

BILAGA I
PRODUKTRESUME

1. LÄKEMEDLETS NAMN

EXUBERA 1 mg inhalationspulver avdelad dos.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje endosfolie innehåller 1 mg humaninsulin.

Exponeringen av humaninsulin efter administrering av tre dosfolier à 1 mg är påtagligt större än efter administrering av en dosfolie à 3 mg. Av denna anledning är inte en dosfolie à 3 mg utbytbar mot tre dosfolier à 1 mg (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2).

Producerat med rekombinant DNA-teknik i *Escherichia coli*.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver, avdelad dos.

Vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

EXUBERA är indicerat för behandling av vuxna patienter med diabetes mellitus typ 2, som inte är tillräckligt kontrollerade med perorala antidiabetika och som behöver insulin.

EXUBERA är också indicerat för behandling av vuxna patienter med diabetes mellitus typ 1, som tillägg till långtids- eller medellångtidsverkande subkutan insulin, för vilka de potentiella fördelarna med tillägg av inhalerbart insulin överväger eventuella risker (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringssätt

EXUBERA (inhalerbart humaninsulin) är ett snabbverkande humaninsulin för behandling av diabetes mellitus typ 1 eller typ 2. Inhalerbart humaninsulin kan användas ensamt eller i kombination med perorala antidiabetika och/eller långtids- eller medellångtidsverkande subkutan administrerat insulin för att optimera den glykemiska kontrollen.

EXUBERA finns tillgängligt i endosfolie om 1 mg och 3 mg och är avsett för tillförsel via lungorna genom peroral inhalation, enbart med hjälp av insulininhalatorn.

Inhalering av tre dosfolier à 1 mg i följd ger en påtagligt högre insulinexponering än inhalation av en dosfolie à 3 mg. Därför ska inte tre dosfolier à 1 mg ersättas med en dosfolie à 3 mg (se avsnitt 2, 4.4 och 5.2).

Inhalerbart humaninsulin har en snabbare insättande effekt än subkutan administrerat snabbverkande humaninsulin. Den snabba effekten innebär att inhalerbart humaninsulin ska tas inom 10 minuter före måltid.

Den inledande och fortsatta doseringen (dos och tidpunkt) bestäms av läkaren för den enskilda patienten och anpassas till patientens behandlingssvar och specifika behov (t.ex. kost, fysisk aktivitet och livsföring).

Dagliga doser och tidpunkter för administrering

Det finns inga fasta regler för dosering av insulin. Den rekommenderade inledande dygnsdosen baseras på följande formel:

Kroppsvikt (kg) x 0,15 mg/kg = total daglig dos (mg). Den sammanlagda dagliga dosen bör fördelas på 3 tillfällen och tas före måltid.

Ungefärliga rekommendationer för inledande dos av EXUBERA före måltid, baserat på patientens kroppsvikt, visas i tabell 1:

Patientvikt	Inledande dos per måltid	Uppskattad dos i E	Antal 1 mg dosfolier per dos	Antal 3 mg dosfolier per dos
30 till 39,9 kg	1 mg per måltid	3 E	1	-
40 till 59,9 kg	2 mg per måltid	6 E	2	-
60 till 79,9 kg	3 mg per måltid	8 E	-	1
80 till 99,9 kg	4 mg per måltid	11 E	1	1
100 till 119,9 kg	5 mg per måltid	14 E	2	1
120 till 139,9 kg	6 mg per måltid	16 E	-	2

Tabell 1: Ungefärliga rekommendationer för inledande dos av EXUBERA före måltid (baserat på patientens kroppsvikt).

En dosfolie à 1 mg inhalerbart insulin motsvarar ungefär 3 E av subkutant injicerat snabbverkande humaninsulin. En dosfolie à 3 mg inhalerbart insulin motsvarar ungefär 8 E av subkutant injicerat snabbverkande humaninsulin. Tabell 1 ovan anger den uppskattade dosen i E av snabbverkande humaninsulin för varje inledande dos i mg av EXUBERA före måltid.

EXUBERA ska användas med försiktighet hos patienter med låg kroppsvikt. Användandet av EXUBERA hos patienter som kräver dosjusteringar under 1 mg rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Dosen kan också behöva anpassas till måltidens storlek och dess innehåll av näringsämnen, tidpunkten på dagen (insulinbehovet är större på morgonen), blodsockernivån före måltiden, liksom nyligen genomförd eller förestående fysisk aktivitet.

Under pågående sjukdom i andningsvägarna (t ex bronkit, övre luftvägsinfektion) kan en noggrannare kontroll av blodsockernivåerna och en dosjustering för den enskilda patienten behövas (se avsnitt 4.4).

Närmare anvisningar om hur insulininhalatorn används återfinns i bruksanvisningen.

Nedsatt lever- eller njurfunktion

Insulinbehovet kan vara lägre hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

Barn och ungdomar

Säkerheten vid långtidsanvändning av inhalerbart humaninsulin har inte fastställts för barn och ungdomar med diabetes, varför EXUBERA inte rekommenderas till patienter under 18 års ålder (se avsnitt 5.2).

Äldre

Erfarenheten av inhalerbart insulin hos patienter ≥ 75 år är begränsad.

