoden aikana).

Tapauksia oli liian vähän, jotta olisi voitu selvittää, liittyykö näiden tapausten ilmeneminen EXUBERAAN. Kaikki potilaat, joilla keuhkosityöpä diagnosoitiin, olivat entisiä tupakoitsijoita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sokeriaineenvaihduntaan vaikuttavat monet aineet, joiden vuoksi insuliiniannosta on ehkä muutettava.

Aineita, jotka voivat voimistaa insuliinin verensokeripitoisuutta pienentävää vaikutusta ja lisätä hypoglykemiaherkyyttä, ovat suun kautta otettavat diabeteslääkkeet, angiotensiinikonvertaasin (ACE) estäjät, monoamiinioksidaasin (MAO) estäjät, epäselektiiviset beetasalpaajat, salisylaattit ja sulfonamidiantibiootit.

Salbutamolin anto ennen EXUBERAA voi lisätä insuliinin imeytymistä (ks. 5.2).

Flutikasonin anto ennen EXUBERAA ei näytä vaikuttavan insuliinin imeytymiseen (ks. 5.2).

Aktiivinen tupakointi lisää suuresti EXUBERAN imeytymisnopeutta ja -astetta. Sen sijaan passiivinen altistuminen tupakansavulle vähentää EXUBERAN imeytymisnopeutta ja -astetta tupakoimattomilla henkilöillä (ks. 4.3 ja 5.2).

Aineita, jotka voivat vähentää insuliinin verensokeripitoisuutta pienentävää vaikutusta, ovat kortikosteroidit, danatsoli, suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet, kilpirauhashormonit, kasvuhormoni, sympatomimeetit ja tiatsidit. Oktreotidi/lanreotidi voivat joko vähentää tai lisätä insuliinin tarvetta.

Beetasalpaajat voivat peittää hypoglykemian oireet. Alkoholi voi voimistaa ja pidentää insuliinin hypoglykeemistä vaikutusta.

EXUBERAN anto 10 minuuttia ennen salbutamolialue ei-diabeetikoille, joilla oli lievä tai keskivaikea astma, ei vaikuttanut salbutamolin keuhkoputkia avaavaan vasteeseen.

EXUBERAN käyttöä muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka voivat muuttaa lääkkeen imeytymistä keuhkoihin tai läpäisevyyttä keuhkoihin, ei ole tutkittu. Jos tällaista sairautta sairastavalle tai tällaisia lääkkeitä käyttävälle potilaalle annetaan inhaloitavaa ihmisinsuliinia, suositellaan verensokeripitoisuuden tarkkaa seurantaa ja annoksen asianmukaista sovittamista. Varovaisuutta on noudatettava EXUBERAN ja mainitunlaisten lääkkeiden samanaikaisessa käytössä.

4.6 Raskaus ja imetys

Kliinisiä kokemuksia EXUBERAN käytöstä raskausaikana ei ole. Inhaloitava insuliini indusoi usein insuliinivasta-aineita, minkä aiheuttamaa riskiä sikiölle ei tunneta. Siksi EXUBERAA ei saa käyttää raskausaikana. Jos EXUBERALLA hoidettu potilas tulee raskaaksi, inhaloitava insuliini on vaihdettava sopivaan ihon alle annettavaan insuliiniin.

Imettävän naisen insuliiniannosta ja ruokavaliota on ehkä muutettava.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kuten muussakin insuliinihoidossa, hypoglykemia voi heikentää potilaan keskittymis- ja reaktiokykyä. Tämä voi aiheuttaa vaaran tilanteissa, joissa keskittymis- ja reaktiokyky ovat erityisen tärkeitä (kuten ajettaessa autoa tai käytettäessä koneita).

4.8 Haittavaikutukset

EXUBERAN turvallisuutta on arvioitu sekä yksinään käytettynä että yhdessä ihon alle annettavan insuliinin tai suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kanssa kliinisissä tutkimuksissa, joihin

osallistui yli 2 700 tyypin 1 tai tyypin 2 diabeetikkoa. Heistä yli 1 975 aikuista altistettiin EXUBERALLE yli 6 kuukauden ajaksi ja yli 745 aikuista yli 2 vuoden ajaksi.

Seuraavassa taulukossa on lueteltu haittavaikutukset kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa EXUBERALLE altistettiin yli 1 970 potilasta.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥1/10)	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100)
Infektiot			Nielutulehdus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypoglykemia		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Hengenahdistus Erittävä yskä Nielun ärsytys Nielun kuivuminen	Nenäverenvuoto Bronkospasmi Hengityksen vinkuminen Dysfonia Nielun ja kurkunpään kipu Nielurisahäiriö
Ruoansulatuselimistö			Suun kuivuminen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Rintakipu

Huomaa: Koko kliinisessä tutkimusohjelmassa, mukaan lukien kontrolloimattomat jatkotutkimukset, raportoitiin kahdessa tapauksessa keuhkopussin nestekertymä, joiden yhteyttä hoitoon ei voitu poissulkea.

Hypoglykemia

Kuten muussakin insuliinihoidossa, hypoglykemia oli yleisimmin havaittu haittavaikutus EXUBERALLA hoidetuilla potilailla.

Yskä

Yskä ilmeni tyyppillisesti muutaman sekunnin tai minuutin kuluessa insuliinin inhaloimisesta ja oli pääasiassa lievää. Yskä väheni ajan myötä. Yskän vuoksi EXUBERA-hoidon lopetti 1 % potilaista.

Hengenahdistus

Useimmissa tapauksissa (> 95 %) hengenahdistuksen ilmoitettiin olleen lievää tai keskivaikeaa. EXUBERALLA hoidetuista potilaista 0,4 % lopetti hoidon hengenahdistuksen vuoksi.

Rintakipu

Hoitoon liittyvinä haittavaikutuksina ilmoitettiin erilaisia rintaoireita, joista käytettiin nimitystä määrittämätön rintakipu. Suurin osa (> 95 %) näistä tapahtumista ilmoitettiin lieviksi tai keskivaikeiksi. Yksi tutkimushenkilö EXUBERA-ryhmässä ja yksi verrokkiryhmässä lopetti hoidon rintakivun vuoksi. Tärkeää oli se, että sepelvaltimotautiin liittyvien kaikkien eri syistä johtuvien haittatapahtumien (kuten angina pectoriksen ja sydäninfarktin) ilmaantuvuus ei lisääntynyt EXUBERAN käytön yhteydessä.

Muut reaktiot

FEV₁-arvon pieneneminen

Verrokkiryhmän ja EXUBERA-ryhmän välillä havaittiin pieniä eroja FEV₁-arvon pienenemisessä. Enintään kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa FEV₁-arvon kiihtynyttä pienenemistä ei todettu enää 3–6 kuukauden jälkeen. Hoitoryhmien väliset erot hävisivät 6 viikon kuluessa kaksivuotisen EXUBERA-hoidon lopettamisesta (ks. 4.4 ja 5.1). FEV₁-arvo pieneni ≥ 15 % lähtötilanteesta 1,3 %:lla EXUBERALLA hoidetuista tyypin 1 diabeetikoista ja 5,0 %:lla EXUBERALLA hoidetuista tyypin 2 diabeetikoista.

Insuliinivasta-aineet

Kuten muussakin insuliinihoidossa, EXUBERA-hoidossa potilaalle voi kehittyä vasta-aineita insuliinille. Kliinisissä tutkimuksissa insuliinivasta-aineita kehittyi useammin ja keskimääräiset insuliinivasta-ainetasot olivat korkeampia potilailla, joiden lääkitys vaihdettiin ihon alle annettavasta ihmisinsuliinista EXUBERAAN, kuin tutkimushenkilöillä, jotka jatkoivat ihon alle annettavan ihmisinsuliinin käyttöä. Insuliinivasta-aineiden tasot olivat korkeampia tyypin 1 diabeetikoilla kuin tyypin 2 diabeetikoilla, ja tasot vakiintuivat 6–12 kuukauden altistuksen aikana molemmissa ryhmissä. Insuliinivasta-aineilla ei ole todettu olevan kliinistä merkitystä.

Yliherkkyyssreaktiot

Kuten muussakin insuliinihoidossa, EXUBERA-hoidon aikana voi ilmetä yleistyneitä allergisia reaktioita joissakin erittäin harvinaisissa tapauksissa. Tällaisiin insuliinin tai jonkin apuaineen aiheuttamiin reaktioihin voi esimerkiksi liittyä yleistyneitä ihoreaktioita, angioedeemaa, bronkospasmeja, hypotensiota ja sokki, jotka saattavat olla hengenvaarallisia (ks. 4.4, Hengitys).

Silmien turvotus ja taittovirheet

Insuliinihoito voi aiheuttaa natriumretentiota ja turvotusta. Insuliinihoidon aloittamisen yhteydessä voi ilmetä silmien taittovirheitä. Tällaiset vaikutukset ovat tavallisesti ohimeneviä.

4.9 Yliannostus

Hypoglykemiaa voi ilmetä, jos potilas saa liikaa insuliinia suhteessa ruoansaantiin, energiankulutukseen tai molempiin.

Lieviä hypoglykemia-kohtauksia voi tavallisesti hoitaa suun kautta otettavilla hiilihydraateilla. Lääkkeen annostusta ja potilaan ateriointi- ja liikuntatottumuksia on ehkä muutettava.

Vaikeampia kohtauksia, joihin liittyy kooma, kouristuskohtaus tai hermoston toiminnan heikkeneminen, voi hoitaa lihakseen tai ihon alle annettavalla glukagonilla (0,5–1 mg) tai laskimoon annettavalla väkevällä glukoosilla. Jos vastetta glukagonille ei tule 10–15 minuutin kuluessa, potilaalle on annettava myös glukoosia laskimoon.

Potilaan palattua tajuihinsa suositellaan hiilihydraattien antoa suun kautta relapsin estämiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

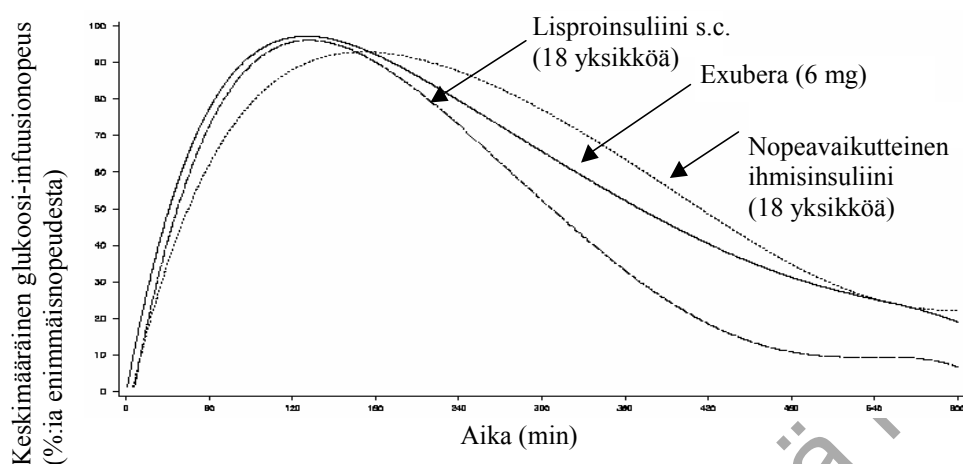
Farmakoterapeuttinen ryhmä: diabeteslääkkeet, ATC-koodi: A10AF01

Vaikutustapa

Ihmisinsuliini pienentää verensokeripitoisuutta, edistää anabolisia vaikutuksia, vähentää katabolisia vaikutuksia, lisää glukoosin kulkeutumista soluihin ja glykokeenin muodostumista lihaksissa ja maksassa sekä parantaa pyruvaatin hyväksikäytettävyyttä. Se estää glykogenolyysiä ja

glukoneogeneesiä, lisää maksan ja rasvakudoksen lipogeneesiä ja estää lipolyysiä. Se edistää myös aminohappojen soluunottoa ja proteiinisynteesiä sekä parantaa kaliumin soluunottoa.

Kuten nopeavaikutteisilla insuliinianalogeilla, inhaloitavan ihmisinsuliinin verensokeritasoa alentava vaikutus alkaa nopeammin kuin ihon alle annettavalla liukoisella ihmisinsuliinilla. Inhaloitavan ihmisinsuliinin verensokeritasoa alentavan vaikutuksen kesto on verrattavissa ihon alle annettavaan nopeavaikutteiseen ihmisinsuliiniin mutta on pidempi kuin nopeavaikutteisilla insuliinianalogeilla (ks. kuva 1).



Kuva 1. Keskimääräinen glukoosi-infuusionopeus normalisoituna kullakin tutkimushenkilöllä käytettyyn suurimpaan glukoosi-infuusionopeuteen vs aika terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä.

Inhaloitavan ihmisinsuliinin verensokeritasoa alentava vaikutus alkaa 10–20 minuutin kuluessa annostelusta ja enimmäisvaikutus saavutetaan noin 2 tunnin kuluttua inhalaatiosta. Vaikutus kestää noin 6 tuntia.

Tyypin 1 ja tyypin 2 diabeteksen hoidossa inhaloitavan ihmisinsuliinin verensokeritasoa alentava vaikutus alkaa nopeammin annostelua seuraavina lähitunteina kuin käytettäessä ihon alle annettavaa nopeavaikutteista ihmisinsuliiniä.

Yksilönsisäinen vaihtelu inhaloitavan ihmisinsuliinin ja ihon alle annettavan nopeavaikutteisen ihmisinsuliinin verensokeritasoa alentavan vaikutuksen suhteen oli tyypin 1 ja tyypin 2 diabetes mellitus -potilailla yleensä samanveroista.

Inhaloitavan ihmisinsuliinin käytön yhteydessä esiintyy enemmän insuliinivasta-aineita ja korkeampia insuliinivasta-ainetasoja. Kuuden kuukauden prospektiivisessä kokeellisessa tutkimuksessa, johon osallistui tyypin 1 diabeetikoita, inhaloitavan ihmisinsuliinin ei havaittu muuttavan glukoosin farmakodynamiikkaa.

Kliiniset lääketutkimukset

Kontrolloidut kliiniset tutkimukset tyypin 1 ja 2 diabeteksestä ovat osoittaneet, että EXUBERALLA saavutettava verensokeritasapainon tehokas hallinta ja ylläpito on verrattavissa ihon alle annettavaan nopeavaikutteiseen ihmisinsuliiniin.

Tyypin 1 diabetes

Tyypin 1 diabetesta koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa EXUBERAN ja pitkä- tai keskipitkävaikutteisen insuliinin yhdistelmähoito vähensi HbA_{1c}:tä samanasteisesti kuin pelkkä ihon alle annettava insuliini. Alle 7,0 prosentin HbA_{1c}-tavoitearvo saavutettiin prosentuaalisesti toisiinsa verrattavissa olevilla potilasmäärillä näissä kahdessa hoitoryhmässä.

Glukoosin paastoarvot plasmassa olivat merkittävästi pienemmät potilailla, jotka saivat jotakin EXUBERAA sisältänyttä hoitoa, kuin potilailla, jotka saivat pelkkää ihon alle annettavaa nopeavaikutteista ihmisinsuliinia.

Tyypin 2 diabetes

Tyypin 2 diabetesta koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa niillä potilailla, jotka saivat EXUBERAA yhdessä pitkä- tai keskipitkävaikutteisen insuliinin kanssa, HbA_{1c}:n muutokset olivat samanasteisia kuin niillä, jotka saivat pelkkää ihon alle annettavaa insuliinia.

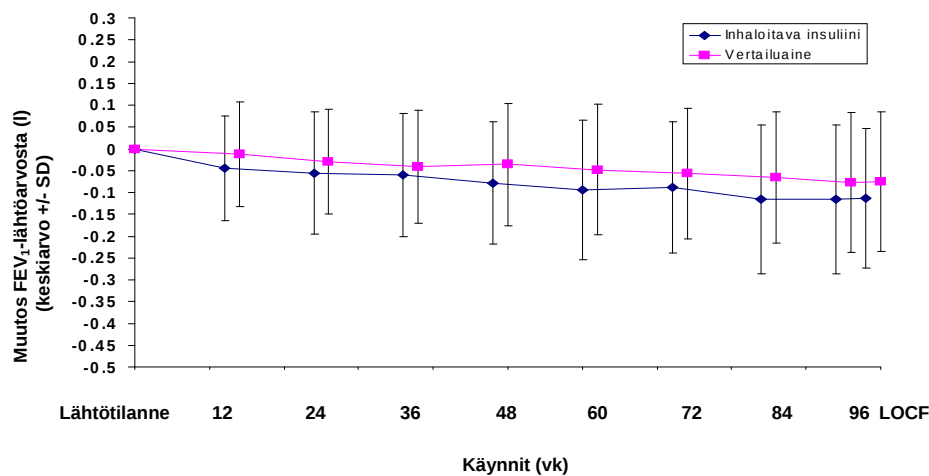
Glukoosin paastoarvot plasmassa olivat merkittävästi pienemmät potilailla, jotka saivat jotakin EXUBERAA sisältänyttä hoitoa, kuin potilailla, jotka saivat pelkkää ihon alle annettavaa insuliinia.

Kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistuneiden tyypin 2 diabeetikoiden verensokeritasapaino ei pysynyt riittävästi hallinnassa pelkästään suun kautta otettavilla lääkkeillä, HbA_{1c} parani enemmän potilailla, jotka saivat joko pelkkää EXUBERAA tai EXUBERAN ja suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden yhdistelmää, kuin potilailla, jotka saivat pelkkiä suun kautta otettavia lääkkeitä. Useimmissa näistä tutkimuksista alle 7,0 prosentin HbA_{1c}-arvo saavutettiin prosentuaalisesti suuremmalla osalla EXUBERAA sisältänyttä hoitoa saaneista potilaista kuin pelkkää suun kautta otettavaa diabeteslääkettä saaneista potilaista. Glukoosin paastoarvot plasmassa olivat samaa luokkaa tai pienemmät potilailla, jotka saivat EXUBERAA sisältänyttä hoitoa, kuin potilailla, jotka saivat pelkkää suun kautta otettavaa lääkettä. Tyypin 2 diabeetikoilla, joilla verensokeritaso pysyi riittävän hyvin hallinnassa suun kautta annettavilla diabeteslääkkeillä, inhaloitava insuliini ei enää parantanut verensokeritasapainoa.

FEV₁-arvon pieneneminen

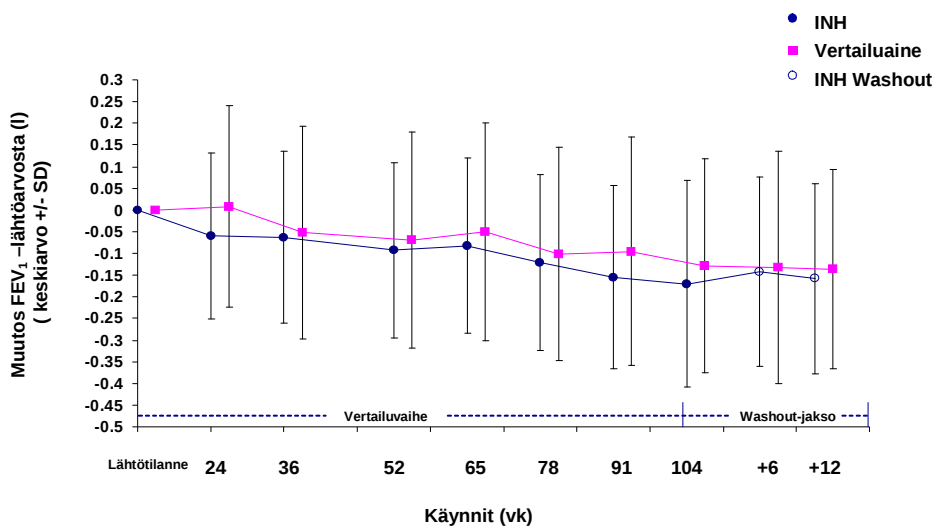
EXUBERA-hoidon aloittamisen jälkeisiä FEV₁-muutoksia on tutkittu avoimissa tutkimuksissa rinnakkaisryhmiin satunnaistetuilla tyypin 1 ja tyypin 2 diabeetikoilla. Keuhkotoiminta heikkeni tutkimusaikana sekä EXUBERALLA että vertailuaineella hoidetuilla tutkimushenkilöillä (kuvat 2 ja 3). Kahden hoitovuoden jälkeen hoitoryhmien välillä todettiin pieniä FEV₁-eroja (vertailuaineen eduksi) lähtötilanteeseen verrattuna: muutos oli 0,034 litraa tyypin 1 diabeetikoilla ja 0,039 litraa tyypin 2 diabeetikoilla.