Hjärtsvikt

Erfarenheten av inhalerbart insulin hos patienter med hjärtsvikt är mycket begränsad och användning rekommenderas därför ej till patienter vars lungfunktion är påtagligt nedsatt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne (se avsnitt 6.1).

Hypoglykemi

Patienten får inte röka under behandling med EXUBERA och ska ha slutat röka minst 6 månader innan behandling med EXUBERA påbörjas. Om patienten börjar röka ska EXUBERA omedelbart sättas ut, på grund av den ökade risken för hypoglykemi, och någon annan typ av behandling sättas in (se avsnitt 5.2).

Okontrollerad, instabil eller svår astma.

Svår (GOLD nivå III eller IV) kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL).

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter som påbörjar behandling med EXUBERA måste ges tydliga instruktioner om hur inhalatorn används (se bruksanvisningen). Patienter ska inhalera insulinpulvret via munstycket i ett långsamt och jämnt andetag. Patienterna ska sedan hålla andan i 5 sekunder och andas ut normalt. En standardteknik för inhalering ska alltid användas för att säkerställa såväl optimal som jämn läkemedelsdistribution.

Patienten ska undvika att inta sin insulindos i miljöer med hög luftfuktighet, t ex fuktiga badrum.

Om insulininhalatorn av misstag utsätts för mycket fuktiga förhållanden under användning, leder detta vanligtvis till att en lägre påföljande insulindos avges från inhalatorn. I detta fall ska den insulinfrisättande enheten bytas ut innan nästa inhalation (se avsnitt 6.6).

Dosering

Byte till en annan typ eller annat varumärke av insulin bör ske under strikt medicinsk övervakning eftersom detta kan kräva dosjustering.

Inhalering av tre dosfolier à 1 mg i följd ger en påtagligt högre insulinexponering än inhalation av en dosfolie à 3 mg. Därför ska inte tre dosfolier à 1 mg ersättas med en dosfolie à 3 mg (se avsnitt 2, 4.2 och 5.2).

Om en dosfolie à 3 mg tillfälligt inte finns tillgänglig ska den ersättas med två dosfolier à 1 mg och blodsockernivåerna ska följas noggrant.

En dosfolie à 1 mg inhalerbart insulin motsvarar ungefär 3 E av subkutant injicerat snabbverkande humaninsulin. EXUBERA ska därför användas med försiktighet hos patienter med låg kroppsvikt. Användandet av EXUBERA hos patienter som kräver dositreringar under 1 mg rekommenderas inte (se avsnitt 4.2).

Hypoglykemi

Hypoglykemi, som normalt är den vanligaste biverkningen vid insulinbehandling, inklusive EXUBERA, och många perorala antidiabetika, kan uppkomma om insulindosen är för hög i förhållande till insulinbehovet. Svåra hypoglykemiska episoder, särskilt återkommande sådana, kan ge neurologiska skador. Långvariga eller svåra hypoglykemiska episoder kan vara livshotande.

Symtom på hypoglykemi uppstår vanligtvis plötsligt. De kan inkludera kallsvettning, kall blek hud, trötthet, nervositet eller tremor, ångest, ovanlig trötthet eller svaghet, förvirring, koncentrationssvårigheter, dåsighet, överdriven hunger, synförändringar, huvudvärk, illamående och hjärtklappning. Svår hypoglykemi kan leda till medvetslöshet och/eller krampanfall och kan resultera i tillfällig eller permanent cerebral funktionsnedsättning eller till och med dödsfall.

Hypoglykemi kan generellt korrigeras genom omedelbart intag av kolhydrater. För att kunna vidta omedelbara åtgärder bör patienten ständigt bära med sig någon form av socker.

Överhoppad måltid eller oplanerad, ansträngande fysisk aktivitet kan leda till hypoglykemi. Patienter vars blodsockerkontroll markant förbättras vid t ex intensifierad insulinbehandling, kan uppleva en förändring av de normala varningssymtomen för hypoglykemi och bör därför upplysas om detta.

Normala varningssymtom kan försvinna hos patienter med långvarig diabetes.

Ett fåtal patienter som haft hypoglykemiska reaktioner efter byte från animaliskt insulin till humaninsulin, har rapporterat att de tidiga tecknen för hypoglykemi var mindre uttalade eller annorlunda jämfört med de tecken som känts av med tidigare insulin.

Före resa mellan olika tidszoner, bör patienten uppmanas att konsultera läkare, eftersom detta kan innebära att patienten måste ta insulin och måltider vid tidpunkter som avviker från de normala.

Inadekvat dosering eller avbrytande av behandling, särskilt hos patienter med insulinberoende diabetes, kan leda till hyperglykemi och diabetesketoacidosis; tillstånd som är potentiellt dödliga.

Vid användning tillsammans med andra antidiabetika ska de enskilda doserna justeras noggrant för att bestämma optimal dos för önskad farmakologisk effekt.

Insulinbehovet kan ändras vid tillstånd såsom annan samtidig sjukdom, känslomässig påfrestning eller stress.

Pulmonell säkerhet

Underliggande sjukdom i andningsvägarna

EXUBERA bör inte användas av patienter med lungsjukdomar som astma och KOL, då tillräcklig erfarenhet saknas för en säker behandling av dessa patienter.

Samtidigt användande av bronkvidgare som salbutamol för att mildra akuta luftvägssymtom kan öka absorptionen av EXUBERA och kan därmed öka risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.5).

Andningsvägar

Bronkospasm kan i sällsynta fall uppkomma. Patienter som upplever en sådan reaktion bör avbryta behandlingen med EXUBERA och omedelbart uppsöka sjukvård. Återinsättande av EXUBERA kräver noggrann riskutvärdering och ska endast utföras under noggrann medicinsk övervakning med adekvat medicinsk utrustning tillgänglig.

Nedsättning av lungfunktionen

I kliniska studier har små men reproducerbara skillnader mellan behandlingsgrupperna noterats med avseende på nedsättning av lungfunktion (speciellt forcerad expiratorisk volym under en sekund (FEV_1)) till fördel för patienter behandlade med jämförelsesubstans. I kliniska studier med upp till 2 års duration sågs ingen ytterligare nedsättning vid kontroller bortom 3-6 månader efter behandlingsstart. Dessa små skillnader mellan behandlingsgrupperna utjämnades inom 6 veckor efter att behandlingsperioden på 2 år avslutats (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Innan behandling med EXUBERA initieras ska alla patienter först genomgå en lungfunktionstest (t ex spirometri för att mäta FEV_1). Effekten och säkerheten av inhalerbart humaninsulin har inte utvärderats hos patienter med en förväntad $FEV_1 < 70\%$ vid behandlingsstart och behandling med inhalerbart humaninsulin är inte rekommenderad för denna patientgrupp. En uppföljande kontroll av lungfunktionen efter de första 6 månadernas behandling är rekommenderad. Om en sänkning i $FEV_1 < 15\%$ ses efter de första 6 månaderna ska en lungfunktionstest upprepas efter ett års behandling och därefter årligen. Om en minskning i lungfunktion på 15-20 % eller > 500 ml ses 6 månader efter behandlingsstart ska en lungfunktionstest upprepas efter ytterligare 3 månader.

Hos patienter med en bekräftad (dvs. vid upprepade tester med 3-4 veckors mellanrum) sänkning i FEV₁ på >20 % från utgångsvärdet, bör behandling med EXUBERA avbrytas och patienten kontrolleras efter behov. Erfarenhet saknas av återinsättande av behandling med EXUBERA till patienter där lungfunktionen återhämtat sig.

Patienter som utvecklar dyspné under behandling med EXUBERA bör undersökas för att klargöra huruvida orsaken är pulmonell eller kardiell. Vid pulmonellt ödem eller om en kliniskt relevant nedgång i lungfunktion ses bör behandling med EXUBERA avbrytas och patienterna överföras till injicerbart insulin.

Pågående sjukdom i andningsvägarna

EXUBERA har i kliniska studier givits till patienter med pågående sjukdom i andningsvägarna (t.ex. bronkit, övre luftvägsinfektion). Ingen ökad risk för hypoglykemi eller otillfredsställande glykemisk kontroll sågs i dessa studier. Under pågående sjukdom i andningsvägarna kan en noggrannare kontroll av blodsockernivåer samt dosjustering vara nödvändig hos enskilda individer (se avsnitt 4.2). Erfarenhet av EXUBERA hos patienter med pneumoni saknas.

Före detta rökare

Sex fall av nyligen diagnostiserad primär lungmalignitet hos patienter behandlade med Exubera har förekommit i kliniska prövningar med Exubera och ett fall har nyligen diagnostiserats hos patient behandlad med jämförande läkemedel. Det har också förekommit en rapport med primär lungmalignitet hos en patient behandlad med Exubera efter marknadsintroduktion. Under kontrollerade kliniska prövningar med Exubera var incidensen av nyupptäckt primär lungcancer per 100 patientår vid exponering av studieläkemedlet 0,130 (5 fall per 3 800 patientår) för patienter behandlade med Exubera och 0,03 (1 fall per 3 900 patientår) för patienter behandlade med jämförande läkemedel. Antalet fall var för få för att göra en bedömning huruvida detta är relaterat till Exubera. Alla patienter som diagnostiserades med lungcancer var före detta rökare.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ett flertal läkemedel påverkar glukosmetabolismen, vilket kan kräva en justering av insulindosen.

Till de läkemedel som kan förstärka den blodsockersänkande effekten och öka risken för hypoglykemi hör perorala antidiabetika, angiotensinkonvertas (ACE) -hämmare, monoaminoxidas (MAO) -hämmare, icke selektiva betablockerare, salicylater och sulfonamidantibiotika.

Administrering av salbutamol före EXUBERA kan ge en ökad insulinabsorption (se avsnitt 5.2).

Administrering av flutikason före EXUBERA förefaller inte påverka insulinabsorptionen (se avsnitt 5.2).

Aktiv rökning medför en påtagligt snabbare och effektivare absorption av EXUBERA medan passiv rökning hos icke-rökare ger en långsammare och lägre absorption (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Till de läkemedel som kan minska den blodsockersänkande effekten hör kortikosteroider, danazol, perorala antikonceptionsmedel, tyroideahormoner, tillväxthormon, sympatomimetika och tiazider. Oktreotid/lanreotid kan både minska eller öka behovet av insulin.