FEV₁-arvo pieneni ≥ 15 % lähtötilanteesta 1,3 %:lla EXUBERALLA ja 1,0 %:lla vertailuaineella hoidetuista tyypin 1 diabeetikoista sekä 5,0 %:lla EXUBERALLA ja 3,4 %:lla vertailuaineella hoidetuista tyypin 2 diabeetikoista.



n = tutkimushenkilöitä (lkm) lähtötilanteessa ja viikoilla 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, LOCF.
 Inhaloitava insuliini n = 236, 231, 233, 233, 235, 226, 217, 208, 236. Vertailuaine n = 253, 238, 252, 248, 252, 249, 230, 224, 216, 253.

Kuva 2. Havaittu FEV₁-muutos (l) lähtötilanteesta tyypin 1 diabetes mellitus -potilailla.



n = tutkimushenkilöitä (lkm) lähtötilanteessa ja viikoilla 52, 104, +6 ja +12.
 Inhaloitava insuliini ja inhaloitava insuliini-washout, n = 158, 155, 143, 139, 123.
 Vertailuaine, n = 145, 143, 125, 129, 120.

Kuva 3. Havaittu FEV₁-muutos (litroina) lähtötilanteesta tyypin 2 diabetes mellitus -potilailla.

Faasien II ja III tutkimuksissa EXUBERALLA hoidettiin 2 498:aa tutkimushenkilöä, joista yhdeksän poissuljettiin tutkimuksista keuhkotoiminnan heikkenemisen vuoksi: FEV₁-arvo oli tutkimuksen päätyttyä heikentynyt ≥ 15 % lähtötilanteesta. Näiden tutkimushenkilöiden FEV₁-arvo heikkeni lähtötilanteesta keskimäärin 21 % (vaihteluväli 16–33 %), ja heitä hoidettiin EXUBERALLA keskimäärin 23 kuukautta. Tutkimuksesta poissuljetuista tutkimushenkilöistä kuuden keuhkotoimintaa tutkittiin seurannassa. Heistä viidellä FEV₁-arvo parani merkittävästi hoidon lopettamisen jälkeen ja

yhdeillä FEV₁-arvo ei heikentynyt enää lisää tutkimuksen lopussa mitatusta arvosta. Lisätietoja kolmesta muusta tutkimuksesta poissuljetusta tutkimushenkilöstä ei ole saatavilla.

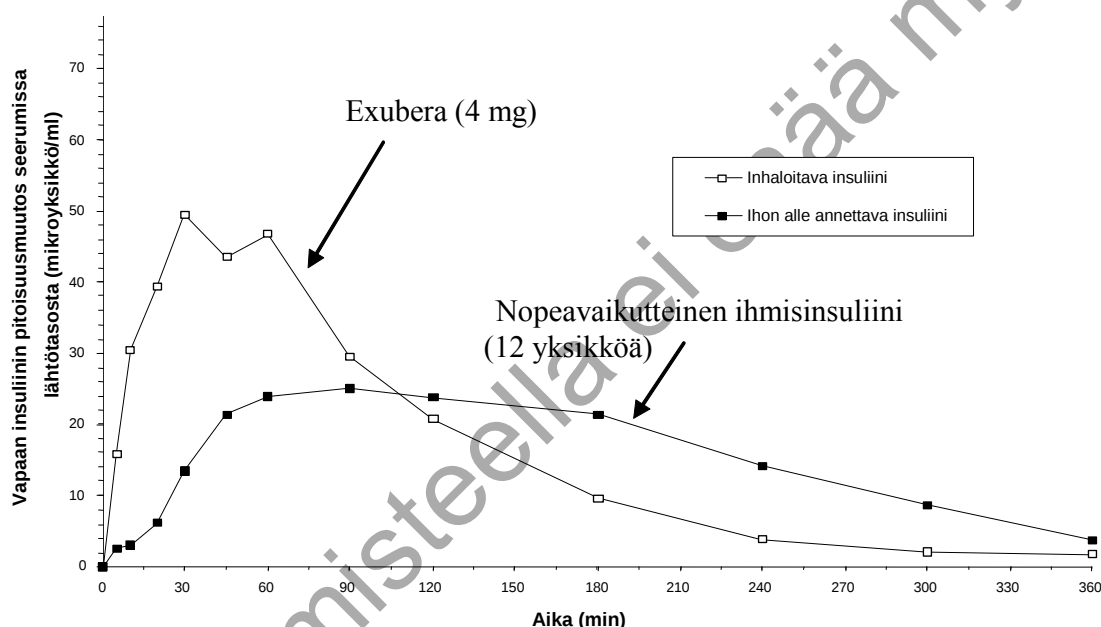
FEV₁-arvon korjaantuvuus

Hoitoryhmien väliset pienet erot (0,010 litraa vertailuaineen eduksi) hävisivät tyypin 1 diabeetikoilla 2 viikon kuluessa 12-viikkoisen EXUBERA-hoidon lopettamisesta. Tyypin 2 diabeetikoilla hoitoryhmien väliset pienet erot (0,039 litraa vertailuaineen eduksi) hävisivät 6 viikon kuluessa kaksivuotisen EXUBERA-hoidon lopettamisesta (kuva 3). Pienemmässä ryhmässä (n = 36), johon kuuluneita tyypin 1 ja 2 diabeetikoita hoidettiin EXUBERALLA > 36 kuukautta, hoidon lopettaminen suurensi keskimääräistä FEV₁-arvoa 0,036 litraa lopettamista seuranneiden 6 kuukauden aikana.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Inhaloitava ihmisinsuliini annostellaan keuhkoihin. Se imeytyy terveillä tutkimushenkilöillä ja tyypin 1 tai tyypin 2 diabeetikoilla yhtä nopeasti kuin nopeavaikutteiset insuliinianalogit ja nopeammin kuin ihon alle annettava nopeavaikutteinen ihmisinsuliini (ks. kuva 4).



Kuva 4. Vapaan insuliinin keskimääräiset pitoisuusmuutokset seerumissa (mikroyksikkö/ml) lihavilla tyypin 2 diabeetikoilla, joille annettiin joko 4 mg ihmisinsuliinia inhalaationa tai 12 yksikköä nopeavaikutteista ihmisinsuliinia ihonalaisena injektiona.

Aika insuliinin huippupitoisuuden saavuttamiseen (T_{max}) on inhaloitavalla ihmisinsuliinilla yleensä puolet lyhyempi kuin ihon alle annettavalla nopeavaikutteisella ihmisinsuliinilla. Inhaloitavan ihmisinsuliinin huippupitoisuus saavutetaan yleensä 45 minuutin kuluessa annostelusta.

Yksilönsisäinen vaihtelu insuliinin huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluneen ajan suhteen oli vähäisempää niillä tyypin 1 tai 2 diabeetikoilla, jotka saivat inhaloitavaa ihmisinsuliinia, kuin niillä, jotka saivat ihon alle annettavaa nopeavaikutteista ihmisinsuliinia.

Tyypin 1 diabetes mellitus -potilailla AUC-arvojen yksilönsisäinen vaihtelu oli inhaloitavalla ihmisinsuliinilla verrattavissa ihon alle annettavaan nopeavaikutteiseen ihmisinsuliiniin. C_{max} -arvon yksilönsisäinen vaihtelu on suurempaa inhaloitavalla insuliinilla kuin ihon alle annettavalla nopeavaikutteisella ihmisinsuliinilla. Lihavilla tyypin 2 diabeetikoilla C_{max} - ja AUC-arvojen yksilönsisäinen vaihtelu oli inhaloitavalla ihmisinsuliinilla verrattavissa ihon alle annettavaan nopeavaikutteiseen ihmisinsuliiniin tai sitä vähäisempää.

EXUBERAN suhteellinen biologinen hyötyosuus verrattuna ihon alle annettavaan nopeavaikutteiseen ihmisinsuliiniin on noin 10 %. Toisin kuin ihon alle annettavilla insuliinivalmisteilla, painoindeksi ei vaikuta EXUBERAN biologiseen hyötyosuuteen.

Terveille tutkimushenkilöille tehdyssä tutkimuksessa systeeminen altistus (AUC ja $C_{\max}$) inhaloitavalle ihmisinsuliinille suureni suurin piirtein suhteessa annokseen 1 mg:sta 6 mg:aan, kun tutkimushenkilöille annettiin enintään kaksi annoslevyä joko jompaakumpaa vahvuutta tai niiden yhdistelmää. Yhdessä tutkimuksessa verrattiin hoitoa kolmella 1 mg:n annoslevyllä hoitoon yhdellä 3 mg:n annoslevyllä: kolmen 1 mg:n annoslevyn inhalaatio tuotti noin 30 % suuremman $C_{\max}$ -arvon ja noin 40 % suuremman AUC-arvon kuin yhden 3 mg:n annoslevyn inhalaatio. Tämä osoittaa, ettei kolmea 1 mg:n annoslevyä voi korvata yhdellä 3 mg:n annoslevyllä (ks. 2, 4.2 ja 4.4).

Biologinen hyötyosuus oli terveillä tutkimushenkilöillä noin 40 % suurempi käytettäessä kolmea 1 mg:n kerta-annoslevyä kuin käytettäessä yhtä 3 mg:n kerta-annoslevyä. Erot biologisessa hyötyosuudessa näyttäisivät johtuvan 1 mg:n ja 3 mg:n kerta-annoslevyjen erilaisesta energia-massasuhteesta: kun kerta-annoslevy sisältää vähemmän jauhetta, inhalaattori hajottaa tai deagglomeroi jauheen tehokkaammin, jolloin pienten aerodynaamisten partikkeleiden osuus 1 mg:n kerta-annoslevyssä on suurempi (ks. 2 ja 4.4).

Jakautuminen

Inhaloitaessa suun kautta yksi kerta-annos ihmisinsuliinia jää kerta-annoslevyn koko sisällöstä noin 30 % joko kerta-annoslevyyn tai antolaitteeseen, 20 % suunieluun, 10 % keuhkoihin johtaviin ilmateihin ja 40 % kulkeutuu syväälle keuhkoihin.

Inhaloitava ihmisinsuliini ei kertynyt keuhkoihin eläintutkimuksissa.

Erityisryhmät

Tupakointi

Tupakointi lisää inhaloitavan ihmisinsuliinin imeytymisnopeutta ja -astetta huomattavasti ($C_{\max}$ suurenee noin 3–5-kertaiseksi ja AUC noin 2–3-kertaiseksi) ja voi siten suurentaa hypoglykemian riskiä (ks. 4.3 ja 4.5).

Kun EXUBERAA annettiin terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille 2 tunnin kuluttua passiivisesta altistuksesta tupakansavulle kontrolloidussa koeasetelmassa, insuliinin AUC-arvo pieneni noin 17 % ja $C_{\max}$ -arvo noin 30 % (ks. 4.5).

Hengityssairaudet (taustalla olevat keuhkosairaudet)

Inhaloitavaa ihmisinsuliinia käytettäessä AUC- ja $C_{\max}$ -arvot olivat hieman pienemmät lievää tai keskivaikeaa astmaa sairastaneilla ei-diabeetikoilla, joita ei hoidettu keuhkoputkia laajentavalla lääkkeellä, kuin tutkimushenkilöillä, joilla ei ollut astmaa.

Inhaloitavan ihmisinsuliinin imeytyminen vaikutti olevan suurempaa keuhkohtaumatautia sairastaneilla ei-diabeetikoilla verrattuna tutkimushenkilöihin, joilla ei ollut keuhkohtaumatautia (ks. 4.4).

Salbutamolin anto 30 minuuttia ennen EXUBERAA ei-diabeetikoille, joilla oli lievä tai keskivaikea astma, suurensi insuliinin AUC- ja $C_{\max}$ -arvoja 25–51 % verrattuna pelkän EXUBERAN antoon (ks. 4.2 ja 4.5).

Flutikasonin anto 30 minuuttia ennen EXUBERAA ei-diabeetikoille, joilla oli lievä tai keskivaikea astma, ei vaikuttanut EXUBERAN farmakokinetiikkaan (ks. 4.5).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Munuaisten heikentyneen toiminnan vaikutusta inhaloitavan ihmisinsuliinin imeytymiseen ei ole tutkittu (ks. 4.2).

Heikentynyt maksan toiminta

Maksan heikentyneen toiminnan vaikutusta inhaloitavan ihmisinsuliinin imeytymiseen ei ole tutkittu (ks. 4.2).

Sukupuoli

Inhaloitavan ihmisinsuliinin imeytymisessä ei ole havaittu ilmeisiä sukupuolieroja diabeetikoilla tai ei-diabeetikoilla.

Lapset ja nuoret

Inhaloitava ihmisinsuliini imeytyi nopeammin kuin nopeavaikutteinen ihmisinsuliini tyypin 1 diabetesta sairastaneilla lapsilla (6–11 v.) ja nuorilla (12–17 v.). Inhaloitavan ihmisinsuliinin ja ihon alle annettavan nopeavaikutteisen ihmisinsuliinin biologiset hyötyosuudet olivat verrattavissa biologisiin hyötyosuuksiin aikuisikäisillä tyypin 1 diabeetikoilla (ks. 4.2).

Iäkkäät potilaat

Inhaloitava ihmisinsuliini imeytyi iäkkäillä tyypin 2 diabeetikoilla nopeammin kuin ihon alle annettava nopeavaikutteinen ihmisinsuliini. Inhaloitavan ihmisinsuliinin ja ihon alle annettavan nopeavaikutteisen ihmisinsuliinin biologiset hyötyosuudet olivat verrattavissa biologisiin hyötyosuuksiin tyypin 2 diabetesta sairastaneilla nuorilla aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja apinoilla tehdyissä enintään 6 kuukauden inhalaatiotoksisuustutkimuksissa ei saatu näyttöä siitä, että inhaloitava insuliinijauhe olisi erityisen vaarallinen hengitysteille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Glysiini
Natriumsitraatti (dihydraattina)
Natriumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Foliosuojuksen avaamisen jälkeen: 3 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Foliosuojuksen avaamisen jälkeen: Säilytä alle 25 °C.

Kerta-annoslevyt: Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäättyä.

Säilytä inhalaattori ja sen tarvikkeet kuivassa paikassa.

Insuliini-inhalaattori: Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäättyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Yksi levyliuska sisältää 6 repäisylinjoin varustettua kerta-annoslevyä (PVC/alumiini). Viisi levyliuskaa on pakattu läpinäkyvään lämpömuovattuun muovialustaan (PET), jossa on kuivatusaine ja jota suojaa läpinäkyvä muovikansi (PET). Pakkausalausta on sinetöidyssä foliolaminaattipussissa, jossa on kuivatusainetta.

Pakkauskoot:

- pahvikotelo, jossa on 30 x 1 PVC/alumiinista tehtyä, repäisylinjoin varustettua kerta-annoslevyä (1 pussi)
- pahvikotelo, jossa on 60 x 1 PVC/alumiinista tehtyä, repäisylinjoin varustettua kerta-annoslevyä (2 pussia)
- pahvikotelo, jossa on 90 x 1 PVC/alumiinista tehtyä, repäisylinjoin varustettua kerta-annoslevyä (3 pussia)
- pahvikotelo, jossa on 180 x 1 PVC/alumiinista tehtyä, repäisylinjoin varustettua kerta-annoslevyä (6 pussia)
- pahvikotelo, jossa on 270 x 1 PVC/alumiinista tehtyä, repäisylinjoin varustettua kerta-annoslevyä (9 pussia)
- pahvikotelo, jossa on 60 x 1 PVC/alumiinista tehtyä, repäisylinjoin varustettua kerta-annoslevyä (2 pussia) ja 2 vaihdettavaa insuliininvapautinta
- pahvikotelo, jossa on 270 x 1 PVC/alumiinista tehtyä, repäisylinjoin varustettua kerta-annoslevyä (9 pussia) ja 6 vaihdettavaa insuliininvapautinta
- pahvikotelo, jossa on 90 x 1 PVC/alumiinista tehtyä, repäisylinjoin varustettua kerta-annoslevyä (3 pussia), 1 insuliini-inhalaattori, 1 varakammio ja 6 vaihdettavaa insuliininvapautinta

Insuliini-inhalaattorin, insuliininvapauttimien ja varakammion lisäpakkauksia on saatavilla.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

EXUBERA-kerta-annoslevyjä saa käyttää vain insuliini-inhalaattorin kanssa.

Insuliini-inhalaattori on vaihdettava uuteen kerran vuodessa.

Insuliininvapautin on vaihdettava uuteen joka toinen viikko.

Jos insuliini-inhalaattori altistuu käytön aikana vahingossa erittäin kosteille olosuhteille, inhalaattorin annostelema insuliiniannos yleensä pienenee. Tällöin insuliininvapautin on vaihdettava uuteen ennen seuraavaa inhalaatiota (ks. 4.4).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Limited
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13, 9NJ
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 24.1.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EXUBERA 3 mg inhalaatiojauhe, annosteltu

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kerta-annoslevy sisältää 3 mg ihmisinsuliinia.

Kolmen 1 mg:n kerta-annoslevyn annostelun tuottama altistus ihmisinsuliinille on merkittävästi suurempi kuin yhden 3 mg:n kerta-annoslevyn. Siksi yksi 3 mg:n kerta-annoslevy ja kolme 1 mg:n kerta-annoslevyä eivät ole keskenään vaihdettavissa (ks. 4.2, 4.4, 5.2).

Valmistettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla *Escherichia colissa*.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiojauhe, annosteltu

Valkoinen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

EXUBERALLA hoidetaan aikuispotilaiden tyypin 2 diabetes mellitusta, joka ei pysy riittävän hyvin hallinnassa suun kautta annettavilla diabeteslääkkeillä vaan vaatii insuliinihoitoa.

EXUBERALLA hoidetaan myös aikuispotilaiden tyypin 1 diabetes mellitusta yhdessä ihon alle annettavan pitkä- tai keskipitkävaikutteisen insuliinin kanssa, silloin kun inhaloitavan insuliinin lisäämisestä mahdollisesti saatavat edut arvioidaan suuremmiksi kuin mahdolliset turvallisuushaitat (ks. 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

EXUBERA (inhaloitava ihmisinsuliini) on nopeavaikutteinen ihmisinsuliini tyypin 1 ja tyypin 2 diabeteksen hoitoon. Inhaloitavaa ihmisinsuliinia voi käyttää joko yksinään tai yhdessä suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kanssa ja/tai ihon alle annettavien pitkä- ja keskipitkävaikutteisten insuliinien kanssa verensokeritasapainon optimoimiseksi.

EXUBERA on saatavilla 1 mg:n ja 3 mg:n kerta-annoslevyissä, joiden sisältö on tarkoitettu hengitettäväksi keuhkoihin suun kautta vain insuliini-inhalaattorin avulla.

Kolmen 1 mg:n kerta-annoslevyn inhalaatio peräkkäin tuottaa merkittävästi suuremman insuliinialtistuksen kuin yksi 3 mg:n kerta-annoslevyn inhalaatio. Siksi kolmea 1 mg:n kerta-annoslevyä ei saa korvata yhdellä 3 mg:n kerta-annoslevyllä (ks. 2, 4.4 ja 5.2).