Betablockerare kan dölja symtomen på hypoglykemi. Alkohol kan förstärka och förlänga den hypoglykemiska effekten av insulin.

Administrering av EXUBERA 10 minuter före administrering av salbutamol påverkade inte det bronkdilaterande svaret på salbutamol hos patienter utan diabetes med mild till medelsvår astma.

Andra läkemedel som kan påverka upptaget i lungorna eller lungornas permeabilitet har inte studerats.

Noggrann kontroll av blodsockernivån och justering av dosen vid behov rekommenderas när inhalerbart humaninsulin ges till denna grupp av patienter. Försiktighet rekommenderas vid samtidig användning av EXUBERA och sådana läkemedel.

4.6 Graviditet och amning

Klinisk erfarenhet av användning av EXUBERA under graviditet saknas. Inhalerbart insulin inducerar ofta bildandet av insulinantikroppar, vars risk för fostret är okänd. Av denna anledning ska EXUBERA inte användas under graviditet. När en patient som behandlas med EXUBERA blir gravid ska inhalerbart insulin ersättas med lämpligt subkutant administrerat insulin.

Kvinnor som ammar kan behöva justera sin insulindosering och sina kostvanor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Som för andra insuliner gäller att patientens koncentrationsförmåga och förmåga att reagera kan försämrats vid hypoglykemi. Detta kan innebära en risk i situationer där denna förmåga har särskild betydelse (t ex vid bilkörning eller användning av maskiner).

4.8 Biverkningar

Säkerheten vid monoterapi med EXUBERA, eller i kombination med subkutant insulin eller perorala antidiabetika, har undersökts i kliniska studier med över 2700 patienter med diabetes mellitus typ 1 och typ 2. Fler än 1975 vuxna exponerades i över 6 månader och fler än 745 vuxna i över 2 år.

Nedanstående tabell omfattar de biverkningar som observerats i kontrollerade kliniska studier med mer än 1970 patienter behandlade med EXUBERA.

Organ	Mycket vanlig ($\geq 1/10$)	Vanlig ($\geq 1/100$; $< 1/10$)	Mindre vanlig ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Infektioner och infestationer			Faryngit
Metabolism och nutrition	Hypoglykemi		
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Hosta	Dyspné, slemproducerande hosta, halsirritation, halstorrhet	Epistaxis, bronkospasm, väsande andningsljud, dysfoni, faryngolaryngeal smärta, tonsillpåverkan
Magtarmkanalen			Muntorrhet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Bröstsmärta

OBS: I det kliniska utvecklingsprogrammet, inklusive okontrollerade förlängningsstudier, rapporterades två fall med pleurautgjutning i vilka en behandlingsrelaterad effekt inte kunde uteslutas.

Hypoglykemi

Liksom för andra insuliner var hypoglykemi den vanligaste biverkan hos patienter behandlade med EXUBERA.

Hosta

Hostan tenderade att uppträda inom några sekunder till minuter efter att insulinet inhalerats och var

övervägande mild. Hostan avtog med tiden. 1 % av patienterna avbröt behandlingen med EXUBERA på grund av hosta.

Dyspné

Majoriteten (> 95 %) av dyspnéfallen rapporterades som milda till måttliga. Hos patienter behandlade med EXUBERA avbröt 0,4 % behandlingen på grund av dyspné.

Bröstsmärta

Olika typer av bröstsymtom rapporterades som behandlingsrelaterade biverkningar och klassificerades som icke-specifik bröstsmärta. Majoriteten (> 95 %) av dessa händelser rapporterades som milda till måttliga. En patient i gruppen som fick EXUBERA och en i jämförelsegruppen avbröt behandlingen på grund av bröstsmärta. Viktigt att notera var att incidensen av hjärtkärlhändelser, såsom angina pectoris eller hjärtinfarkt, oavsett orsak, inte ökade vid användning av EXUBERA.

Andra reaktioner

FEV₁ sänkning

Små skillnader mellan behandlingsgrupperna, med avseende på sänkningen av FEV₁, har observerats hos patienter som behandlats med EXUBERA jämfört med kontrollbehandling. I kliniska studier med upp till två års duration sågs ingen ytterligare försämring vid kontroller bortom 3-6 månader efter behandlingsstart. Avbrytande av behandling med EXUBERA efter 2 år resulterade i att skillnaderna mellan behandlingsgrupperna var utjämnade inom 6 veckor (se avsnitt 4.4 och 5.1).

En sänkning från utgångsvärdet av FEV₁ med ≥ 15 % förekom hos 1,3 % av patienter med diabetes mellitus typ 1 som behandlats med EXUBERA samt hos 5,0 % av patienter med diabetes mellitus typ 2 som behandlats med EXUBERA.

Insulinantikroppar

Insulinantikroppar kan utvecklas under behandling med alla insuliner inklusive EXUBERA. I kliniska studier utvecklades insulinantikroppar mer frekvent och medelnivån av insulinantikroppar var högre hos patienter som bytte sitt subkutana humaninsulin mot EXUBERA jämfört med patienter som behöll subkutant humaninsulin. Nivån av insulinantikroppar var högre hos patienter med diabetes mellitus typ 1 jämfört med diabetes mellitus typ 2 och nådde en konstant nivå inom 6-12 månaders exponering i båda grupperna. Ingen klinisk betydelse av dessa antikroppar har identifierats.

Överkänslighetsreaktioner

Liksom med andra insulinpreparat kan allmänna allergiska reaktioner i mycket sällsynta fall uppkomma. Sådana reaktioner på insulin eller ingående hjälpämnen kan exempelvis utgöras av hudreaktioner, angioödem, bronkospasm, blodtrycksfall och chock, och kan vara livshotande (se avsnitt 4.4 under Andningsvägar).

Ödem och refraktionsstörningar i ögat

Insulinbehandling kan orsaka natriumretention och ödem. Refraktionsstörningar i ögat kan uppträda när insulinbehandling inleds. Dessa reaktioner är normalt övergående.

4.9 Överdoser

Hypoglykemi kan uppkomma till följd av ett överskott av insulin i förhållande till födointag, energiförbränning eller båda dessa faktorer.

Mildare episoder av hypoglykemi kan normalt åtgärdas genom oralt intag av kolhydrater. Läkemedelsdosering, måltids- eller motionsvanor kan behöva justeras.

Mer allvarliga episoder med medvetslöshet, kramper eller neurologisk påverkan kan behandlas med intramuskulära/subkutana injektioner av glukagon (0,5 till 1 mg) eller koncentrerat intravenöst glukos. Om patienten inte svarar på glukagon inom 10-15 minuter måste även glukos ges intravenöst.

När patienter återfår medvetandet rekommenderas perorala kolhydrater för att förebygga återfall.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

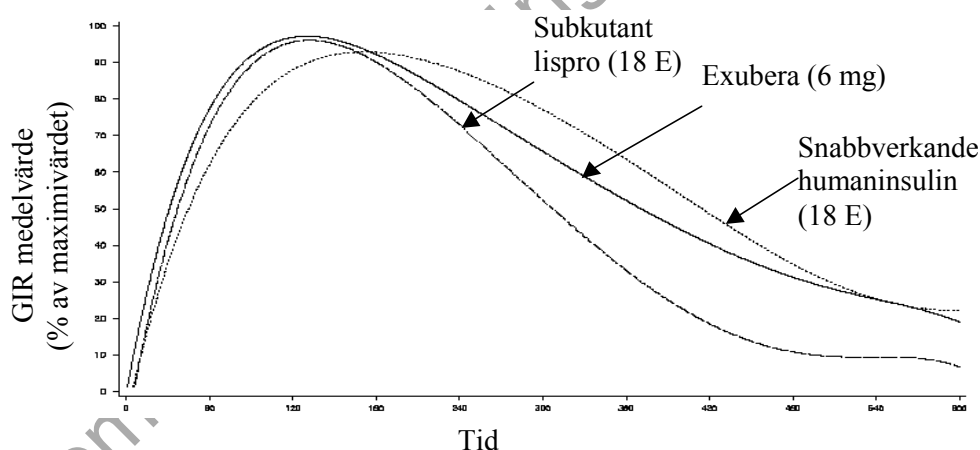
5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesläkemedel, ATC-kod: A10AF01

Verkningsmekanism

Humaninsulin sänker glukosnivån i blodet och främjar anabola effekter, samtidigt som katabola effekter hämmas. Transporten av glukos in i cellerna ökar liksom bildningen av glykogen i musklerna och levern. Kroppens utnyttjande av pyruvat främjas också. Glykogenolysen och glukoneogenesen hämmas, lipogenesisen i levern och fettvävnaden främjas, lipolysen hämmas. Cellernas upptag av aminosyror och syntesen av protein främjas och transporten av kalium in i cellerna underlättas.

Inhalerat humaninsulin har, i likhet med snabbverkande insulinanaloger, en snabbare insättning av den glukossänkande effekten jämfört med subkutant administrerat humaninsulin. Inhalerat humaninsulin sänker glukosnivån under lika lång tid som subkutant administrerat snabbverkande humaninsulin, och under längre tid än snabbverkande insulinanaloger (se Figur 1).



Figur 1. Medelvärde av glukosinfusionstakt (GIR) - Normaliserad till GIRmax – för respektive behandlingsalternativ mot tiden hos friska frivilliga.

Vid inhalation av humaninsulin sätter den glukossänkande effekten in inom 10 – 20 minuter. Den maximala effekten uppnås cirka 2 timmar efter inhalation. Effekten kvarstår under cirka 6 timmar.

Hos patienter med diabetes mellitus typ 1 eller typ 2 har inhalerat humaninsulin en snabbare insättning av glukossänkande effekt de första timmarna efter dosering jämfört med subkutant administrerat snabbverkande humaninsulin.

Den intraindividuell variationen avseende den glukossänkande effekten av inhalerat humaninsulin var

generellt sett likvärdig den hos subkutant administrerat snabbverkande humaninsulin hos patienter med diabetes mellitus typ 1 eller typ 2.

Användning av inhalerbart humaninsulin är förenat med en ökad frekvens och nivå av insulinantikroppar. I en prospektiv explorativ sexmånadersstudie av patienter med diabetes mellitus typ 1 observerades inga förändringar i farmakodynamiken för glukos vid inhalering av humaninsulin.