Inhaloitavan ihmisinsuliinin vaikutus alkaa nopeammin kuin ihon alle annettavan nopeavaikutteisen ihmisinsuliinin. Koska inhaloitavan ihmisinsuliinin vaikutus alkaa nopeasti, se on otettava aterialla edeltävien 10 minuutin kuluessa.

Lääkärin tulee määrittää ja sovittaa aloitusannostus ja senjälkeinen annostus (annos ja ajoitus) yksilöllisesti kullekin potilaalle tämän vasten ja tarpeiden (esim. ruokavalio, fyysinen aktiivisuus ja elämäntapa) mukaan.

Vuorokausiannokset ja annon ajoitus

Insuliiniannostuksesta ei ole vakiintuneita sääntöjä. Suositeltava aloitusannos vuorokautta kohti perustuu kuitenkin seuraavaan kaavaan:

Ruumiinpaino (kg) x 0,15 mg/kg = kokonaisvuorokausiannos (mg). Kokonaisvuorokausiannos jaetaan kolmeen ennen ateriala otettavaan annokseen.

Taulukkoon 1 on laskettu potilaan ruumiinpainon perusteella ennen ateriala otettavat ohjeelliset EXUBERA-aloitusannokset:

Potilaan ruumiinpaino	Aloitusannos ateriala kohti	Ohjeellinen yksikköannos (IU)	1 mg:n kerta-annos-levyjä annosta kohti	3 mg:n kerta-annos-levyjä annosta kohti
30–39,9 kg	1 mg / ateriala	3 IU	1	-
40–59,9 kg	2 mg / ateriala	6 IU	2	-
60–79,9 kg	3 mg / ateriala	8 IU	-	1
80–99,9 kg	4 mg / ateriala	11 IU	1	1
100–119,9 kg	5 mg / ateriala	14 IU	2	1
120–139,9 kg	6 mg / ateriala	16 IU	-	2

Taulukko 1: Ohjeelliset EXUBERA-aloitusannokset ennen ateriala (laskettu potilaan ruumiinpainon perusteella)

1 mg:n kerta-annoslevy inhaloitavaa insuliinia vastaa noin 3:a yksikköä (IU) ihon alle annettavaa nopeavaikutteista ihmisinsuliinia. Yksi 3 mg:n kerta-annoslevy inhaloitavaa insuliinia vastaa noin 8:aa yksikköä ihon alle annettavaa nopeavaikutteista ihmisinsuliinia. Edellä olevassa taulukossa 1 on esitetty, mitä nopeavaikutteisen ihmisinsuliinin IU-yksikköannokset ovat ennen ateriala otettavina ohjeellisina EXUBERA-aloitusannoksina (milligrammoina).

Varovaisuutta on siis noudatettava, jos potilaan ruumiinpaino on alhainen. EXUBERAN käyttöä ei suositella potilaille, joiden annosta on titrattava kerralla vähemmän kuin 1 mg (ks. 4.4).

Annosta on ehkä muutettava ateriala, ravintoainekoostumuksen, vuorokaudenajan (insuliinintarve on suurempi aamuisin), ateriala edeltävän verensokeritason ja äskettäisen tai odotettavissa olevan fyysisen rasituksen mukaan.

Jos potilaalla ilmenee samanaikainen, perussairauteen vaikuttava hengityssairaus (esim. keuhkoputkitulehdus, ylähengitysteiden infektiot), verensokeripitoisuuksia on seurattava tarkoin ja annosta on ehkä muutettava yksilöllisesti (ks. 4.4).

Katso lisätietoja insuliini-inhalaattorin käytöstä erillisestä käyttöohjeesta.

Heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta

Jos potilaan maksan tai munuaisten toiminta on heikentynyt, hänen insuliinintarpeensa voi olla vähentynyt.

Lapset ja nuoret

Inhaloitavan ihmisinsuliinin pitkäaikaisturvallisuutta lapsidiabeetikoille ei ole varmistettu, minkä vuoksi sitä ei suositella alle 18-vuotiaille potilaille (ks. 5.2).

Läkkäät potilaat

Kokemukset inhaloitavan insuliinin käytöstä ≥ 75 -vuotiaille potilaille ovat vähäisiä.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Kokemukset inhaloitavan insuliinin käytöstä potilaille, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, ovat erittäin vähäisiä. Siksi sitä ei suositella tällaisille potilaille, jos heidän keuhkotoimintansa on merkittävästi heikentynyt.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Hypoglykemia.

EXUBERA-hoidon aikana ei saa tupakoida. Tupakointi on lopetettava vähintään 6 kuukautta ennen EXUBERA-hoidon aloittamista. Jos potilas aloittaa tupakoinnin tai ryhtyy tupakoimaan uudelleen hoidon aikana, EXUBERAN käyttö on heti lopetettava suurentuneen hypoglykemiariskin vuoksi ja käytettävä jotakin vaihtoehtoista hoitoa (ks. 5.2).

Huonosti hallinnassa oleva, epävakaata tai vaikea astma.

Vaikea (GOLD III tai IV) keuhkoastma (COPD).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaalle on annettava perusteelliset ohjeet inhalaattorin käytöstä (ks. Käyttöohjeet) EXUBERA-hoidon aloittamisen yhteydessä. Insuliinijauhe hengitetään sisään yhdellä hitaalla, tasaisella hengenvedolla inhalaattorin suukappaleen läpi. Tämän jälkeen hengitystä pidätetään 5 sekuntia ennen normaalia uloshengitystä. Inhalaatiotekniikan on oltava aina samanlainen ja vakioitu lääkkeen optimaalisen ja yhdenmukaisen annostelun takaamiseksi.

Valmistetta ei saa altistaa erittäin tai suhteellisen kosteille olosuhteille (esim. höyryinen kylpyhuone) annoksen ottamisen yhteydessä.

Jos insuliini-inhalaattori altistuu käytön aikana vahingossa erittäin kosteille olosuhteille, inhalaattorin annostelema insuliiniannos yleensä pienenee. Tällöin insuliininvapautin on vaihdettava uuteen ennen seuraavaa inhalaatiota (ks. 6.6).

Annostelu

Vaihto toiseen insuliinityyppiin tai -merkkiin on tehtävä tiiviissä lääketieteellisessä valvonnassa, koska annostusta on ehkä muutettava.

Kolmen 1 mg:n kerta-annoslevyn inhalaatio peräkkäin tuottaa merkittävästi suuremman insuliinialtistuksen kuin yksi 3 mg:n kerta-annoslevyn inhalaatio. Siksi kolmea 1 mg:n kerta-annoslevyä ei saa korvata yhdellä 3 mg:n kerta-annoslevyllä (ks. 2, 4.2 ja 5.2).

Jos 3 mg:n kerta-annoslevyä ei ole tilapäisesti saatavilla, sen sijasta on otettava kaksi 1 mg:n kerta-annoslevyä ja seurattava tarkoin verensokeripitoisuutta.

Yksi 1 mg:n kerta-annoslevy inhaloitavaa insuliinia vastaa noin 3:a yksikköä ihon alle annettavaa nopeavaikutteista ihmisinsuliinia. Varovaisuutta on siis noudatettava EXUBERAN käytössä, jos potilaan ruumiinpaino on alhainen. EXUBERAN käyttöä ei suositella potilaille, joiden annosta on titrattava kerralla vähemmän kuin 1 mg (ks. 4.2).

Hypoglykemia

Hypoglykemia on yleensä insuliinihoidon (mukaan lukien EXUBERAN ja monien suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden) tavallisin haittavaikutus, ja sitä voi ilmetä, jos insuliiniannos on liian suuri suhteessa insuliinintarpeeseen. Vaikeat ja etenkin toistuvat hypoglykemia-kohtaukset voivat aiheuttaa hermoston vaurioita. Pitkittyneet tai vaikeat hypoglykemia-kohtaukset voivat olla hengenvaarallisia.

Hypoglykemian oireet ilmenevät yleensä yhtäkkiä. Sen oireita voivat olla kylmänhiki, kylmä ja kalpea iho, uupumus, hermostuneisuus tai vapina, ahdistuneisuus, epätavallinen väsymys tai heikotus, sekavuus, keskittymisvaikeudet, tokkuraisuus, liiallinen näläntunne, näkömuutokset, päänsärky, pahoinvointi ja sydämentykytys. Vaikea hypoglykemia voi johtaa tajuttomuuteen ja/tai kouristuksiin ja aiheuttaa aivotoinnin ohimenevän tai pysyvän heikkenemisen ja jopa kuoleman.

Hypoglykemian voi yleensä korjata nauttimalla välittömästi hiilihydraatteja. Jotta tämä onnistuisi viivytyksettä, potilaan on pidettävä aina mukanaan glukoosia.

Aterian väliin jättäminen tai suunnittelematon kova fyysinen rasitus voi johtaa hypoglykemiaan. Jos potilaan verensokeritasapainoa saadaan huomattavasti parannettua esimerkiksi tehostetulla insuliinihoidolla, hypoglykemian tavanomaiset varoitusoireet voivat muuttua, mistä potilasta on ohjeistettava.

Hypoglykemian tavanomaiset varoitusoireet voivat hävitä potilaalla, joka on sairastanut diabetesta jo pitkään.

Muutamat potilaat, joilla ilmeni hypoglykeemisiä reaktioita eläinperäisestä insuliinista ihmisinsuliiniin siirtymisen jälkeen, ovat ilmoittaneet, että hypoglykemian varhaiset varoitusoireet olivat heikompia tai erilaisia kuin aiemmassa insuliinihoidossa.

Jos potilaan on matkustettava aikavyöhykkeeltä toiselle, häntä on kehoitettava keskustelemaan lääkärisä kanssa, koska matkalla insuliiniannos ja ateriat on ehkä nautittava eri aikaan kuin tavallisesti.

Riittämätön annostus tai hoidon lopetus, erityisesti insuliiniriippuvaisessa diabeteksessä, voi johtaa hyperglykemiaan ja diabeettiseen ketoasidoosiin. Nämä molemmat tilat voivat olla kuolemaan johtavia.

Jos inhaloitavaa EXUBERA-ihmisinsuliinia käytetään yhdessä muiden diabeteslääkkeiden kanssa, kunkin lääkkeen annos on sovittava tarkoin optimaaliseksi, jotta haluttu farmakologinen vaikutus saavutetaan.

Muut samanaikaisesti ilmenevät, perussairauteen vaikuttavat tilat, kuten muut sairaudet, tunne-elämän häiriöt ja stressi, voivat muuttaa insuliinintarvetta.

Keuhkoturvallisuus

Taustalla olevat hengityssairaudet

EXUBERAA ei saa käyttää potilaille, joilla on jokin keuhkosairaus, kuten astma tai keuhkohtaumatauti, koska tiedot EXUBERAN käytön turvallisuudesta tällaisille potilaille ovat riittämättömiä.

Keuhkoputkia laajentavien lääkeaineiden (esim. salbutamol) samanaikainen käyttö akuuttien hengitysoireiden lievityksessä voi lisätä EXUBERAN imeytymistä ja siten suurentaa hypoglykemiariskiä (ks. 4.5).

Hengitys

Joissakin harvinaisissa tapauksissa voi ilmetä bronkospasmeja. Jos potilaalla ilmenee bronkospasmi, hänen tulee keskeyttää EXUBERA-hoito ja hakeutua heti lääkäriin. Ennen kuin EXUBERA-hoito aloitetaan uudelleen, riskit on arvioitava huolellisesti, ja hoito voidaan aloittaa uudelleen vain tiiviissä lääketieteellisessä valvonnassa sairaalaolosuhteissa.

Keuhkotoiminnan heikkeneminen

Kliinisissä tutkimuksissa hoitoryhmien välillä on havaittu vertailuaineen eduksi pieniä mutta yhdenmukaisia eroja keuhkotoiminnan (erityisesti uloshengityksen sekuntitilavuuden, FEV₁-arvon) heikkenemisessä. Enintään kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa keuhkotoiminnan kiihtynyttä heikkenemistä ei todettu enää 3–6 kuukauden jälkeen. Hoitoryhmien väliset pienet erot hävisivät 6 viikon kuluessa kaksivuotisen hoidon lopettamisesta (ks. 4.8 ja 5.1).

EXUBERA-hoidon aloittavan potilaan keuhkotoiminta on aina tutkittava (esim. FEV₁-arvo spirometrialla) lähtötilanteessa. Inhaloitavan ihmisinsuliinin tehoa ja turvallisuutta sellaisille potilaille, joiden FEV₁-arvo on lähtötilanteessa < 70 % viitearvosta, ei ole varmistettu, eikä inhaloitavan ihmisinsuliinin käyttöä tällaisille potilaille suositella. Keuhkojen toimintatutkimukset on suositeltavaa uusua ensimmäisten kuuden hoitokuukauden jälkeen. Jos FEV₁-arvo on pienentynyt < 15 % kuuden kuukauden kuluttua, spirometria toistetaan, kun hoidon aloituksesta on kulunut yksi vuosi ja sen jälkeen vuosittain. Jos keuhkotoiminta on heikentynyt lähtötilanteesta 15–20 % tai > 500 ml kuuden kuukauden kuluttua, spirometria toistetaan 3 kuukauden kuluttua.

Jos potilaan FEV₁-arvo on todistettusti (eli tulokset vähintään kahdesta perättäisestä tutkimuksesta, joiden välillä 3–4 viikkoa) pienentynyt > 20 % lähtötilanteesta, on EXUBERA-hoito keskeytettävä ja potilasta seurattava kliinisen tarpeen mukaan. Saatavilla ei ole kokemuksia EXUBERA-hoidon uudelleen aloittamisesta potilaille, joiden keuhkotoiminta on palautunut.

Jos potilaalle kehittyä EXUBERA-hoidon aikana hengenahdistusta, on tutkittava mahdolliset keuhkoihin tai sydämeen liittyvät syyt. Jos potilaalla on keuhkoedeemaa tai keuhkotoiminta on heikentynyt kliinisesti merkittävästi, EXUBERA-hoito on keskeytettävä ja potilaan hoito vaihdettava injisoitavaan insuliiniin.

Hoidon aikana ilmenevät, potilaan perussairauteen vaikuttavat hengityssairaudet

Kliinisissä tutkimuksissa EXUBERAA on annettu potilaille, joilla ilmeni hoidon aikana jokin potilaan perussairauteen vaikuttava hengityssairaus (esim. keuhkoputkitulehdus, ylähengitysteiden infektio). Näissä tutkimuksissa ei todettu hypoglykemiariskin suurenemista eikä verensokeritasapainon heikkenemistä. Hoidon aikana ilmenevän, perussairauteen vaikuttavan hengityssairauden aikana on seurattava tarkoin verensokeripitoisuutta ja ehkä muutettava annosta tarpeen mukaan yksilöllisesti (ks. 4.2). EXUBERAN käytöstä keuhkokoumepotilaille ei ole kokemusta.

Entiset tupakoitsijat

EXUBERAN kliinisissä tutkimuksissa on äskettäin diagnosoitu primaarinen keuhkosityöpä kuudella EXUBERALLA hoidetulla potilaalla ja yhdellä vertailuaineella hoidetulla potilaalla. Lisäksi EXUBERAN markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu primaarinen keuhkosityöpä yhdellä EXUBERALLA hoidetulla potilaalla. EXUBERAN kliinisissä kontrolloiduissa tutkimuksissa uuden primaarisen keuhkosityövän ilmaantuvuus oli EXUBERALLA hoidetuilla potilailla 0,130 / 100 potilasvuotta tutkimuslääkkeelle altistumisaikana (5 tapausta 3 800 potilasvuoden aikana) ja vertailuaineella hoidetuilla potilailla 0,03 / 100 potilasvuotta (1 tapaus 3 900 potilasvuoden aikana). Tapauksia oli liian vähän, jotta olisi voitu selvittää, liittyykö näiden tapausten ilmeneminen EXUBERAAN. Kaikki potilaat, joilla keuhkosityöpä diagnosoitiin, olivat entisiä tupakoitsijoita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sokeriaineenvaihduntaan vaikuttavat monet aineet, joiden vuoksi insuliiniannosta on ehkä muutettava.

Aineita, jotka voivat voimistaa insuliinin verensokeripitoisuutta pienentävää vaikutusta ja lisätä hypoglykemiaherkyyttä, ovat suun kautta otettavat diabeteslääkkeet, angiotensiinikonvertaasin (ACE) estäjät, monoamiinioksidaasin (MAO) estäjät, epäselektiiviset beetasalpaajat, salisylaatit ja sulfonamidiantibiootit.

Salbutamolin anto ennen EXUBERAA voi lisätä insuliinin imeytymistä (ks. 5.2).

Flutikasonin anto ennen EXUBERAA ei näytä vaikuttavan insuliinin imeytymiseen (ks. 5.2).

Aktiivinen tupakointi lisää suuresti EXUBERAN imeytymisnopeutta ja -astetta. Sen sijaan passiivinen altistuminen tupakansavulle vähentää EXUBERAN imeytymisnopeutta ja -astetta tupakoimattomilla henkilöillä (ks. 4.3 ja 5.2).

Aineita, jotka voivat vähentää insuliinin verensokeripitoisuutta pienentävää vaikutusta, ovat kortikosteroidit, danatsoli, suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet, kilpirauhashormonit, kasvuhormoni, sympatomimeetit ja tiatsidit. Oktreotidi/lanreotidi voivat joko vähentää tai lisätä insuliinin tarvetta.

Beetasalpaajat voivat peittää hypoglykemian oireet. Alkoholi voi voimistaa ja pidentää insuliinin hypoglykeemistä vaikutusta.

EXUBERAN anto 10 minuuttia ennen salbutamolaa ei-diabeetikoille, joilla oli lievä tai keskivaikea astma, ei vaikuttanut salbutamolin keuhkoputkia avaavaan vasteeseen.

EXUBERAN käyttöä muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka voivat muuttaa lääkkeen imeytymistä keuhkoihin tai läpäisevyyttä keuhkoihin, ei ole tutkittu. Jos tällaista sairautta sairastavalle tai tällaisia lääkkeitä käyttävälle potilaalle annetaan inhaloitavaa ihmisinsuliinia, suositellaan verensokeripitoisuuden tarkkaa seurantaa ja annoksen asianmukaista sovittamista. Varovaisuutta on noudatettava EXUBERAN ja muiden lääkkeiden samanaikaisessa käytössä.

4.6 Raskaus ja imetys

Kliinisiä kokemuksia EXUBERAN käytöstä raskausaikana ei ole. Inhaloitava insuliini indusoi usein insuliinivasta-aineita, minkä aiheuttamaa riskiä sikiölle ei tunneta. Siksi EXUBERAA ei saa käyttää raskausaikana. Jos EXUBERALLA hoidettu potilas tulee raskaaksi, inhaloitava insuliini on vaihdettava sopivaan ihon alle annettavaan insuliiniin.

Imettävän naisen insuliiniannosta ja ruokavaliota on ehkä muutettava.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kuten muussakin insuliinihoidossa, hypoglykemia voi heikentää potilaan keskittymis- ja reaktiokykyä. Tämä voi aiheuttaa vaaran tilanteissa, joissa keskittymis- ja reaktiokyky ovat erityisen tärkeitä (kuten ajettaessa autoa tai käytettäessä koneita).

4.8 Haittavaikutukset

EXUBERAN turvallisuutta on arvioitu sekä yksinään käytettynä että yhdessä ihon alle annettavan insuliinin tai suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kanssa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui yli 2 700 tyypin 1 tai tyypin 2 diabeetikkoa. Heistä yli 1 975 aikuista altistettiin EXUBERALLE yli 6 kuukauden ajaksi ja yli 745 aikuista yli 2 vuoden ajaksi.