Information om kliniska studier

Kontrollerade kliniska studier vid diabetes mellitus typ 1 och typ 2 har visat att EXUBERA uppnår och upprätthåller effektiv glykemisk kontroll i nivå med subkutant administrerat snabbverkande humaninsulin.

Diabetes mellitus typ 1

I kliniska studier vid diabetes mellitus typ 1 observerades motsvarande minskning av HbA1c hos patienter som fick EXUBERA i kombination med långverkande eller medellångverkande insulin som hos patienter som fick enbart subkutant insulin. Andelen patienter som uppnådde målvärdet, HbA1c < 7,0 % (detta värde motsvarar 5,9 % enligt svensk standardmetod för HbA1c-mätning), var jämförbara i de båda behandlingsgrupperna.

Glukosnivån i plasma vid fasta var signifikant lägre hos patienter som fick behandling inkluderande EXUBERA än hos patienter som fick enbart subkutant administrerat snabbverkande humaninsulin.

Diabetes mellitus typ 2

I en klinisk studie vid diabetes mellitus typ 2 observerades motsvarande minskning av HbA1c hos patienter som fick EXUBERA i kombination med långverkande eller medellångverkande insulin som hos patienter som fick enbart subkutant insulin.

Glukosnivån i plasma vid fasta var påtagligt lägre hos patienter som fick behandling där EXUBERA ingick än hos dem som fick enbart subkutant insulin.

I kliniska studier, omfattande patienter med diabetes mellitus typ 2 som inte var välkontrollerade med enbart perorala antidiabetika, observerades en kraftigare minskning av HbA1c hos patienter som fick enbart EXUBERA eller EXUBERA i kombination med perorala antidiabetika än hos patienter som fick enbart perorala antidiabetika. Andelen patienter som uppnådde HbA1c < 7,0 % (detta värde motsvarar 5,9% enligt svensk standardmetod för HbA1c-mätning) var högre hos patienter som fick behandling där EXUBERA ingick än hos patienter som enbart fick perorala antidiabetika.

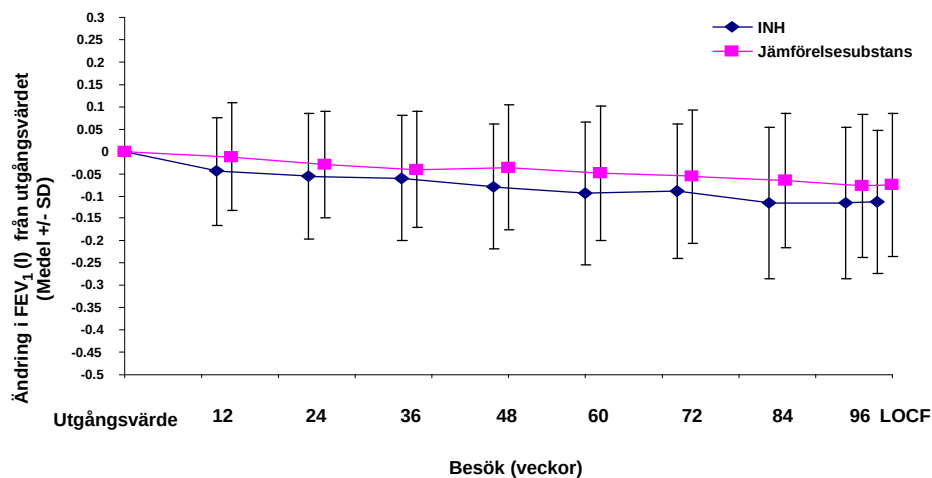
Glukosnivån i plasma vid fasta var lika låg eller lägre hos patienter som fick behandling där EXUBERA ingick jämfört med patienter som fick enbart perorala antidiabetika.

Hos patienter med diabetes mellitus typ 2 som var välkontrollerade på perorala antidiabetika sågs ingen ytterligare förbättring av den glykemiska kontrollen med inhalerbart insulin.