Seuraavassa taulukossa on lueteltu haittavaikutukset kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa EXUBERALLE altistettiin yli 1 970 potilasta.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥1/10)	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100)
Infektiot			Nielutulehdus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypoglykemia		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Hengenahdistus Erittävä yskä Nielun ärsytys Nielun kuivuminen	Nenäverenvuoto Bronkospasmi Hengityksen vinkuminen Dysfonia Nielun ja kurkunpään kipu Nielurisähäiriö
Ruoansulatuselimistö			Suun kuivuminen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Rintakipu

Huomaa: Koko kliinisessä tutkimusohjelmassa, mukaan lukien kontrolloimattomat jatkotutkimukset, raportoitiin kahdessa tapauksessa keuhkopussin nestekertymä, joiden yhteyttä hoitoon ei voitu poissulkea.

Hypoglykemia

Kuten muussakin insuliinihoidossa, hypoglykemia oli yleisimmin havaittu haittavaikutus EXUBERALLA hoidetuilla potilailla.

Yskä

Yskä ilmeni tyypillisesti muutaman sekunnin tai minuutin kuluessa insuliinin inhaloimisesta ja oli pääasiassa lievää. Yskä väheni ajan myötä. Yskän vuoksi EXUBERA-hoidon lopetti 1 % potilaista.

Hengenahdistus

Useimmissa tapauksissa (> 95 %) hengenahdistuksen ilmoitettiin olleen lievää tai keskivaikeaa. EXUBERALLA hoidetuista potilaista 0,4 % lopetti hoidon hengenahdistuksen vuoksi.

Rintakipu

Hoitoon liittyvinä haittavaikutuksina ilmoitettiin erilaisia rintaoireita, joista käytettiin nimitystä määrittämätön rintakipu. Suurin osa (> 95 %) näistä tapahtumista ilmoitettiin lieviksi tai keskivaikeiksi. Yksi tutkimushenkilö EXUBERA-ryhmässä ja yksi verrokkiryhmässä lopetti hoidon rintakivun vuoksi. Tärkeää oli se, että sepelvaltimotautiin liittyvien kaikista eri syistä johtuvien haittatapahtumien (kuten angina pectoriksen ja sydäninfarktin) ilmaantuvuus ei lisääntynyt EXUBERAN käytön yhteydessä.

Muut reaktiot

FEV₁-arvon pieneneminen

Verrokkiryhmän ja EXUBERA-ryhmän välillä havaittiin pieniä eroja FEV₁-arvon pienenemisessä. Enintään kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa FEV₁-arvon kiihtynyttä pienenemistä ei todettu enää 3–6 kuukauden jälkeen. Hoitoryhmien väliset erot hävisivät 6 viikon kuluessa kaksivuotisen EXUBERA-hoidon lopettamisesta (ks. 4.4 ja 5.1).

FEV₁-arvo pieneni ≥ 15 % lähtötilanteesta 1,3 %:lla EXUBERALLA hoidetuista tyypin 1 diabeetikoista ja 5,0 %:lla EXUBERALLA hoidetuista tyypin 2 diabeetikoista.

Insuliinivasta-aineet

Kuten muussakin insuliinihoidossa, EXUBERA-hoidossa potilaalle voi kehittyä vasta-aineita insuliinille. Kliinisissä tutkimuksissa insuliinivasta-aineita kehittyi useammin ja keskimääräiset insuliinivasta-ainetasot olivat korkeampia potilailla, joiden lääkitys vaihdettiin ihon alle annettavasta ihmisinsuliinista EXUBERAN, kuin tutkimushenkilöillä, jotka jatkoivat ihon alle annettavan ihmisinsuliinin käyttöä. Insuliinivasta-aineiden tasot olivat korkeampia tyypin 1 diabeetikoilla kuin tyypin 2 diabeetikoilla, ja tasot vakiintuivat 6–12 kuukauden altistuksen aikana molemmissa ryhmissä. Insuliinivasta-aineilla ei ole todettu olevan kliinistä merkitystä.

Yliherkkyyssreaktiot

Kuten muussakin insuliinihoidossa, EXUBERA-hoidon aikana voi ilmetä yleistyneitä allergisia reaktioita joissakin erittäin harvinaisissa tapauksissa. Tällaisiin insuliinin tai jonkin apuaineen aiheuttamiin reaktioihin voi esimerkiksi liittyä yleistyneitä ihoreaktioita, angioedeemaa, bronkospasmeja, hypotensiota ja sokki, jotka saattavat olla hengenvaarallisia (ks. 4.4, Hengitys).

Silmien turvotus ja taittovirheet

Insuliinihoito voi aiheuttaa natriumretentiota ja turvotusta. Insuliinihoidon aloittamisen yhteydessä voi ilmetä silmien taittovirheitä. Tällaiset vaikutukset ovat tavallisesti ohimeneviä.

4.9 Yliannostus

Hypoglykemiaa voi ilmetä, jos potilas saa liikaa insuliinia suhteessa ruoansaantiin, energiankulutukseen tai molempiin.

Lieviä hypoglykemia-kohtauksia voi tavallisesti hoitaa suun kautta otettavilla hiilihydraateilla. Lääkkeen annostusta ja potilaan ateriointi- ja liikuntatottumuksia on ehkä muutettava.

Vaikeampia kohtauksia, joihin liittyy kooma, kouristuskohtaus tai hermoston toiminnan heikkeneminen, voi hoitaa lihakseen tai ihon alle annettavalla glukagonilla (0,5–1 mg) tai laskimoon annettavalla väkevällä glukosilla. Jos vastetta glukagonille ei tule 10–15 minuutin kuluessa, potilaalle on annettava myös glukosia laskimoon.

Potilaan palattua tajuihinsa suositellaan hiilihydraattien antoa suun kautta relapsin estämiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

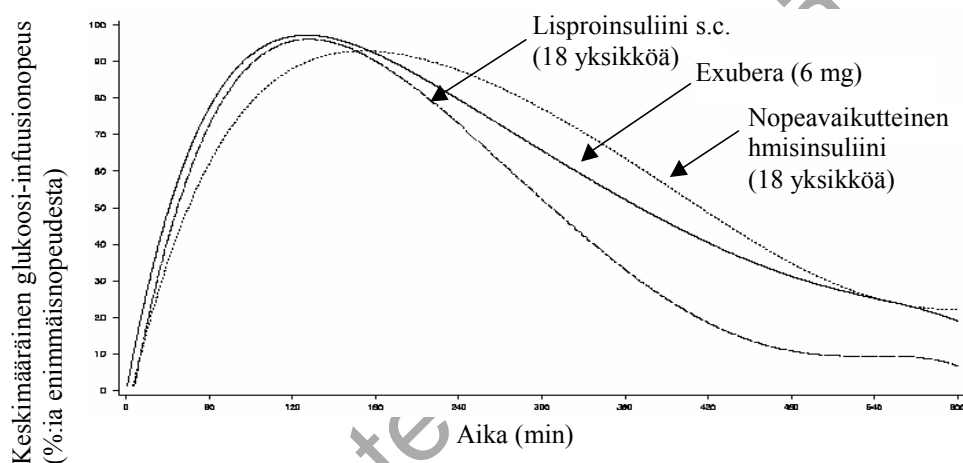
5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: diabeteslääkkeet, ATC-koodi: A10AF01

Vaikutustapa

Ihmisinsuliini pienentää verensokeripitoisuutta, edistää anabolisia vaikutuksia, vähentää katabolisia vaikutuksia, lisää glukoosin kulkeutumista soluihin ja glykokeenin muodostumista lihaksissa ja maksassa sekä parantaa pyruvaatin hyväksikäytettävyyttä. Se estää glykogenolyysiä ja glukoneogeneesiä, lisää maksan ja rasvakudoksen lipogeneesiä ja estää lipolyysiä. Se edistää myös aminohappojen soluunottoa ja proteiinisynteesiä sekä parantaa kaliumin soluunottoa.

Kuten nopeavaikutteisilla insuliinianalogeilla, inhaloitavan ihmisinsuliinin verensokeritasoa alentava vaikutus alkaa nopeammin kuin ihon alle annettavalla liukoisella ihmisinsuliinilla. Inhaloitavan ihmisinsuliinin verensokeritasoa alentavan vaikutuksen kesto on verrattavissa ihon alle annettavaan nopeavaikutteiseen ihmisinsuliiniin mutta on pidempi kuin nopeavaikutteisilla insuliinianalogeilla (ks. kuva 1).



Kuva 1. Keskimääräinen glukoosi-infuusionopeus normalisoituna kullakin tutkimushenkilöllä käytettyyn suurimpaan glukoosi-infuusionopeuteen vs aika terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä.

Inhaloitavan ihmisinsuliinin verensokeritasoa alentava vaikutus alkaa 10–20 minuutin kuluessa annostelusta ja enimmäisvaikutus saavutetaan noin 2 tunnin kuluttua inhalaatiosta. Vaikutus kestää noin 6 tuntia.

Tyypin 1 ja tyypin 2 diabeteksen hoidossa inhaloitavan ihmisinsuliinin verensokeritasoa alentava vaikutus alkaa nopeammin annostelua seuraavina lähitunteina kuin käytettäessä ihon alle annettavaa nopeavaikutteista ihmisinsuliinia.

Yksilönsisäinen vaihtelu inhaloitavan ihmisinsuliinin ja ihon alle annettavan nopeavaikutteisen ihmisinsuliinin verensokeritasoa alentavan vaikutuksen suhteen oli tyypin 1 ja tyypin 2 diabetes mellitus -potilailla yleensä samanveroista.

Inhaloitavan ihmisinsuliinin käytön yhteydessä esiintyy enemmän insuliinivasta-aineita ja korkeampia insuliinivasta-ainetasoja. Kuuden kuukauden prospektiivisessä kokeellisessa tutkimuksessa, johon osallistui tyypin 1 ja tyypin 2 diabeetikoita, inhaloitavan ihmisinsuliinin ei havaittu muuttavan glukoosin farmakodynamiikkaa.

Kliiniset lääketutkimukset

Kontrolloidut kliiniset tutkimukset tyypin 1 ja 2 diabeteksestä ovat osoittaneet, että EXUBERALLA saavutettava verensokeritasapainon tehokas hallinta ja ylläpito on verrattavissa ihon alle annettavaan nopeavaikutteiseen ihmisinsuliiniin.

Tyypin 1 diabetes

Tyypin 1 diabetesta koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa EXUBERAN ja pitkä- tai keskipitkävaikutteisen insuliinin yhdistelmähoito vähensi HbA_{1c}:tä samanasteisesti kuin pelkkä ihon alle annettava insuliini. Alle 7,0 prosentin HbA_{1c}-tavoitearvo saavutettiin prosentuaalisesti toisiinsa verrattavissa olevilla potilasmäärillä näissä kahdessa hoitoryhmässä.

Glukoosin paastoarvot plasmassa olivat merkittävästi pienemmät potilailla, jotka saivat jotakin EXUBERAA sisältänyttä hoitoa, kuin potilailla, jotka saivat pelkkää ihon alle annettavaa nopeavaikutteista ihmisinsuliinia.

Tyypin 2 diabetes

Tyypin 2 diabetesta koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa niillä potilailla, jotka saivat EXUBERAA yhdessä pitkä- tai keskipitkävaikutteisen insuliinin kanssa, HbA_{1c}:n muutokset olivat samanasteisia kuin niillä, jotka saivat pelkkää ihon alle annettavaa insuliinia.

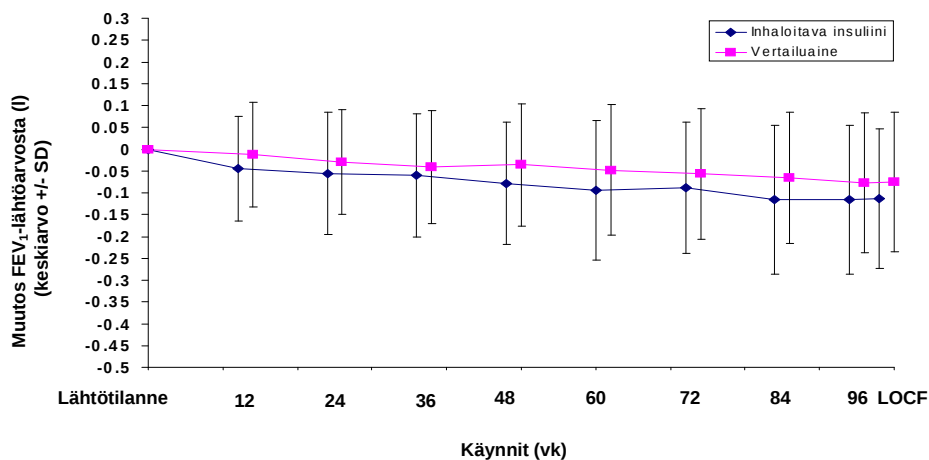
Glukoosin paastoarvot plasmassa olivat merkittävästi pienemmät potilailla, jotka saivat jotakin EXUBERAA sisältänyttä hoitoa, kuin potilailla, jotka saivat pelkkää ihon alle annettavaa insuliinia.

Kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistuneiden tyypin 2 diabeetikoiden verensokeritasapaino ei pysynyt riittävästi hallinnassa pelkästään suun kautta otettavilla lääkkeillä, HbA_{1c} parani enemmän potilailla, jotka saivat joko pelkkää EXUBERAA tai EXUBERAN ja suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden yhdistelmää, kuin potilailla, jotka saivat pelkkiä suun kautta otettavia lääkkeitä. Useimmissa näistä tutkimuksista alle 7,0 prosentin HbA_{1c}-arvo saavutettiin prosentuaalisesti suuremmalla osalla EXUBERAA sisältänyttä hoitoa saaneista potilaista kuin pelkkää suun kautta otettavaa diabeteslääkettä saaneista potilaista. Glukoosin paastoarvot plasmassa olivat samaa luokkaa tai pienemmät potilailla, jotka saivat EXUBERAA sisältänyttä hoitoa, kuin potilailla, jotka saivat pelkkää suun kautta otettavaa lääkettä. Tyypin 2 diabeetikoilla, joilla verensokeritaso pysyi riittävän hyvin hallinnassa suun kautta annettavilla diabeteslääkkeillä, inhaloitava insuliini ei enää parantanut verensokeritasapainoa.

FEV₁-arvon pieneneminen

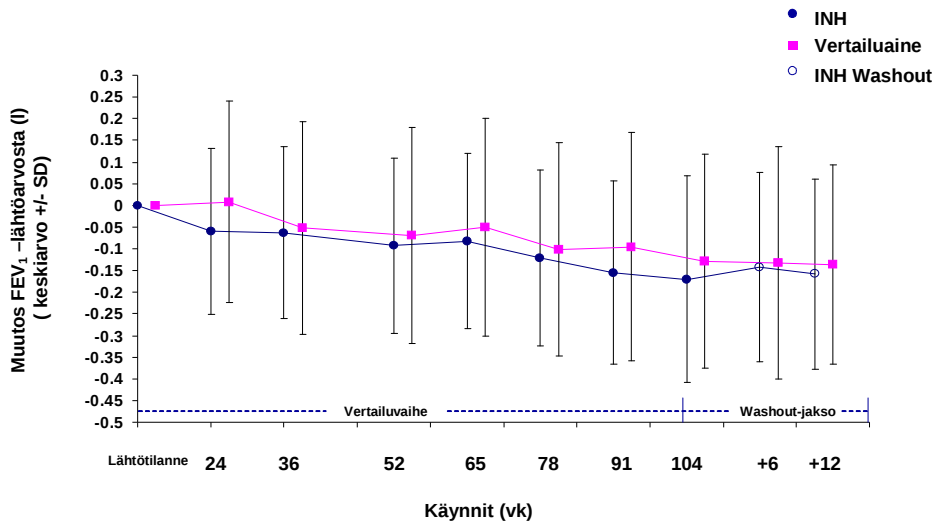
EXUBERA-hoidon aloittamisen jälkeisiä FEV₁-muutoksia on tutkittu avoimissa tutkimuksissa rinnakkaisryhmiin satunnaistetuilla tyypin 1 ja tyypin 2 diabeetikoilla. Keuhkotoiminta heikkeni tutkimusaikana sekä EXUBERALLA että vertailuaineella hoidetuilla tutkimushenkilöillä (kuvat 2 ja 3). Kahden hoitovuoden jälkeen hoitoryhmien välillä todettiin pieniä FEV₁-eroja (vertailuaineen eduksi) lähtötilanteeseen verrattuna: muutos oli 0,034 litraa tyypin 1 diabeetikoilla ja 0,039 litraa tyypin 2 diabeetikoilla.

FEV₁-arvo pieneni ≥ 15 % lähtötilanteesta 1,3 %:lla EXUBERALLA ja 1,0 %:lla vertailuaineella hoidetuista tyypin 1 diabeetikoista sekä 5,0 %:lla EXUBERALLA ja 3,4 %:lla vertailuaineella hoidetuista tyypin 2 diabeetikoista.



n = tutkimushenkilöitä (lkm) lähtötilanteesta ja viikoilla 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, LOCF. Inhaloitava insuliini n = 236, 231, 233, 233, 235, 235, 226, 217, 208, 236. Vertailuaine n = 253, 238, 252, 248, 252, 249, 230, 224, 216, 253.

Kuva 2. Havaittu FEV₁-muutos (l) lähtötilanteesta tyypin 1 diabetes mellitus -potilailla.



n = tutkimushenkilöitä (lkm) lähtötilanteesta ja viikoilla 52, 104, +6 ja +12. Inhaloitava insuliini ja inhaloitava insuliini-washout, n = 158, 155, 143, 139, 123. Vertailuaine, n = 145, 143, 125, 129, 120.

Kuva 3. Havaittu FEV₁-muutos (litroina) lähtötilanteesta tyypin 2 diabetes mellitus -potilailla.

Faasien II ja III tutkimuksissa EXUBERALLA hoidettiin 2 498:aa tutkimushenkilöä, joista yhdeksän poissuljettiin tutkimuksista keuhkotoiminnan heikkenemisen vuoksi: FEV₁-arvo oli tutkimuksen päättyessä heikentynyt $\geq 15\%$ lähtötilanteesta. Näiden tutkimushenkilöiden FEV₁-arvo heikkeni lähtötilanteesta keskimäärin 21 % (vaihteluväli 16–33 %), ja heitä hoidettiin EXUBERALLA keskimäärin 23 kuukautta. Tutkimuksesta poissuljetuista tutkimushenkilöistä kuuden keuhkotoimintaa tutkittiin seurannassa. Heistä viidellä FEV₁-arvo parani merkittävästi hoidon lopettamisen jälkeen ja

yhdeillä FEV₁-arvo ei heikentynyt enää lisää tutkimuksen lopussa mitatusta arvosta. Lisätietoja kolmesta muusta tutkimuksesta poissuljetusta tutkimushenkilöstä ei ole saatavilla.

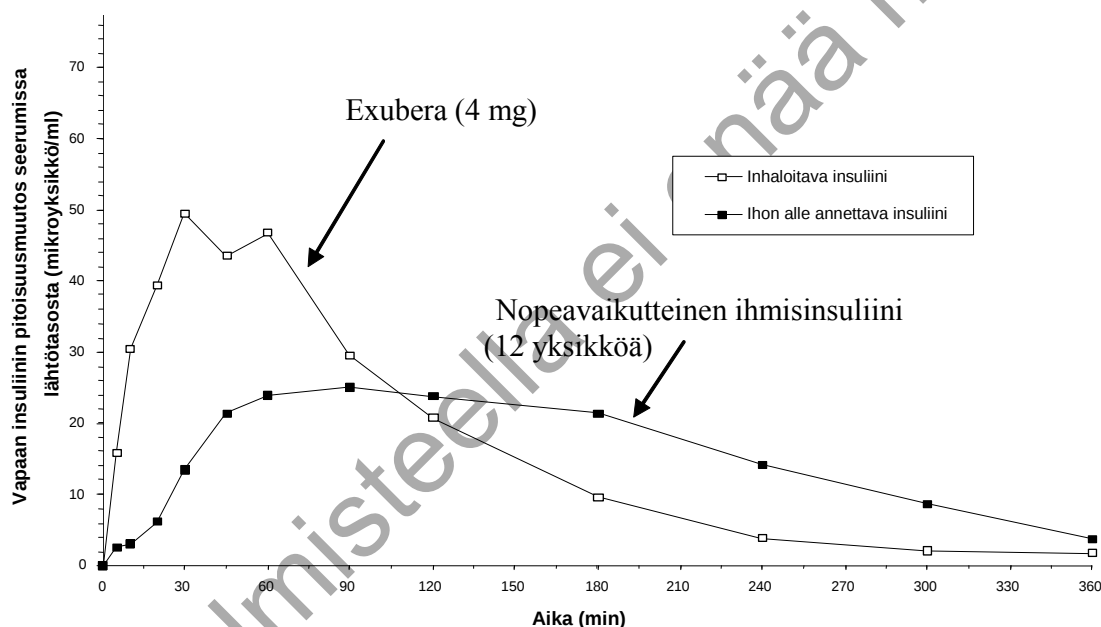
FEV₁-arvon korjaantuvuus

Hoitoryhmien väliset pienet erot (0,010 litraa vertailuaineen eduksi) hävisivät tyypin 1 diabeetikoilla 2 viikon kuluessa 12-viikkoisen EXUBERA-hoidon lopettamisesta. Tyypin 2 diabeetikoilla hoitoryhmien väliset pienet erot (0,039 litraa vertailuaineen eduksi) hävisivät 6 viikon kuluessa kaksivuotisen EXUBERA-hoidon lopettamisesta (kuva 3). Pienemmässä ryhmässä (n = 36), johon kuuluneita tyypin 1 ja 2 diabeetikoita hoidettiin EXUBERALLA > 36 kuukautta, hoidon lopettaminen suurensi keskimääräistä FEV₁-arvoa 0,036 litraa lopettamista seuranneiden 6 kuukauden aikana.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Inhaloitava ihmisinsuliini annostellaan keuhkoihin. Se imeytyy terveillä tutkimushenkilöillä ja tyypin 1 tai tyypin 2 diabeetikoilla yhtä nopeasti kuin nopeavaikutteiset insuliinianalogit ja nopeammin kuin ihon alle annettava nopeavaikutteinen ihmisinsuliini (ks. kuva 4).



Kuva 4. Vapaan insuliinin keskimääräiset pitoisuusmuutokset seerumissa (mikroyksikkö/ml) lihavilla tyypin 2 diabeetikoilla, joille annettiin joko 4 mg ihmisinsuliinia inhalaationa tai 12 yksikköä nopeavaikutteista ihmisinsuliinia ihonalaisena injektiona.

Aika insuliinin huippupitoisuuden saavuttamiseen (T_{max}) on inhaloitavalla ihmisinsuliinilla yleensä puolet lyhyempi kuin ihon alle annettavalla nopeavaikutteisella ihmisinsuliinilla. Inhaloitavan ihmisinsuliinin huippupitoisuus saavutetaan yleensä 45 minuutin kuluessa annostelusta.

Yksilönsisäinen vaihtelu insuliinin huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluneen ajan suhteen oli vähäisempää niillä tyypin 1 tai 2 diabeetikoilla, jotka saivat inhaloitavaa ihmisinsuliinia, kuin niillä, jotka saivat ihon alle annettavaa nopeavaikutteista ihmisinsuliinia.

Tyypin 1 diabetes mellitus -potilailla AUC-arvojen yksilönsisäinen vaihtelu oli inhaloitavalla ihmisinsuliinilla verrattavissa ihon alle annettavaan nopeavaikutteiseen ihmisinsuliiniin. C_{max} -arvon yksilönsisäinen vaihtelu on suurempaa inhaloitavalla insuliinilla kuin ihon alle annettavalla nopeavaikutteisella ihmisinsuliinilla. Lihavilla tyypin 2 diabeetikoilla C_{max} - ja AUC-arvojen yksilönsisäinen vaihtelu oli inhaloitavalla ihmisinsuliinilla verrattavissa ihon alle annettavaan nopeavaikutteiseen ihmisinsuliiniin tai sitä vähäisempää.

EXUBERAN suhteellinen biologinen hyötyosuus verrattuna ihon alle annettavaan nopeavaikutteiseen ihmisinsuliiniin on noin 10 %. Toisin kuin ihon alle annettavilla insuliinivalmisteilla, painoindeksi ei vaikuta EXUBERAN biologiseen hyötyosuuteen.

Terveille tutkimushenkilöille tehdyssä tutkimuksessa systeeminen altistus (AUC ja $C_{\max}$) inhaloitavalle ihmisinsuliinille suureni suurin piirtein suhteessa annokseen 1 mg:sta 6 mg:aan, kun tutkimushenkilöille annettiin enintään kaksi annoslevyä joko jompaakumpaa vahvuutta tai niiden yhdistelmää. Yhdessä tutkimuksessa verrattiin hoitoa kolmella 1 mg:n annoslevyllä hoitoon yhdellä 3 mg:n annoslevyllä: kolmen 1 mg:n annoslevyn inhalaatio tuotti noin 30 % suuremman $C_{\max}$ -arvon ja noin 40 % suuremman AUC-arvon kuin yhden 3 mg:n annoslevyn inhalaatio. Tämä osoittaa, ettei kolmea 1 mg:n annoslevyä voi korvata yhdellä 3 mg:n annoslevyllä (ks. 2, 4.2 ja 4.4).

Biologinen hyötyosuus oli terveillä tutkimushenkilöillä noin 40 % suurempi käytettäessä kolmea 1 mg:n kerta-annoslevyä kuin käytettäessä yhtä 3 mg:n kerta-annoslevyä. Erot biologisessa hyötyosuudessa näyttäisivät johtuvan 1 mg:n ja 3 mg:n kerta-annoslevyjen erilaisesta energia-massasuhteesta: kun kerta-annoslevy sisältää vähemmän jauhetta, inhalaattori hajottaa tai deagglomeroi jauheen tehokkaammin, jolloin pienten aerodynaamisten partikkeleiden osuus 1 mg:n kerta-annoslevyssä on suurempi (ks. 2 ja 4.4).

Jakautuminen

Inhaloitaessa suun kautta yksi kerta-annos ihmisinsuliinia jää kerta-annoslevyn koko sisällöstä noin 30 % joko kerta-annoslevyyn tai antolaitteeseen, 20 % suunieluun, 10 % keuhkoihin johtaviin ilmateihin ja 40 % kulkeutuu syvälle keuhkoihin.

Inhaloitava ihmisinsuliini ei kertynyt keuhkoihin eläintutkimuksissa.

Erityisryhmät

Tupakointi

Tupakointi lisää inhaloitavan ihmisinsuliinin imeytymisnopeutta ja -astetta huomattavasti ($C_{\max}$ suurenee noin 3–5-kertaiseksi ja AUC noin 2–3-kertaiseksi) ja voi siten suurentaa hypoglykemian riskiä (ks. 4.3 ja 4.5).

Kun EXUBERAA annettiin terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille 2 tunnin kuluttua passiivisesta altistuksesta tupakansavulle kontrolloidussa koeasetelmassa, insuliinin AUC-arvo pieneni noin 17 % ja $C_{\max}$ -arvo noin 30 % (ks. 4.5).

Hengityssairaudet (taustalla olevat keuhkosairaudet)

Inhaloitavaa ihmisinsuliinia käytettäessä AUC- ja $C_{\max}$ -arvot olivat hieman pienemmät lievää tai keskivaikeaa astmaa sairastaneilla ei-diabeetikoilla, joita ei hoidettu keuhkoputkia laajentavalla lääkkeellä, kuin tutkimushenkilöillä, joilla ei ollut astmaa.

Inhaloitavan ihmisinsuliinin imeytyminen vaikutti olevan suurempaa keuhkohtaumatautia sairastaneilla ei-diabeetikoilla verrattuna tutkimushenkilöihin, joilla ei ollut keuhkohtaumatautia (ks. 4.4).

Salbutamolin anto 30 minuuttia ennen EXUBERAA ei-diabeetikoille, joilla oli lievä tai keskivaikea astma, suurensi insuliinin AUC- ja $C_{\max}$ -arvoja 25–51 % verrattuna pelkän EXUBERAN antoon (ks. 4.2 ja 4.5).

Flutikasonin anto 30 minuuttia ennen EXUBERAA ei-diabeetikoille, joilla oli lievä tai keskivaikea astma, ei vaikuttanut EXUBERAN farmakokinetiikkaan (ks. 4.5).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Munuaisten heikentyneen toiminnan vaikutusta inhaloitavan ihmisinsuliinin imeytymiseen ei ole tutkittu (ks. 4.2).

Heikentynyt maksan toiminta

Maksan heikentyneen toiminnan vaikutusta inhaloitavan ihmisinsuliinin imeytymiseen ei ole tutkittu (ks. 4.2).

Sukupuoli

Inhaloitavan ihmisinsuliinin imeytymisessä ei ole havaittu ilmeisiä sukupuolieroja diabeetikoilla tai ei-diabeetikoilla.

Lapset ja nuoret

Inhaloitava ihmisinsuliini imeytyi nopeammin kuin nopeavaikutteinen ihmisinsuliini tyypin 1 diabetesta sairastaneilla lapsilla (6–11 v.) ja nuorilla (12–17 v.). Inhaloitavan ihmisinsuliinin ja ihon alle annettavan nopeavaikutteisen ihmisinsuliinin biologiset hyötyosuudet olivat verrattavissa biologisiin hyötyosuuksiin aikuisikäisillä tyypin 1 diabeetikoilla (ks. 4.2).

Iäkkäät potilaat

Inhaloitava ihmisinsuliini imeytyi iäkkäillä tyypin 2 diabeetikoilla nopeammin kuin ihon alle annettava nopeavaikutteinen ihmisinsuliini. Inhaloitavan ihmisinsuliinin ja ihon alle annettavan nopeavaikutteisen ihmisinsuliinin biologiset hyötyosuudet olivat verrattavissa biologisiin hyötyosuuksiin tyypin 2 diabetesta sairastaneilla nuorilla aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja apinoilla tehdyissä enintään 6 kuukauden inhalaatiotoksisuustutkimuksissa ei saatu näyttöä siitä, että inhaloitava insuliinijauhe olisi erityisen vaarallinen hengitysteille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Glysiini
Natriumsitraatti (dihydraattina)
Natriumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Foliosuojuksen avaamisen jälkeen: 3 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Foliosuojuksen avaamisen jälkeen: Säilytä alle 25 °C.

Kerta-annoslevyt: Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäättyä.

Säilytä inhalaattori ja sen tarvikkeet kuivassa paikassa.

Insuliini-inhalaattori: Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäättyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Yksi levyliuska sisältää 6 repäisylinjoin varustettua kerta-annoslevyä (PVC/alumiini). Viisi levyliuskaa on pakattu läpinäkyvään lämpömuovattuun muovialustaan (PET), jossa on kuivatusaine ja jota suojaa läpinäkyvä muovikansi (PET). Pakkausalusta on sinetöidyssä foliolaminaattipussissa, jossa on kuivatusainetta.

Pakkauskoot:

- pahvikotelo, jossa on 30 x 1 PVC/alumiinista tehtyä, repäisylinjoin varustettua kerta-annoslevyä (1 pussi)
- pahvikotelo, jossa on 60 x 1 PVC/alumiinista tehtyä, repäisylinjoin varustettua kerta-annoslevyä (2 pussia)
- pahvikotelo, jossa on 90 x 1 PVC/alumiinista tehtyä, repäisylinjoin varustettua kerta-annoslevyä (3 pussia)
- pahvikotelo, jossa on 180 x 1 PVC/alumiinista tehtyä, repäisylinjoin varustettua kerta-annoslevyä (6 pussia)
- pahvikotelo, jossa on 270 x 1 PVC/alumiinista tehtyä, repäisylinjoin varustettua kerta-annoslevyä (9 pussia)
- pahvikotelo, jossa on 60 x 1 PVC/alumiinista tehtyä, repäisylinjoin varustettua kerta-annoslevyä (2 pussia) ja 2 vaihdettavaa insuliininvapautinta
- pahvikotelo, jossa on 90 x 1 PVC/alumiinista tehtyä, repäisylinjoin varustettua kerta-annoslevyä (3 pussia) ja 2 vaihdettavaa insuliininvapautinta
- pahvikotelo, jossa on 180 x 1 PVC/alumiinista tehtyä, repäisylinjoin varustettua kerta-annoslevyä (6 pussia) ja 2 vaihdettavaa insuliininvapautinta
- pahvikotelo, jossa on 270 x 1 PVC/alumiinista tehtyä, repäisylinjoin varustettua kerta-annoslevyä (9 pussia) ja 6 vaihdettavaa insuliininvapautinta
- pahvikotelo, jossa on 90 x 1 PVC/alumiinista tehtyä, repäisylinjoin varustettua kerta-annoslevyä (3 pussia), 1 insuliini-inhalaattori, 1 varakammio ja 6 vaihdettavaa insuliininvapautinta

Insuliini-inhalaattorin, insuliininvapauttimien ja varakammion lisäpakkauksia on saatavilla.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

EXUBERA-kerta-annoslevyjä saa käyttää vain insuliini-inhalaattorin kanssa.

Insuliini-inhalaattori on vaihdettava uuteen kerran vuodessa.

Insuliininvapautin on vaihdettava uuteen joka toinen viikko.

Jos insuliini-inhalaattori altistuu käytön aikana vahingossa erittäin kosteille olosuhteille, inhalaattorin annostelema insuliiniannos yleensä pienenee. Tällöin insuliininvapautin on vaihdettava uuteen ennen seuraavaa inhalaatiota (ks. 4.4).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Limited
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13, 9NJ
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 24.1.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN
(VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA(T)
JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTUSLUVAN (VALMISTUSLUPIEN) HALTIJA(T)**
- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA(T) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTUSLUVAN (VALMISTUSLUPIEN) HALTIJA(T)

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

• **MYYNTELUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

• **EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- Myyntiluvan haltijan on toteutettava kansallisesti ennen valmisteen markkinointia koulutussuunnitelma jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten kanssa sovitulla tavalla.

Myyntiluvan haltijan on osana tätä suunnitelmaa toimitettava terveydenhoidon ammattihenkilöille näille ja potilaille suunnattuja koulutusmateriaaleja, joilla pyritään minimoimaan riskit ja tukemaan potilasta valmisteen turvallisessa ja tehokkaassa käytössä.

Koulutusmateriaalin tulee antaa riittävä opastus seuraavista seikoista, joilla pyritään minimoimaan haittavaikutukset ja tukemaan valmisteen tehokasta käyttöä:

- yhdenmukaisen, vakioitun inhaled-tekniikan tarve valmisteen optimaalisen ja yhdenmukaisen annostelun takaamiseksi
- insuliini-inhalattoriin liittyvä erityinen varotoimi
- hypoglykemia
- 1 mg:n ja 3 mg:n annokset eivät ole samanarvoisia
- annosmuutosten suuruusluokka ja tästä seuraavat varotoimet
- keuhkotoiminnan muutos ja keuhkotoiminnan seurannan tarve
- tupakoinnin indusoimat farmakokinetiikan muutokset
- harvinaiset keuhkotapahtumat
- kohonneet insuliinivasta-ainetasot
- suositukset erityispotilasryhmille: taustalla olevat keuhkosairaudet, kuten astma ja keuhkohtaumatauti; kongestiivinen sydämen vajaatoiminta; raskaus; lapset ja nuoret.

• **MUUT EHDOT**

Myyntiluvan haltijan on varmistauduttava lääketurvajärjestelmän toimintavalmiudesta ja toimivuudesta, ennen kuin valmiste tuodaan markkinoille.

Myyntiluvan haltija sitoutuu suorittamaan lääketurvasuunnitelmassa mainitut tutkimukset ja lääketurvatoiminnan lisätoimenpiteet.

Päivitetty riskienhallintasuunnitelma, joka noudattaa ihmislääkevalmistekomitean (CHMP) ohjeistoa ihmisille tarkoitettuja lääkevalmisteita koskevista riskienhallintajärjestelmistä, on toimitettava samanaikaisesti turvallisuuskatsausten kanssa; 60 päivän kuluessa tärkeän (lääketurvatoimintaan tai riskienminimointiin liittyvän) tapahtuman saavuttamisesta; kun tutkimustulokset ovat saatavilla tai toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo/Kerta-annoslevyt (30, 60, 90, 180 ja 270)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EXUBERA 1 mg inhalaatiojauhe, annosteltu
Ihmisinsuliini

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kerta-annoslevy sisältää 1 mg ihmisinsuliinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Muut aineet: Mannitoli, glysiini, natriumsitraatti (dihydraattina), natriumhydroksidi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Inhalaatiojauhe, annosteltu

30 x 1 kerta-annoslevyä, joissa repäisylinjat
60 x 1 kerta-annoslevyä, joissa repäisylinjat
90 x 1 kerta-annoslevyä, joissa repäisylinjat
180 x 1 kerta-annoslevyä, joissa repäisylinjat
270 x 1 kerta-annoslevyä, joissa repäisylinjat

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Inhalaatioon.

Käytettäväksi vain insuliini-inhalaattorin kanssa.

Lue pakkausseloste ja inhalaattorin käyttöohjeet ennen käyttöä.

Älä korvaa yhtä 3 mg:n kerta-annoslevyä kolmella 1 mg:n kerta-annoslevyllä. Jos saatavilla ei ole 3 mg:n kerta-annoslevyjä, ota sen sijasta vain kaksi 1 mg:n kerta-annoslevyä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.: {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Foliosuojuksen avaamisen jälkeen: Säilytä alle 25 °C. Käytä 3 kuukauden kuluessa avaamisesta.

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. ERÄNUMERO

Batch: {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

EXUBERA 1 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EXUBERA 1 mg inhalaatiojauhe, annosteltu
Ihmisinsuliini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pfizer Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP{KKVVVV}

4. ERÄNUMERO

Lot{numero}

5. MUUTA

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:
(FOLIOSUOJUS)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EXUBERA 1 mg inhalaatiojauhe, annosteltu
Ihmisinsuliini

2. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Inhalaatiojauhe, annosteltu

30 x 1 kerta-annoslevyä, joissa repäisylinjat

3. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Inhalaatioon

Älä korvaa yhtä 3 mg:n kerta-annoslevyä kolmella 1 mg:n kerta-annoslevyllä. Jos saatavilla ei ole 3 mg:n kerta-annoslevyjä, ota sen sijasta vain kaksi 1 mg:n kerta-annoslevyä.

4. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

5. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pfizer Limited

6. ERÄNUMERO

Lot:

7. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo/Kerta-annoslevyt (60, 90, 270)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EXUBERA 1 mg inhalaatiojauhe, annosteltu
Ihmisinsuliini

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kerta-annoslevy sisältää 1 mg ihmisinsuliinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Muut aineet: Mannitoli, glysiini, natriumsitraatti (dihydraattina), natriumhydroksidi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Inhalaatiojauhe, annosteltu

Pahvikotelo, jossa on 60 x 1 PVC/alumiinista tehtyä, repäisylinjoin varustettua kerta-annoslevyä (2 pussia) ja 2 vaihdettavaa insuliininvapautinta

Pahvikotelo, jossa on 270 x 1 PVC/alumiinista tehtyä, repäisylinjoin varustettua kerta-annoslevyä (9 pussia) ja 6 vaihdettavaa insuliininvapautinta

Pahvikotelo, jossa on 90 x 1 PVC/alumiinista tehtyä, repäisylinjoin varustettua kerta-annoslevyä (3 pussia), 1 insuliini-inhalaattori, 1 varakammio ja 6 vaihdettavaa insuliininvapautinta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Inhalaatioon.

Käytettäväksi vain insuliini-inhalaattorin kanssa.

Lue pakkausseloste ja inhalaattorin käyttöohjeet ennen käyttöä.