FEV₁ sänkning

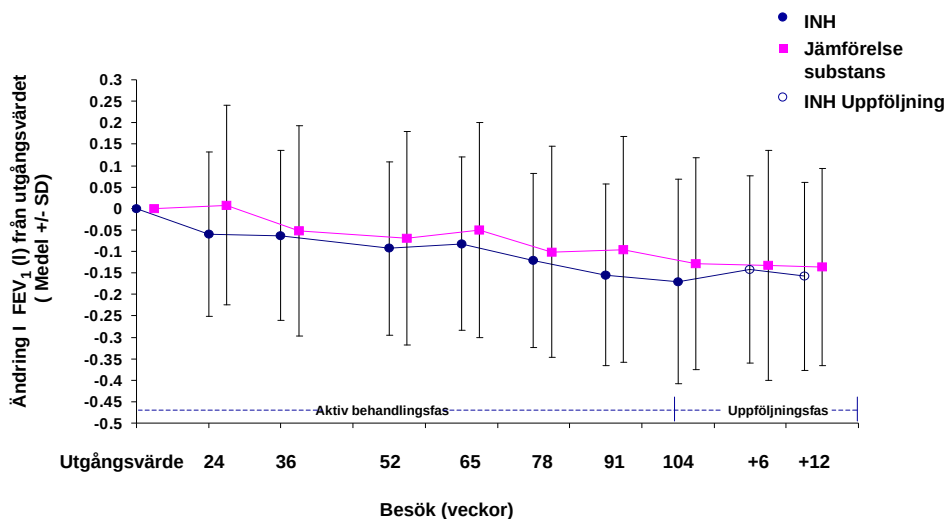
Randomiserade, öppna parallellgruppstudier genomfördes för att undersöka förändringar i FEV₁ efter att behandling med EXUBERA satts in hos patienter med diabetes mellitus typ 1 och typ 2. Både patienter behandlade med EXUBERA och jämförelsesubstans fick försämringar i lungfunktionen över tiden under dessa studier (figur 2 och 3). Små skillnader mellan behandlingsgrupperna (till fördel för jämförelsesubstans) i förändringar från utgångsvärdet på 0,034 liter hos patienter med diabetes mellitus typ 1 och 0,039 liter hos patienter med diabetes mellitus typ 2 hade uppkommit efter 2 års terapi.

En sänkning från utgångsvärdet av FEV₁ med ≥ 15 % förekom hos 1,3 % av patienter med diabetes mellitus typ 1 behandlade med EXUBERA respektive 1,0 % behandlade med jämförelsepreparat samt hos 5,0 % av patienter med diabetes mellitus typ 2 behandlade med EXUBERA respektive 3,4 % behandlade med jämförelsepreparat.



N=Antal patienter vid utgångsvärdet, vecka 12, vecka 24, vecka 36, vecka 48, vecka 60, vecka 72, vecka 84, vecka 96, LOCF.
 INH N=236, 231, 233, 233, 235, 226, 217, 208, 236. Jämförelsesubstans N=253, 238, 252, 248, 252, 249, 230, 224, 216, 253.

Figur 2. Förändring från utgångsvärdet av FEV₁ (l) hos patienter med diabetes mellitus typ 1.



N=Antal patienter vid utgångsvärdet, vecka 52, vecka 104, vecka +6, vecka +12.
 INH och INH uppföljning N=158, 155, 143, 139, 123. Jämförelsesubstans N=145, 143, 125, 129, 120.

Figur 3. Förändring från utgångsvärdet av FEV₁ (l) hos patienter med diabetes mellitus typ 2.

I fas 2 och 3-studier avbröt 9 av 2498 patienter behandlade med EXUBERA studierna på grund av en försämring i lungfunktionen; FEV₁ uppvisade vid studieavbrytandet en minskning på $\geq 15\%$ från utgångsvärdet. Dessa patienter hade en genomsnittlig sänkning i FEV₁ på 21 % (intervall 16 %-33 %) från utgångsvärdet och behandlades med EXUBERA i genomsnitt 23 månader. 6 av dessa patienter genomgick en uppföljande lungfunktionstest. Av dessa uppvisade 5 en påtaglig förbättring i FEV₁ efter avslutad behandling och en patient försämrades inte ytterligare efter att studieutvärderingen avslutats. Ingen information finns om de övriga 3 som avbröt.