Älä korvaa yhtä 3 mg:n kerta-annoslevyä kolmella 1 mg:n kerta-annoslevyllä. Jos saatavilla ei ole 3 mg:n kerta-annoslevyjä, ota sen sijasta vain kaksi 1 mg:n kerta-annoslevyä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.: {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Foliosuojuksen avaamisen jälkeen: Säilytä alle 25 °C. Käytä 3 kuukauden kuluessa avaamisesta.

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Iso-Britannia

12. MYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Batch: {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

EXUBERA 1 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo/Kerta-annoslevyt (60, 90, 180, 270)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EXUBERA 3 mg inhalaatiojauhe, annosteltu
Ihmisinsuliini

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kerta-annoslevy sisältää 3 mg ihmisinsuliinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Muut aineet: Mannitoli, glysiini, natriumsitraatti (dihydraattina), natriumhydroksidi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Inhalaatiojauhe, annosteltu

30 x 1 kerta-annoslevyä, joissa repäisylinjat
60 x 1 kerta-annoslevyä, joissa repäisylinjat
90 x 1 kerta-annoslevyä, joissa repäisylinjat
180 x 1 kerta-annoslevyä, joissa repäisylinjat
270 x 1 kerta-annoslevyä, joissa repäisylinjat

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Inhalaatioon.

Käytettäväksi vain insuliini-inhalaattorin kanssa.

Lue pakkausseloste ja inhalaattorin käyttöohjeet ennen käyttöä.

Älä korvaa yhtä 3 mg:n kerta-annoslevyä kolmella 1 mg:n kerta-annoslevyllä. Jos saatavilla ei ole 3 mg:n kerta-annoslevyjä, ota sen sijasta vain kaksi 1 mg:n kerta-annoslevyä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.: {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Foliosuojuksen avaamisen jälkeen: Säilytä alle 25 °C. Käytä 3 kuukauden kuluessa avaamisesta.

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. ERÄNUMERO

Batch: {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

EXUBERA 3 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EXUBERA 3 mg inhalaatiojauhe, annosteltu
Ihmisinsuliini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pfizer Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP{KKVVVV}

4. ERÄNUMERO

Lot{numero}

5. MUUTA

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:
(FOLIOSUOJUS)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EXUBERA 3 mg inhalaatiojauhe, annosteltu
Ihmisinsuliini

2. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Inhalaatiojauhe, annosteltu

30 x 1 kerta-annoslevyä, joissa repäisylinjat

3. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Inhalaatioon

Älä korvaa yhtä 3 mg:n kerta-annoslevyä kolmella 1 mg:n kerta-annoslevyllä. Jos saatavilla ei ole 3 mg:n kerta-annoslevyjä, ota sen sijasta vain kaksi 1 mg:n kerta-annoslevyä.

4. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

5. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pfizer Limited

6. ERÄNUMERO

Lot:

7. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo/Kerta-annoslevyt (60, 90, 180, 270)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EXUBERA 3 mg inhalaatiojauhe, annosteltu
Ihmisinsuliini

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kerta-annoslevy sisältää 3 mg ihmisinsuliinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Muut aineet: Mannitoli, glysiini, natriumsitraatti (dihydraattina), natriumhydroksidi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Inhalaatiojauhe, annosteltu

Pahvikotelo, jossa on 60 x 1 PVC/alumiinista tehtyä, repäisylinjoin varustettua kerta-annoslevyä (2 pussia) ja 2 vaihdettavaa insuliininvapautinta

Pahvikotelo, jossa on 90 x 1 PVC/alumiinista tehtyä, repäisylinjoin varustettua kerta-annoslevyä (3 pussia) ja 2 vaihdettavaa insuliininvapautinta

Pahvikotelo, jossa on 180 x 1 PVC/alumiinista tehtyä, repäisylinjoin varustettua kerta-annoslevyä (6 pussia) ja 2 vaihdettavaa insuliininvapautinta

Pahvikotelo, jossa on 270 x 1 PVC/alumiinista tehtyä, repäisylinjoin varustettua kerta-annoslevyä (9 pussia) ja 6 vaihdettavaa insuliininvapautinta

Pahvikotelo, jossa on 90 x 1 PVC/alumiinista tehtyä, repäisylinjoin varustettua kerta-annoslevyä (3 pussia), 1 insuliini-inhalaattori, 1 varakammio ja 6 vaihdettavaa insuliininvapautinta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Inhalaatioon.

Käytettäväksi vain insuliini-inhalaattorin kanssa.

Lue pakkausseloste ja inhalaattorin käyttöohjeet ennen käyttöä.

Älä korvaa yhtä 3 mg:n kerta-annoslevyä kolmella 1 mg:n kerta-annoslevyllä. Jos saatavilla ei ole 3 mg:n kerta-annoslevyjä, ota sen sijasta vain kaksi 1 mg:n kerta-annoslevyä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.: {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Foliosuojuksen avaamisen jälkeen: Säilytä alle 25 °C. Käytä 3 kuukauden kuluessa avaamisesta.

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. ERÄNUMERO

Batch: {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

EXUBERA 3 mg

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

EXUBERA 1 mg inhalaatiojauhe, annosteltu **EXUBERA 3 mg inhalaatiojauhe, annosteltu** Ihmisiin insuliini

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi, diabeteshoitajan tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain Sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin Sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä EXUBERA on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat EXUBERAA
3. Miten EXUBERAA otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. EXUBERAN säilyttäminen
6. Muuta tietoa

Kolmesta yksittäisestä 1 mg:n annoslevystä kulkeutuu keuhkoihin enemmän insuliinia kuin yhdestä 3 mg:n annoslevystä. Älä siis korvaa kolmea 1 mg:n annoslevyä yhdellä 3 mg:n annoslevyllä (ks. kohta 2 ”Ole erityisen varovainen EXUBERAN suhteen”, kohta 3 ”Miten EXUBERAA otetaan” ja kohta 6 ”Muuta tietoa”).

Insuliinijauhe on yksittäispakattu kerta-annoslevyihin, joita nimitetään jäljempänä tässä pakkausselosteessa annoslevyiksi.

1. MITÄ EXUBERA ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

EXUBERA on inhalaatiojauhe, joka on pakattu annoslevyihin. Annoslevyn sisältö sisäänhengitetään suun kautta keuhkoihin insuliini-inhalaattorin avulla.

EXUBERA on diabeteslääke, joka alentaa verensokeritasoasi.

EXUBERA on nopeavaikutteinen insuliini. Tämä tarkoittaa, että EXUBERA alkaa laskea verensokeritasoasi 10–20 minuutin kuluttua annostelusta, ja enimmäisvaikutus saavutetaan 2 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Lääkkeen vaikutus kestää noin 6 tuntia.

EXUBERAA käytetään usein yhdessä muiden diabeteshoitojen kanssa.

EXUBERA alentaa korkeaa verensokeritasoa aikuisilla tyypin 2 diabetes mellitus -potilailla, jotka tarvitsevat insuliinihoitoa.

EXUBERALLA voidaan hoitaa myös tyypin 1 diabetesta aikuisilla, joiden verensokeritasapaino ei pysy riittävän hyvin hallinnassa insuliinipistoksilla.

Diabetes on sairaus, jossa elimistö ei tuota riittävästi insuliinia verensokeritasapainon säilyttämiseksi.

2. ENNEN KUIN OTAT EXUBERAA

Älä ota EXUBERAA

- **jos Sinusta tuntuu, että verensokeritasosi on laskemassa liikaa (hypoglykemia).** Katso lisäohjeet tämän pakkausselosteen kohdan 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset” lopusta.
- **jos olet allerginen** insuliinille, EXUBERAN vaikuttavalle aineelle tai EXUBERAN jollekin muulle aineosalle. Jos epäilet olevasi allerginen EXUBERALLE, ota heti yhteys lääkäriisi.
- **jos tupakoit tai olet tupakoinut EXUBERA-hoidon aloitusta edeltävien kuuden kuukauden aikana**, koska tupakointi voi suurentaa hypoglykemian (erittäin matala verensokeritaso) riskiä. Ota heti yhteys lääkäriisi, jos käytät EXUBERAA ja ryhdyt tupakoimaan uudelleen tai jos olet tupakoinut EXUBERA-hoidon aloitusta edeltävien kuuden kuukauden aikana.
- jos Sinulla on huonosti hallinnassa oleva, epävakaa tai vaikea astma.
- jos Sinulla on vaikea (GOLD III tai IV) keuhkohtaumatauti (COPD).

Ole erityisen varovainen EXUBERAN suhteen

Noudata tarkoin lääkärisi tai hoitajasi antamia ohjeita annostuksesta, seurannasta (veri- ja virtsakokeet), ruokavaliosta ja fyysisestä rasituksesta (ruumiillinen työ ja liikunta).

Lääkärisi tai hoitajasi opastaa Sinua inhalaattorin oikeassa käytössä ennen EXUBERA-hoidon aloittamista. Lue myös tämän pakkausselosteen lopussa oleva inhalaattorin käyttöohje huolellisesti ennen EXUBERAN ottamista. Varmista, että osaat käyttää inhalaattoria oikein, koska se voi vaikuttaa sisäänhengittämäsi insuliinin määrään.

Vältä käyttämästä EXUBERAA kosteissa olosuhteissa (esimerkiksi kylpyhuoneessa höyryävän suihkun jälkeen), koska tällöin saamasi insuliiniannos on yleensä pienempi kuin mitä tarvitset (ks. tämän pakkausselosteen lopussa oleva inhalaattorin käyttöohje).

Jos inhalaattorisi altistuu käytön aikana vahingossa kosteille olosuhteille, inhalaattorin annosteleva insuliiniannos yleensä pienenee. Vaihda tällöin insuliininvapautin uuteen ennen seuraavaa inhalaatiotasi.

Annostelu

Lääkärisi määrää Sinulle ennen ateriaa otettavan EXUBERA-aloitusannoksen ruumiinpainosi perusteella. Annokseen voi kuulua sekä 1 mg:n (vihreitä) että 3 mg:n (sinisiä) annoslevyjä. On tärkeää, että noudatat lääkärisi ohjeita tarkoin.

Yksi 1 mg:n annoslevy vastaa noin 3:a yksikköä ihon alle annettavaa nopeavaikutteista insuliinia. Yksi 3 mg:n annoslevy vastaa noin 8:aa yksikköä ihon alle annettavaa nopeavaikutteista insuliinia.

Annosta on ehkä muutettava ateriakoon, ravintoainekoostumuksen, vuorokaudenajan (insuliinintarve on suurempi aamuisin), ateriaa edeltävän verensokeritason ja äskettäisen tai odotettavissa olevan fyysisen rasituksen mukaan.

Älä korvaa yhtä 3 mg:n annoslevyä kolmella yksittäisellä 1 mg:n annoslevyllä, koska tällöin saamasi insuliiniannos on paljon suurempi (ks. lisäohjeita kohdasta ”Miten EXUBERAA otetaan”).

Jos ruumiinpainosi on alhainen, tarkista lääkäriiltäsi, voitko käyttää EXUBERAA. Jos annostasi on pienennettävä kerralla vähemmän kuin 1 mg, EXUBERAN käyttöä ei suositella (ks. lisäohjeita kohdasta 3 ”Miten EXUBERAA otetaan” ja kohdasta 6 ”Muuta tietoa”).

Erityisryhmät

Jos maksasi tai munuaisesi eivät toimi hyvin, keskustele lääkärisi kanssa, olisiko Sinun pienennettävä insuliiniannostasi.

Jos olet alle 18-vuotias, keskustele lääkärisi kanssa, koska EXUBERAA ei suositella alle 18-vuotiaille.

Kokemukset EXUBERAN käytöstä yli 75-vuotiailla potilailla ovat vähäisiä.

Kokemukset EXUBERAN käytöstä kongestiivista (ahtauttavaa) sydämen vajaatoimintaa sairastavilla ovat erittäin vähäisiä. EXUBERAN käyttöä ei suositella, jos Sinulla on hengitysvaikeuksia kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan yhteydessä.

Keuhkosairaudet

Kerro lääkärillesi, jos Sinulla on jokin keuhkosairaus, kuten astma, keuhkolaajentuma tai krooninen keuhkoputkitulehdus. EXUBERAA ei suositella keuhkopotilaille. Kerro lääkärillesi ennen EXUBERA-hoidon aloittamista myös, jos Sinulla on ilmennyt hengitysvaikeuksia, joista et ole aiemmin hänen kanssaan keskustellut.

Ennen hoidon aloittamista lääkärisi tekee Sinulle yksinkertaisen keuhkojen toimintakokeen, jonka avulla hän arvioi, onko EXUBERA oikea hoito Sinulle. Hoidon aloittamisen jälkeen lääkärisi tarkistaa keuhkojesi toiminnan uudestaan 6 kuukauden kuluttua ja muulloinkin arvioidakseen, kuinka hyvin EXUBERA sopii Sinulle.

Jos huomaat, että hengityksesi vaikeutuu äkillisesti ja huomattavasti pian EXUBERA-annoksen ottamisen jälkeen, lopeta EXUBERAN käyttö ja ota heti yhteys lääkäriisi tai mene lähimmän sairaalan ensiapupoliklinikalle.

Kerro lääkärillesi myös, jos Sinulle kehittyy EXUBERAN käytön aikana mitä tahansa muita lisääntyviä hengitysvaikeuksia.

Sairaudet ja vammat

Jos olet sairas tai Sinulla on vaikea vamma, verensokerisi voi nousta liikaa (hyperglykemia), tai jos et syö tarpeeksi, verensokeriarvosasi voi laskea liikaa (hypoglykemia). Tällaisissa tilanteissa diabeteksesi hoito voi vaatia erityistä huolellisuutta ja Sinun on ehkä keskusteltava lääkärisi tai hoitajasi kanssa.

Jos saat EXUBERA-hoidon aikana hengitystietulehduksen (esim. keuhkoputkitulehduksen tai ylähengitystieinfektion), seuraa verensokeriarvoasi tiiviisti ja muuta tarvittaessa EXUBERA-annostasi. Keskustele lääkärisi kanssa, jos Sinulla on ongelmia EXUBERAN ottamisessa tai verensokeritasapainon säilyttämisessä. EXUBERAN käytöstä ei ole kokemuksia potilailla, joilla tulehdus on syvällä keuhkoissa (keuhkokuume).

Kohdan 4 lopusta löydät tärkeää tietoa liian matalasta verensokeritasosta (hypoglykemia) ja liian korkeasta verensokeritasosta (hyperglykemia) ja näiden tilojen hoidosta.

Matkustaminen

Keskustele lääkärisi tai hoitajasi kanssa ennen matkaasi siitä, miten ateriat ja insuliinin annostelu tulisi matkan aikana ajoittaa, miten aikavyöhykkeiden ylittäminen voi vaikuttaa verensokeriarvoihin ja -tasapainoon ja millainen on EXUBERAN saatavuus matkakohteessasi.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Jotkut lääkkeet alentavat verensokeriarvoa, jotkut nostavat sitä. Toiset lääkkeet saattavat vaikuttaa molemmilla tavoilla tilanteen mukaan. Kaikissa näissä tapauksissa insuliiniannostustasi on ehkä

muutettava, jotta verensokeriarvosi ei laskisi tai nousisi liikaa. Ole varovainen sekä alkaessasi käyttää jotakin muuta lääkettä että lopettaessasi sen käytön.

Kerro lääkärillesi kaikista parhaillaan käyttämistäsi lääkkeistä, myös lääkkeistä, joita olet ostanut ilman lääkärinmääräystä (esimerkiksi apteekista tai muualta). Ennen kuin otat mitään muita lääkkeitä, kysy lääkäriltäsi, voiko kyseinen lääke vaikuttaa verensokeriisi ja miten Sinun tulisi tarvittaessa toimia.

Seuraavat lääkkeet voivat alentaa verensokeriasi: diabeteksen hoitoon tarkoitetut tabletit, angiotensiinikonvertaasientsyymien (ACE) estäjät (tiettyjen sydänsairauksien, kohonneen verenpaineen tai virtsan kohonneiden proteiini/albumiinitasojen hoitoon), monoamiinioksidaasin (MAO) estäjät (masennuksen hoitoon), tietyt beetasalpaajat (tiettyjen sydänsairauksien ja kohonneen verenpaineen hoitoon), salisylaatit (esim. asetyylisalisyylihappo kivunlievitykseen ja kuumeen alentamiseen) ja sulfonamidiantibiootit.

Seuraavat lääkkeet voivat nostaa verensokeriasi: kortikosteroidit (tulehduksellisten tilojen hoitoon, paikalliskäyttöä lukuun ottamatta), danatsoli (naisen hormonihäiriöiden hoitoon), suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet (raskauden ehkäisyyn), kilpirauhashormonit (kilpirauhasen vajaatoiminnan hoitoon), kasvuhormonit (umpierityssairauksien hoitoon), sympatomimeetit (astman hoitoon) ja tiatsidit (tiettyjen umpierityssairauksien hoitoon).

Keuhkoputkia laajentavan lääkkeen (inhaloitava kohtauslääke) käyttö astman tai muun hengitystiesairauden hoidossa saattaa voimistaa inhaloitavan insuliinin verensokeritasoa laskevaa vaikutusta (ks. kohdasta 2 ”Älä ota EXUBERAA” ja ”Ole erityisen varovainen EXUBERAN suhteen”).

Beetasalpaajien tai alkoholin käyttö voi joko nostaa tai laskea verensokeriasi. Beetasalpaajat voivat heikentää varoituseireita, jotka liittyvät verensokeriarvon liialliseen alenemiseen, tai poistaa ne kokonaan. Alkoholi voi voimistaa insuliinin vaikutusta ja alentaa verensokeriarvoa. Oktreotidi ja lanreotidi (tiettyjen umpierityssairauksien hoitoon) voivat muuttaa insuliinintarvetta.

Jos tupakoit, elimistöösi imeytyy insuliinia tavallista enemmän ja liian matalan verensokeritason (hypoglykemia) riskisi suurenee. Jos siis käytät EXUBERAA, älä tupakoi (ks. kohta 2 ”Älä ota EXUBERAA”).

Passiivinen altistuminen tupakansavulle voi puolestaan vähentää elimistöösi imeytyvän insuliinin määrää.

Raskaus ja imetys

Kokemuksia EXUBERAN käytöstä raskaana oleville naisille ei ole. EXUBERAA ei saa käyttää raskausaikana. Kerro lääkärillesi tai hoitajallesi, jos suunnittelet raskautta tai jos olet jo raskaana. Lääkärisi saattaa vaihtaa EXUBERAN tilalle diabetekseesi sopivan pistettävän insuliinivalmisteen. Insuliiniannostustasi on ehkä muutettava raskausaikana ja synnytyksen jälkeen. Lapsesi terveyden kannalta on tärkeää, että diabeteksesi pysyy hyvin hallinnassa eikä hypoglykemiaa kehity.

Jos imetät, keskustele lääkärisi kanssa, sillä insuliiniannoksiasi ja ruokavaliotasi on ehkä muutettava.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Keskittymis- ja reaktiokyky voi heikentyä, jos verensokeritasosi on liian matala (hypoglykemia). Pidä tämä mahdollinen ongelma mielessäsi kaikissa tilanteissa, joissa voisit saattaa itsesi tai muut ihmiset vaaraan (kuten ajaessasi autoa tai käyttäessäsi koneita). Keskustele lääkärisi kanssa, onko Sinun järkevää ajaa autoa, jos

- verensokeritasosi laskee liian alas usein (hypoglykemia)
- hypoglykemiasta varoittavat oireet vähenevät tai häviävät kokonaan.

3. MITEN EXUBERAA OTETAAN

Ota EXUBERA ateriaa edeltävien 10 minuutin kuluessa.

Lääkärisi päättää EXUBERAN aloitusannoksesi ruumiinpainosi perusteella ja suosittelee tämän jälkeen mahdollisesti tarvittavia annosmuutoksia ruokavaliosi ja fyysisen rasitusasteen perusteella.

Saat yhdestä 1 mg:n EXUBERA-annoslevystä suurin piirtein saman insuliiniannoksen kuin 3 yksiköstä ihon alle annettavaa nopeavaikutteista ihmisinsuliinia. Saat yhdestä 3 mg:n EXUBERA-annoslevystä suurin piirtein saman insuliiniannoksen kuin 8 yksiköstä ihon alle annettavaa nopeavaikutteista ihmisinsuliinia. Jos ruumiinpainosi on alhainen, tarkista lääkäriltäsi, voitko käyttää EXUBERAA. Jos annostasi on pienennettävä kerralla vähemmän kuin 1 mg, EXUBERAN käyttöä ei suositella.

Varmista aina ennen annoksen ottamista, että Sinulla on riittävä määrä oikeanvahvuisia EXUBERA-annoslevyjä saatavillasi. On tärkeää, että otat juuri niin monta 1 mg:n tai 3 mg:n annoslevyä sellaisena yhdistelmänä kuin lääkärisi on määrännyt.

Älä korvaa yhtä 3 mg:n annoslevyä kolmella 1 mg:n annoslevyllä, koska tällöin saamasi insuliiniannos on paljon suurempi. Jos 3 mg:n annoslevyt pääsevät tilapäisesti loppumaan, ota kaksi 1 mg:n annoslevyä ja seuraa verensokeritasojasi tarkoin. Ota mahdollisimman pian yhteys lääkäriisi tai apteekkiin saadaksesi lisää 3 mg:n annoslevyjä. Jos olet epävarma jostakin, tarkista asia lääkäriltäsi, hoitajaltasi tai apteekistasi.

Valmistelut EXUBERA-annostelua varten

Ota EXUBERA-annoslevy käyttöön irrottamalla se ensin annoslevyliuskasta repäisylinjaa pitkin.

Älä avaa EXUBERAA sisältävää annoslevyä. Annoslevy puhkeaa inhalaattorissa, kun käytät inhalaattoria. Älä nauti annoslevyn sisältöä suun kautta nielemällä.

Annostele EXUBERA aina sisäänhengittämällä suun kautta vain insuliini-inhalaattorin avulla.

Noudata aina tarkoin lääkärisi antamia ohjeita siitä, milloin ja miten EXUBERAA otetaan. Katso tämän pakkausselosteen lopussa olevat insuliini-inhalaattorin käyttö- ja hoito-ohjeet. Jos Sinulla on kysyttävää EXUBERASTA tai insuliini-inhalaattorista, tarkista asia lääkäriltäsi, hoitajaltasi tai apteekista.

Annostusvirheet

Keskustele lääkärisi kanssa, miten Sinun tulisi toimia, jos otat vahingossa EXUBERAA liian paljon tai liian vähän tai jos unohdat annoksen.

- Jos olet ottanut insuliinia liikaa, verensokerisi voi laskea liikaa (hypoglykemia). Mittaa verensokeriarvosi usein. Hypoglykemian estämiseksi Sinun pitäisi yleensä syödä enemmän ja seurata verensokeriasi. Katso lisätietoja hypoglykemian hoidosta kohdan 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset” lopusta.
- Jos olet unohtanut insuliiniannoksen tai jos olet ottanut liian pienen annoksen, verensokeriarvosi voi nousta liikaa (hyperglykemia). Mittaa verensokeriarvosi usein. Katso lisätietoja hyperglykemiasta kohdan 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset” lopusta.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, myös EXUBERA voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Erittäin yleisesti ilmoitetut haittavaikutukset
(useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä)

Hypoglykemia – Kuten kaikessa insuliinihoidossa, EXUBERAN yleisin haittavaikutus on verensokerin laskeminen liikaa (hypoglykemia). Katso tämän kohdan lopusta tärkeää lisätietoa hypoglykemiasta ja sen hoidosta.

Yskä – Yskää voi ilmetä muutamien sekuntien tai minuuttien kuluttua EXUBERAN inhaloimisesta. Yskä on tavallisesti lievää ja lievenee usein ajan myötä.

Yleisesti ilmoitetut haittavaikutukset
(harvemmalla kuin yhdellä kymmenestä, mutta useammalla kuin yhdellä potilaalla sadasta)

Yleisesti ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat lievä tai keskivaikea hengenahdistus (dyspnea), erittävä yskä, kurkun ärsytys ja kurkun kuivuminen.

Melko harvoin ilmoitetut haittavaikutukset
(harvemmalla kuin yhdellä sadasta, mutta useammalla kuin yhdellä potilaalla tuhannesta)

Melko harvinaisia haittavaikutuksia ovat nielutulehdus (faryngiitti), nenäverenvuoto, hengitysteiden supistelu ja siihen liittyvät hengitysvaikeudet (bronkospasmit), hengityksen vinkuminen, äänenmuutos, kipu nielussa ja kurkunpäässä, nielurisavaiva, suun kuivuminen ja rintakipu.

Muita haittavaikutuksia

Joillakin potilailla on esiintynyt nesteen kertymistä keuhkoihin (pleuraeffuusio).

Insuliinihoito voi saada elimistön tuottamaan vasta-aineita insuliinille (aineita, jotka sitoutuvat insuliiniin). Tällaisia vasta-aineita kehittyy useammin potilaille, joita hoidetaan EXUBERALLA kuin potilaille, joita hoidetaan ihon alle annettavalla insuliinilla. Vaikka tällaisia vasta-aineita muodostuisikin, ne eivät vaikuta millään tavoin verensokeritasapainosi hallintaan.

Keuhkotoimintasi voi heikentyä hieman EXUBERA-hoidon aikana, vaikkakaan Sinun ei pitäisi huomata mitään oireita. Keuhkotoiminnan muutos ilmenee ensimmäisten hoitokuukausien aikana, eikä se tavallisesti pahene hoidon jatkuessa. Jos lopetat EXUBERA-hoidon, keuhkotoimintasi palautuu tavallisesti omalle normaalille tasollesi. Jos huomaat hengityksesi muuttuvan EXUBERA-hoidon aikana, kerro asiasta lääkärillesi.

Insuliini aiheuttaa vaikeita allergisia reaktioita erittäin harvoin. Tällaiset mahdollisesti jopa hengenvaaralliset reaktiot insuliinille tai valmisteen muille aineosille voivat aiheuttaa ihoreaktioita, ihon tai limakalvojen voimakasta turvotusta (angioedeema), hengenahdistusta ja verenpaineen laskua.

Insuliinihoitoa aloitettaessa voi ilmetä näkökyvyn muutoksia. Tällaiset muutokset ovat tavallisesti lieviä ja häviävät ajan myötä.

Insuliinihoito voi aiheuttaa myös ohimenevää nesteen kertymistä elimistöön, jolloin pohkeet ja nilkat turpoavat.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Jos verensokeriarvosi on liian matala (hypoglykemia)

Verensokerisi voi laskea liikaa, jos esimerkiksi

- otat insuliinia liikaa
- jätät aterioita väliin tai siirrät niitä

- et syö tarpeeksi tai syömäsi ruoka sisältää normaalia vähemmän hiilihydraatteja (eli sokeria ja sokerinkaltaisia aineita. Huomaa: keinotekoiset makeutusaineet EIVÄT ole hiilihydraatteja.)
- menetät hiilihydraatteja tai et pysty syömään niitä oksentamisen tai ripulin vuoksi
- nautit alkoholia, etenkin jos et samalla juurikaan syö
- liikut tavallista enemmän tai tavanomaisesta poikkeavasti
- olet toipumassa jostakin vammasta tai leikkauksesta tai muusta stressistä
- olet toipumassa kuumesairaudesta tai jostakin muusta sairaudesta
- käytät tiettyjä muita lääkkeitä tai olet lopettanut niiden käytön (ks. kohta 2 ”Muiden lääkevalmisteiden käyttö”).

Hypoglykemia (liian matala verensokeritaso) on todennäköisempi myös silloin, jos

- olet juuri aloittanut insuliinihoidon tai siirtynyt johonkin toiseen insuliinivalmisteeseen
- verensokerisi on lähes normaali tai vaihtelee
- Sinulla on vaikea munuais- tai maksasairaus tai jokin muu sairaus, kuten kilpirauhasen vajaatoiminta.

Verensokerin liiallisesta tai liian nopeasta laskemisesta voivat kertoa esimerkiksi seuraavat oireet: hikoilu, nihkeä iho, ahdistuneisuus, nopea sydämensyke, korkea verenpaine, sydämentykytys, epäsäännöllinen sydämensyke ja rintakipu (angina pectoris). Nämä oireet edeltävät usein oireita, joita matala verensokeri aivoissa aiheuttaa.

Seuraavat oireet viittaavat siihen, että aivojen verensokeripitoisuus on matala: päänsärky, kova nälkä, pahoinvointi, oksentelu, väsymys, uneliaisuus, unihäiriöt, levottomuus, aggressiivinen käytös, keskittymishäiriöt, reaktiokyvyn heikentyminen, masennus, sekavuus, puheen häiriöt (joskus täydellinen puhekyvyn menetys), näköhäiriöt, vapina, halvaantuminen, kihelmöinti (tuntohäiriö), suun alueen puutuminen ja kihelmöinti, heitehuimaus, itsehallinnan menetys, kyvyttömyys huolehtia itsestä, kouristukset, tajunnanmenetys.

Hypoglykemiasta varoittavat ensioireet voivat muuttua, heikentyä tai puuttua kokonaan, jos

- olet iäkäs
- Sinulla on ollut diabetes jo kauan
- Sinulla on tietty diabeteksen aiheuttama hermosairaus (autonominen neuropatia)
- olet äskettäin kärsinyt hypoglykemiasta (esim. edellisenä päivänä) tai hypoglykemia kehittyy hitaasti
- verensokerisi on lähes normaali tai ainakin huomattavasti parempi kuin ennen
- käytät tai olet käyttänyt tiettyjä muita lääkkeitä (ks. kohta 2 ”Muiden lääkevalmisteiden käyttö”).

Tällaisissa tapauksissa Sinulle voi kehittyä vaikea hypoglykemia (ja voit menettää jopa tajuntasi), ennen kuin itse tiedostat ongelman. Yritä aina oppia tunnistamaan omat varoitusoireesi. Tihennä tarvittaessa verensokerimittauksia, jotta tunnistaisit lievät hypoglykemiaoireet, jotka saattaisivat muuten jäädä huomaamatta. Jos et ole varma, että tunnistat varoitusoireesi, vältä tilanteita (esim. auton ajamista), joissa hypoglykemia voisi saattaa Sinut tai muut ihmiset vaaraan.

Miten hypoglykemian ilmetessä tulisi toimia?

1. Älä ota insuliinia enää lisää. Nauti heti noin 10–20 grammaa sokeria, esimerkiksi glukoosia, sokeripaloja tai sokerilla makeutettua juomaa. (Varmista kerran etukäteen mittaamalla, mitä tämä määrä on lusikallisina, sokeripaloina tai glukoositabletteina). Varoitus: muista, että keinotekoisista makeutusaineista ja niitä sisältävistä elintarvikkeista (esim. vähäkalorisista juomista) ei ole apua hypoglykemiassa.
2. Syö jotakin, joka nostaa verensokeriasi pitkäkestoisesti (esim. leipä). Lääkärisi tai sairaanhoitaja on antanut Sinulle tästä ohjeita.
3. Jos hypoglykemia uusiutuu, ota uudestaan 10–20 grammaa sokeria.
4. Ota heti yhteys lääkäriin, jos et saa hypoglykemiaa hallintaan tai se uusiutuu.

Pidä aina mukanasasi hieman sokeria (vähintään 20 grammaa).

Jos et pysty nielemään tai olet tajuton, tarvitset glukoosi- tai glukagoniruiskeen (verensokeriasi nostava lääke). Tällainen ruiske voi olla perusteltavissa silloinkin kun ei ole varmaa, että Sinulla on hypoglykemia.

Hypoglykemia tulisi varmistaa mittaamalla verensokeri heti glukoosin ottamisen jälkeen.

Jos verensokeriarvosi on liian korkea (hyperglykemia)

Verensokeriarvosi voi olla liian korkea, jos esimerkiksi

- et ole ottanut riittävästi insuliinia tai se on menettänyt tehoaan, esim. vääränlaisen säilytyksen vuoksi
- olet liikkunut vähemmän, olet stressaantunut (tunneperäinen ahdistus, kiihtymys), Sinulla on jokin vamma, joudut leikkaukseen, kärsit kuumesairaudesta tai tietyistä muista sairauksista
- käytät tai olet aiemmin käyttänyt tiettyjä muita lääkkeitä (ks. kohta 2 ”Muiden lääkevalmisteiden käyttö”).

Mahdollisesti liian korkeaan verensokeritasoon viittaavia oireita:

Jano, lisääntynyt virtsaamistarve, väsymys, ihon kuivuminen, kasvojen punoitus, ruokahaluttomuus, matala verenpaine, nopea sydämensyke ja virtsan glukoosi ja ketoaineet voivat olla merkkejä liian korkeasta verensokeritasosta. Insuliinin puutteen aiheuttaman vakavan tilan (ketoasidoosin) merkkejä voivat olla mahakipu, nopea ja raskas hengitys, uneliaisuus tai jopa tajunnanmenetys.

Mittaa verensokeriarvosi ja virtsan ketoaineet heti, jos Sinulle ilmenee edellä kuvatuunlaisia hyperglykemian oireita. Vaikea hyperglykemia ja ketoasidoosi vaativat aina lääkärin hoitoa, yleensä sairaalassa.

Pidä mukanasasi myös diabeetikon tunnusta.**5. EXUBERAN SÄILYTTÄMINEN**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Foliosuojuksen avaamisen jälkeen: Säilytä alle 25 °C ja käytä 3 kuukauden kuluessa avaamisesta. Annoslevyt: Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäättyä.

Älä käytä EXUBERAA, jos huomaat vaurion annoslevyn sinetöinnissä tai itse annoslevyissä.

Älä käytä EXUBERAA pakkauksessa (Käyt. viim.) ja annoslevyissä (EXP:) mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Katso insuliini-inhalaattorin hoito-ohjeet tämän pakkausselosteen lopussa olevasta käyttöohjeesta.

6. MUUTA TIETOA**Mitä EXUBERA sisältää**

- Vaikuttava aine on ihmisinsuliini. Yksi kerta-annoslevy sisältää 1 mg tai 3 mg vaikuttavaa ainetta, ihmisinsuliinia.
- Muut aineet ovat: mannitoli, glysiini, natriumsitraatti (dihydraattina) ja natriumhydroksidi.

Kolmesta yksittäisestä 1 mg:n annoslevystä kulkeutuu keuhkoihin enemmän insuliinia kuin yhdestä 3 mg:n annoslevystä. Älä siis korvaa kolmea 1 mg:n annoslevyä yhdellä 3 mg:n annoslevyllä (ks. kohta 2 ”Ole erityisen varovainen EXUBERAN suhteen” ja kohta 3 ”Miten EXUBERAA otetaan”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

EXUBERA on annosteltu inhalaatiojauhe. Se on pakattu repäisylinjoin varustettuihin annoslevyihin, joihin on painettu joko ’1 mg EXUBERA’ vihreällä tai ’3 mg EXUBERA’ sinisellä painovärillä. 1 mg:n levyliuskan rungossa on yksi kohouma ja kussakin yksittäisessä annoslevyissä on yksi kohouma. 3 mg:n levyliuskan rungossa on kolme kohoumaa ja kussakin yksittäisessä annoslevyissä on kolme kohoumaa. Yhdessä levyliuskassa on 6 annoslevyä ja yhdessä pakkausalustassa on 5 levyliuskaa. Pakkausalusta on sinetöidyssä foliomuovipussissa, jossa oleva kuivatusaine pitää lääkkeen kuivana. Kuivatusainetta ei saa syödä.

EXUBERASTA on saatavana seuraavat pakkauskoot:

- Pakkaus, jossa on 30, 60, 90, 180 tai 270 x 1 x 1 mg PVC/alumiinista tehtyä, repäisylinjoin varustettua kerta-annoslevyä
- Pakkaus, jossa on 30, 60, 90, 180 tai 270 x 1 x 3 mg PVC/alumiinista tehtyä, repäisylinjoin varustettua kerta-annoslevyä
- Pakkaus, jossa on 60 x 1 x 1 mg PVC/alumiinista tehtyä, repäisylinjoin varustettua kerta-annoslevyä (2 pussia) ja 2 vaihdettavaa insuliininvapautinta
- Pakkaus, jossa on 270 x 1 x 1 mg PVC/alumiinista tehtyä, repäisylinjoin varustettua kerta-annoslevyä (9 pussia) ja 6 vaihdettavaa insuliininvapautinta
- Pakkaus, jossa on 60 x 1 x 3 mg PVC/alumiinista tehtyä, repäisylinjoin varustettua kerta-annoslevyä (2 pussia) ja 2 vaihdettavaa insuliininvapautinta
- Pakkaus, jossa on 90 x 1 x 3 mg PVC/alumiinista tehtyä, repäisylinjoin varustettua kerta-annoslevyä (3 pussia) ja 2 vaihdettavaa insuliininvapautinta
- Pakkaus, jossa on 180 x 1 x 3 mg PVC/alumiinista tehtyä, repäisylinjoin varustettua kerta-annoslevyä (6 pussia) ja 2 vaihdettavaa insuliininvapautinta
- Pakkaus, jossa on 270 x 1 x 3 mg PVC/alumiinista tehtyä, repäisylinjoin varustettua kerta-annoslevyä (9 pussia) ja 6 vaihdettavaa insuliininvapautinta
- Pakkaus, jossa on 90 x 1 x 1 mg PVC/alumiinista tehtyä, repäisylinjoin varustettua kerta-annoslevyä (3 pussia), 1 insuliini-inhalaattori, 1 varakammio ja 6 vaihdettavaa insuliininvapautinta
- Pakkaus, jossa on 90 x 1 x 3 mg PVC/alumiinista tehtyä, repäisylinjoin varustettua kerta-annoslevyä (3 pussia), 1 insuliini-inhalaattori, 1 varakammio ja 6 vaihdettavaa insuliininvapautinta

Insuliini-inhalaattorin, insuliininvapauttimien ja varakammion lisäpakkauksia on saatavilla. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija on Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Iso-Britannia.

Valmistaja on Heinrich Mack Nachf. GmbH & Co. KG, Heinrich Mack Strasse 35, 89257, Illertissen, Saksa.

Lisätietoja tästä lääkkeestä saat oman maasi EXUBERA-asiakaspalvelunumerosta.

België / Belgique / Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

EXUBERA Kliendi Tugikeskus
Tel: + 372 6 405 328

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

Centro local de Atención al Cliente de EXUBERA

Tel: 900 900866

Tel: + 34 91 490 99 00

France

Service Client local EXUBERA

Tél: 0800 438 438

Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Ireland

EXUBERA Customer Care Centre

Tel: 1 800 882 392

Tel: + 44 (0)1737 331111

Ísland

EXUBERA neytendapjónusta

Tel: 044 20 11 00

Tel: + 354 535 7000

Italia

Customer Care locale di EXUBERA

Tel: 0800 021354

Tel: + 39 06 33 18 21

Κύπρος

Κέντρο Εξυπηρέτησης και Ενημέρωσης Πελατών του EXUBERA

Τηλ: 800 92656

Τηλ: + 30 210 6785 798

Latvija

EXUBERA pacientu atbalsta centrs

Tel: + 371 670 35 775

Lietuva

EXUBERA pacientų priežiūros centras

Tel: 8 800 22000

Tel. + 3705 2514000

Portugal

Serviço local de Atendimento ao utilizador de EXUBERA

Tel: 800 206746

Tel: + 351 21 423 5500

România

EXUBERA – Centrul de Relații cu Clienții

Tel.: 0800 390 000

Tel.: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Center za svetovanje o zdravilu EXUBERA

Tel: 080 2682

Tel: + 386 1 52 11 400

Slovenská republika

EXUBERA Centrum starostlivosti o pacientov

Tel: 0800 101 001

Tel: + 421-2-3355 5500

Suomi/Finland

EXUBERA-asiakaspalvelunumero

Puh/Tel: 0800 915 133

Puh/Tel: + 358 (0)9 43 00 40

Sverige

Kundservice för EXUBERA

Tel: 020 88 80 80

Tel: + 46 (0)8 5505 2000

United Kingdom

EXUBERA Customer Care Centre

Tel: 0845 850 0198

Tel: + 44 (0)1737 331111

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Insuliini-inhalaattorin käyttöohje

Lue koko käyttöohje huolellisesti, ennen kuin alat käyttää insuliini-inhalaattoriasi.

Säilytä tämä käyttöohje. Voit tarvita sitä vielä myöhemmin.

Varmista aina, että Sinulla on vahvuudeltaan oikea insuliinilevy, ennen kuin käytät insuliini-inhalaattoriasi. Lue myös EXUBERA 1 mg ja 3 mg inhalaatiojauheen (annosteltu) pakkausseloste.

INHALAATTORIN JA INSULIININVAPAUTTIMEN VAIHTAMINEN

Vaihda insuliini-inhalaattorisi uuteen kerran vuodessa laskettuna päivästä, jolloin käytit inhalaattoria ensimmäistä kertaa.

Vaihda insuliini-inhalaattorisi insuliininvapautin joka toinen viikko ja aina jos se altistuu vahingossa erittäin kosteille olosuhteille (esim. höyryinen kylpyhuone).

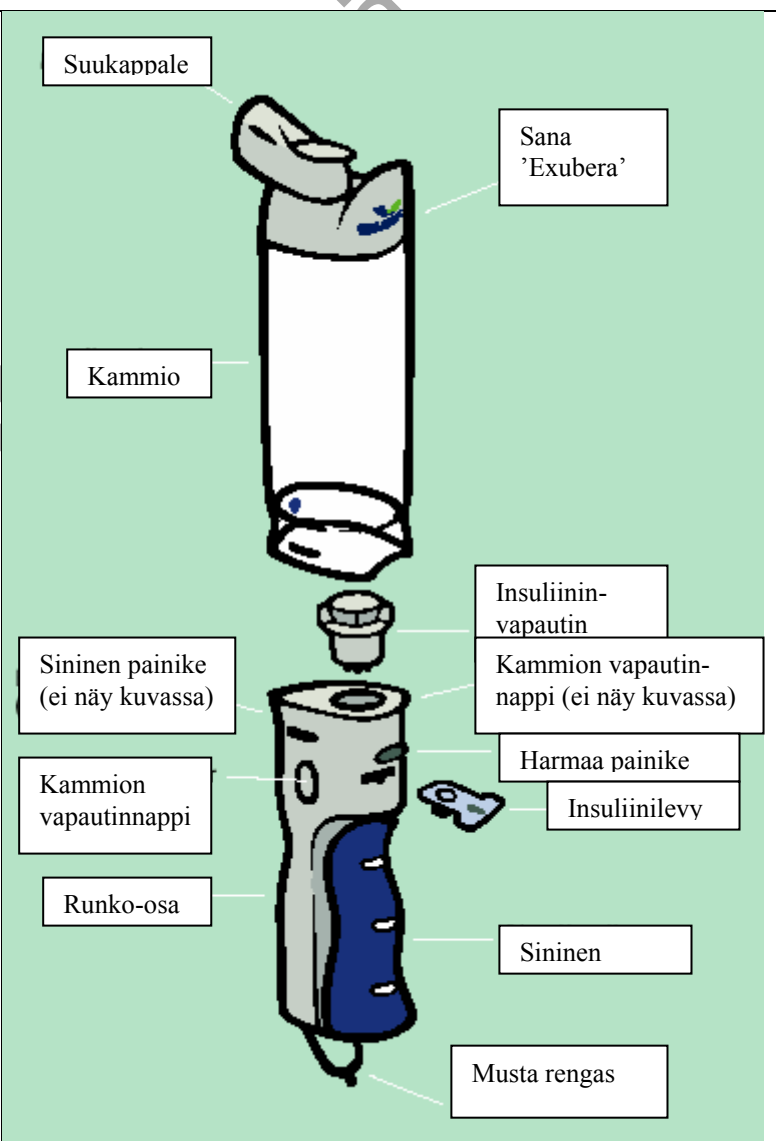
INSULIINI-INHALAATTORIN SÄILYTYS

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

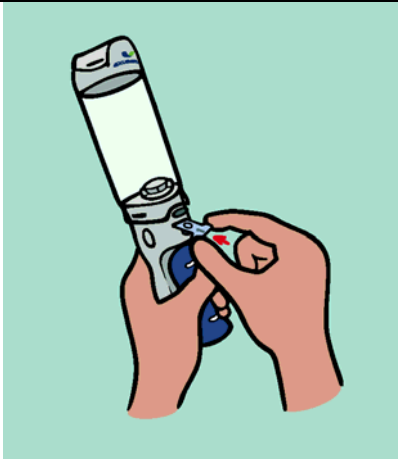
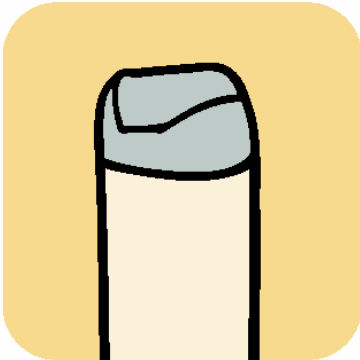
Säilytä insuliini-inhalaattori kuivassa paikassa huoneenlämmössä.

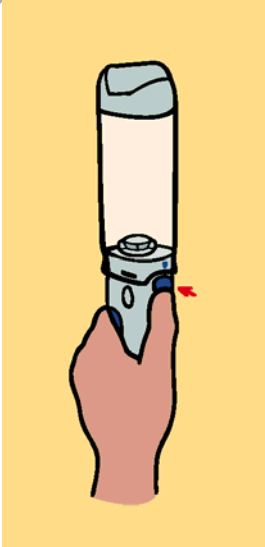
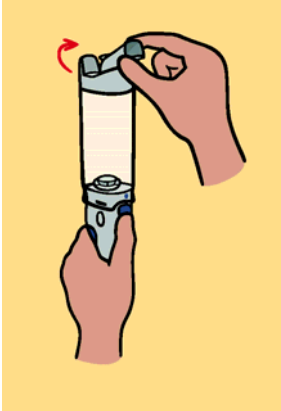
Älä säilytä insuliini-inhalaattoria jääkaapissa. Ei saa jäätyä.

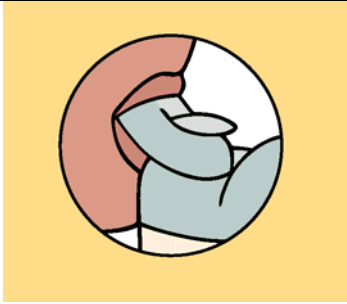
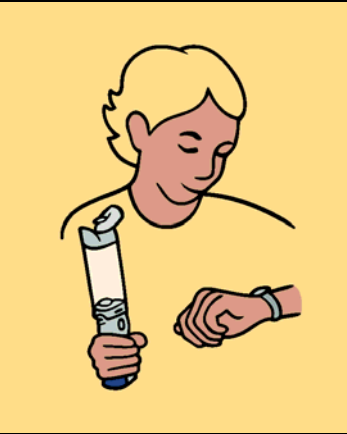
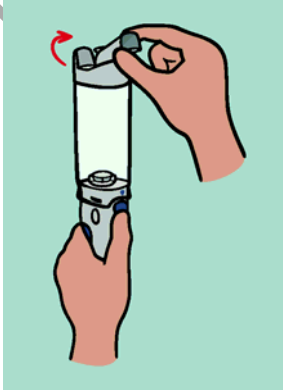
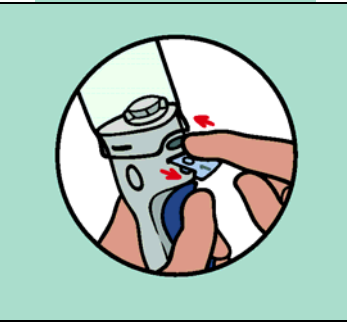
TUNNE INSULIINI-INHALAATTORISI OSAT

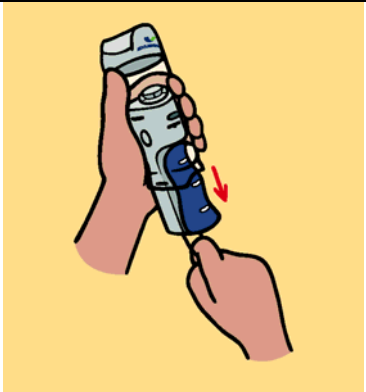


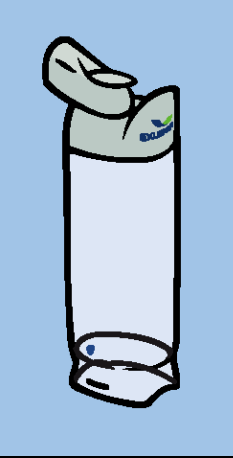
ANNOKSEN OTTAMINEN	
1. Insuliini-inhalaattorin valmisteleminen käyttövalmiiksi	
Ota insuliini-inhalaattori toiseen käteen. Varmista, että inhalaattorin yläpäässä oleva teksti "EXUBERA" osoittaa Sinua kohti.	
Tartu kiinni inhalaattorin mustasta pohjarenkaasta ja vedä runko-osa renkaan avulla ulos kammiosta.	
Kuulet naksahduksen, kun inhalaattori on kokonaan ulosvedetty ja lukkiutunut paikoilleen. Kammion alareunan PITÄÄ olla harmaan painikkeen yläpuolella.	

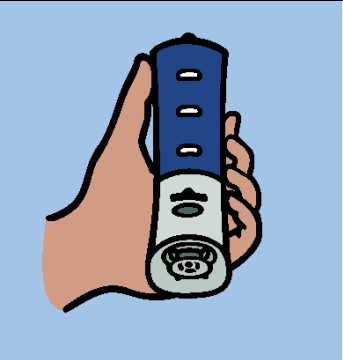
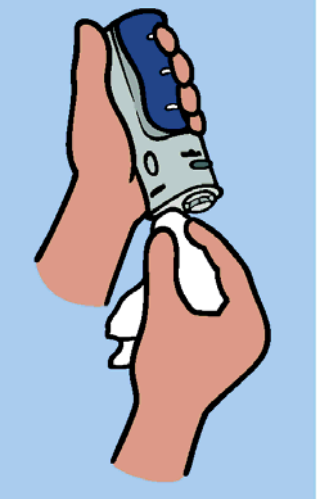
2. Insuliinilevyn lataaminen inhalaattoriin	
Pidä kiinni insuliinilevyn ulokkeesta siten, että tekstipuoli on ylöspäin ja levyn annoksen sisältävä pää osoittaa kohti insuliini-inhalaattoria. 1 mg insuliinilevyn merkinnät ovat vihreällä ja jokaisessa levyssä on yksi kohouma inhalaattorista ulosjäävässä päässä. 3 mg insuliinilevyn merkinnät ovat sinisellä ja jokaisessa levyssä on kolme kohoumaa inhalaattorista ulosjäävässä päässä. Kohoumat ovat tunnusteltavissa myös silloin, kun insuliinilevy on jo inhalaattorissa: näin voit vielä varmistaa, että annoslevyn vahvuus on oikea.	
Työnnä insuliinilevy inhalaattorin latausaukkoon niin pitkälle kuin se menee.	
3. Inhalaatioon valmistautuminen	
Tarkista, että suukappale on suljetussa asennossa. Nosta sininen kahva ääriasentoon.	 

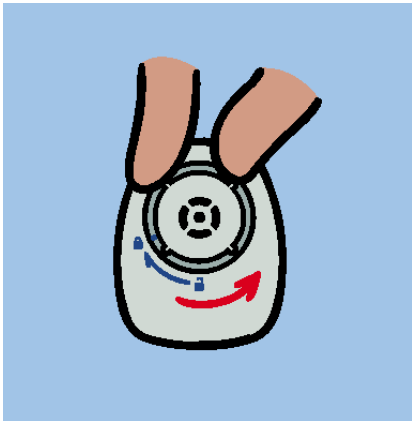
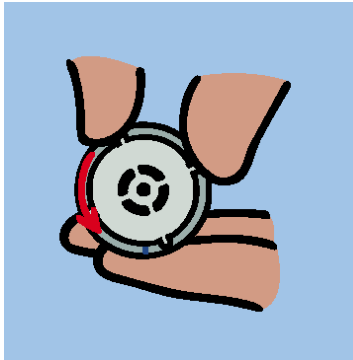
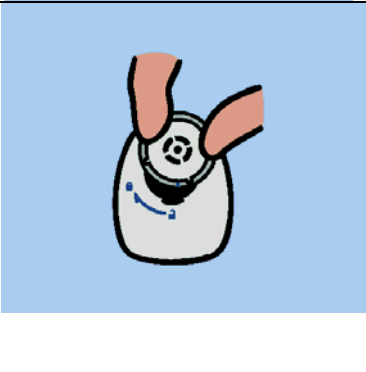
Purista kahvaa niin, että se loksahdaa kiinni.	
Seiso tai istu selkä suorassa. Hengitä ulos normaalisti.	
4. Insuliiniannoksesi inhaloiminen	
Etene seuraavaksi vaiheesta toiseen ilman taukoa. Pidä insuliini-inhalaattoria pystyasennossa siten, että sininen painike osoittaa Sinua kohti. Paina sinistä painiketta, kunnes kuulet naksahduksen. Kammio täyttyy nyt insuliinisumulla.	
Heti kun näet sumua, käännä suukappale itseäsi kohti.	

Purista nopeasti huulesi tiiviisti suukappaleen ympärille, jotta insuliinia ei pääse vuotamaan ulos. Älä tuki suukappaletta kielelläsi tai hampaillasi. Älä puhalla suukappaleeseen. Hengitä insuliinisumu suun kautta sisään yhdellä hitaalla ja syvällä hengenvedolla.	
Älä puhalla suukappaleeseen. Ota suukappale pois suustasi. Pidätä hengitystäsi suu suljettuna 5 sekunnin ajan. Hengitä ulos normaalisti.	
5. Inhalaation jälkeen Käännä suukappale takaisin suljettuun asentoon.	
Paina harmaa painike sisään ja vedä insuliinilevy ulos. Jos tarvitset annostasi varten useampia insuliinilevyjä, toista vaiheet 2, 3 ja 4.	

6. Koko annoksen jälkeen Paina runko-osan molemmin puolin olevia vapautinnappeja yhtä aikaa. Työnnä runko-osa takaisin kammion sisään säilytysasentoon.	
INSULIINI-INHALAATTORIN HOITO On tärkeää, että noudatat seuraavia ohjeita, jotta insuliini-inhalaattorisi pysyy puhtaana ja toimii oikein.	
Insuliini-inhalaattorin purkaminen osiin Ota insuliini-inhalaattori toiseen käteen. Tarkista, että inhalaattorin yläpäässä oleva sana ”EXUBERA” osoittaa Sinua kohti.	
Tartu kiinni inhalaattorin mustasta pohjarenkaasta ja vedä runko-osa renkaan avulla ulos kammiosta.	

Paina toisen käden sormilla kammion molemmin puolin olevia vapautinnappeja yhtä aikaa ja vedä samaan aikaan toisella kädellä runko-osa kokonaan irti kammioista.	
Puhdistus	
Kammio ja suukappale – kerran viikossa	
Puhdista näin Pura insuliini-inhalaattorisi osiin.	Katso yllä.
Käännä suukappale auki.	
Kostuta puhdas, pehmeä liina vedellä ja pyyhi kammio ja suukappale sekä ulkoa että sisältä miedolla nestesaippualla. Kammio EI kestä konepesua.	
Huuhtelee saippua huolellisesti pois kammioista ja suukappaleesta lämpimällä vedellä.	
Anna osien kuivua itsestään. Varmista, ettei osiin jää vesipisaroita ja käännä sitten suukappale suljettuun asentoon. Kiinnitä kammio takaisin inhalaattorin runko-osaan.	
Katso kammion ja runko-osan kokoamisohjeet kohdasta “Insuliini-inhalaattorin kokoaminen”.	
Jos kammio ei ole ehtinyt kuivua puhdistamisen jälkeen ennen seuraavaa annostelukertaasi, käytä varakammiota.	

Runko-osa – kerran viikossa	
Puhdista näin Älä upota runko-osaa veteen. Älä kastele insuliininvapautinta sisältä. Älä käytä saippuaa tai muita puhdistusaineita. Kostuta puhdas, pehmeä liina vedellä. Kun puhdistat rungon yläosaa, varo, ettei insuliininvapauttimen sisään pääse vettä. Älä irrota insuliininvapautinta tässä vaiheessa. Pidä sininen kahva suljetussa asennossa. Pyyhi rungosta vain YLÄ- JA ULKOPINTA. Älä pyyhi insuliini-inhalaattorin latausaukkoa.	
Insuliini-inhalaattorin kokoaminen Aseta runko-osan yläreuna samaan linjaan kammion avoimen pään kanssa. Kammion alarereunassa on sininen pilkku, jonka on oltava samalla puolella kuin rungon sininen painike. Paina runko-osan molemmiin puolin olevia kahta vapautinnappia yhtä aikaa ja työnnä runko-osa kammion sisään säilytysasentoon.	
Säilytä insuliini-inhalaattorisi kuivassa paikassa huoneenlämmössä.	
INSULIININVAPAUTTIMEN VAIHTAMINEN	
Vaihda insuliininvapautin Joka toinen viikko Vältä EXUBERAN annostelua kosteissa olosuhteissa (esim. kylpyhuoneessa höyryävän suihkun jälkeen), koska tällöin saat yleensä pienemmän insuliiniannoksen kuin mitä	

tarvitset (ohjeita kerta-annoslevyistä erillisessä pakkausselosteessa). Jos altistat inhalaattorisi sen käytön aikana vahingossa kosteille olosuhteille, inhalaattorin annostelema insuliiniannos yleensä pienenee. Vaihda tällöin insuliininvapautin uuteen ennen seuraavaa inhalaatitiasi.	
Vaihda insuliininvapautin näin	
<u>Poista käytetty insuliininvapautin</u> Irrota kammio runko-osasta (ks. “Insuliini-inhalaattorin purkaminen”). Pidä runko-osaa toisessa kädessäsi siten, että harmaa painike osoittaa Sinua kohti. Käännä insuliininvapautinta noin neljänneskierrosta vastapäivään kohti avatun lukon symbolia.	
Vedä käytetty insuliininvapautin irti rungosta ja heitä roskeen. Hävitä käytetty insuliininvapautin turvallisesti paikallisten vaatimusten mukaisesti. Jos et ole varma ohjeista, tarkista asia terveydenhuollon ammattilaiselta.	
<u>Aseta uusi insuliininvapautin</u> Ota insuliininvapautin pois pakkauksestaan. Pidä uutta insuliininvapautinta niin, että sen yläpuoli osoittaa Sinua kohti: näet reunassa sinisen viivan. Pidä insuliininvapauttimesta kiinni toisella kädellä ja käännä toisella kädellä yläosaa vastapäivään niin pitkälle kuin se menee.	
Aseta insuliininvapauttimen yläpäässä oleva sininen viiva samaan linjaan rungon yläpäässä olevan avattua lukkoa esittävän symbolin kanssa. Aseta insuliininvapautin varovasti rungon sisään. Älä käytä voimaa: insuliininvapauttimen pitäisi asettua paikoilleen helposti. (Jos uusi insuliininvapautin ei mene paikoilleen helposti ja kitkatta, ota se pois ja yritä uudestaan).	

Käännä insuliininvapauttimen yläosaa myötäpäivään, kunnes sen sininen viiva on kohti rungon lukkoa esittävää symbolia. Uusi insuliininvapautin on nyt lukkiutunut paikoilleen.