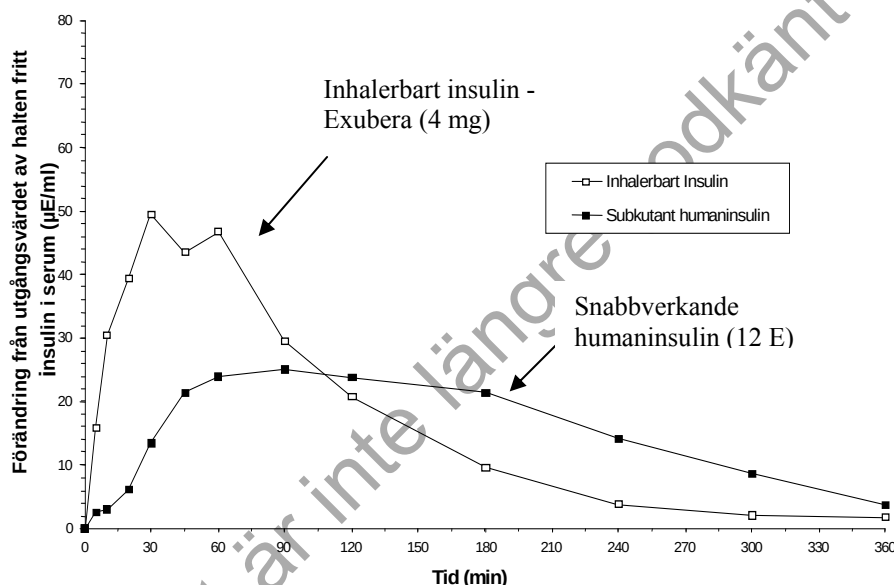
FEV₁-reversibilitet

Hos patienter med diabetes mellitus typ 1 utjämnades de små skillnaderna mellan behandlingsgrupperna (0,010 liter till jämförelsessubstansens fördel) inom 2 veckor efter avslutad 12-veckorsbehandling med EXUBERA. Hos patienter med diabetes mellitus typ 2 utjämnades de små skillnaderna mellan behandlingsgrupperna (0,039 liter till jämförelsessubstansens fördel) inom 6 veckor efter avslutad 2 års behandling med EXUBERA (figur 3). I en mindre grupp (n=36) med en blandning av patienter med diabetes mellitus typ 1 och typ 2, behandlade med EXUBERA i över 36 månader, noterades en ökning av FEV₁ på i medeltal 0,036 liter under de följande 6 månaderna efter avslutad behandling.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Inhalerbart humaninsulin tillförs via lungorna. Inhalerat humaninsulin absorberas lika snabbt som snabbverkande insulinanaloger och snabbare än subkutan administrerat snabbverkande humaninsulin hos friska personer, och hos patienter med diabetes mellitus typ 1 eller typ 2 (se Figur 4).



Figur 4. Medelvärde av förändringen i halten fritt insulin i serum (µE/ml) efter inhalation av 4 mg humaninsulin respektive subkutan injektion av 12 E snabbverkande humaninsulin hos kraftigt överviktiga personer med diabetes mellitus typ 2.

Tid till maximal insulinkoncentration (T_{max}) är normalt hälften av motsvarande tid för subkutan administrerat snabbverkande humaninsulin. För inhalerat humaninsulin uppnås maximal insulinkoncentration normalt inom 45 minuter. Den intraindividuela variationen avseende tid till maximal insulinkoncentration var lägre för inhalerat humaninsulin än för subkutan administrerat snabbverkande humaninsulin hos personer med diabetes mellitus typ 1 eller 2.

Hos personer med diabetes mellitus typ 1 var den intraindividuela variationen för AUC jämförbar för inhalerat och subkutan administrerat snabbverkande humaninsulin. För C_{max} är den intraindividuela variationen större för inhalerat insulin än för subkutan administrerat snabbverkande humaninsulin. Hos kraftigt överviktiga personer med diabetes mellitus typ 2 var intraindividuela variationen avseende AUC och C_{max} mindre eller jämförbar med subkutan administrerat snabbverkande humaninsulin.

Den relativa biotillgängligheten av EXUBERA jämfört med subkutan snabbverkande humaninsulin är ungefär 10%. Till skillnad från subkutana insulinberedningar påverkas inte biotillgängligheten av EXUBERA av BMI.

I en studie med friska frivilliga ökade den systemiska exponeringen (mätt som AUC och $C_{\max}$) nästan dosproportionellt i intervallet 1 mg till 6 mg för inhalerat humaninsulin, vid tillförsel av en eller två dosfolier av endera styrkan eller båda styrkorna kombinerat. I en studie där tre dosfolier à 1 mg jämfördes med en dosfolie à 3 mg, blev AUC och $C_{\max}$ omkring 30 % respektive 40 % högre efter inhalation av tre dosfolier à 1 mg än efter inhalation av en dosfolie à 3 mg, vilket indikerar att tre dosfolier à 1 mg inte är utbytbara mot ett dosfolie à 3 mg (se avsnitt 2, 4.2 och 4.4).

Biotillgängligheten var ca 40 % högre med 3 dosfolier à 1 mg jämfört med en dosfolie à 3 mg hos friska frivilliga. En förklaring till skillnaderna i biotillgänglighet förefaller vara skillnader i förhållandet mellan energi och massa för dosfoliestyrkan 1 mg jämfört med 3 mg. En mindre mängd pulver i dosfolien ger inhalatorn bättre möjlighet att effektivt finfördela pulvret vilket leder till en större andel av de mindre aerodynamiska partikelstorlekarna i dosfolien med 1 mg (se avsnitt 2 och 4.4).

Distribution

Vid inhalation av en singeldos av humaninsulin stannar ca 30 % av den totala dosen kvar i dosfolien eller i inhalatorn, 20 % deponeras i orofarynx, 10% i övriga luftvägarna och 40 % når de djupa delarna av lungorna.

I djurförsök har man inte kunnat se någon ackumulering av inhalerat humaninsulin i lungorna.

Särskilda patientgrupper

Rökning

Rökning ger en väsentligt snabbare och effektivare absorption av inhalerat humaninsulin ($C_{\max}$ ca 3 – 5 gånger och AUC ca 2-3 gånger högre) och kan därmed öka risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.3 och 4.5).

När EXUBERA administrerades till friska frivilliga efter 2 timmars passiv cigarettrökning i en kontrollerad försökslokal, minskade AUC och $C_{\max}$ med ungefär 17 respektive 30 % (se avsnitt 4.5).

Sjukdom i andningsvägarna (underliggande lungsjukdom)

Hos patienter med lindrig till måttlig astma men utan diabetes var AUC och $C_{\max}$ för inhalerat humaninsulin, i avsaknad av bronkvidgare, något lägre, än hos patienter som inte har astma.

Hos patienter med KOL men utan diabetes föreföll absorptionen av inhalerat humaninsulin vara större än hos personer som inte har KOL (se avsnitt 4.4).

Administrering av salbutamol 30 minuter före EXUBERA hos patienter utan diabetes, men med mild till måttlig astma resulterade i en ökning av insulinets AUC och $C_{\max}$ på mellan 25 och 51 % jämfört med när EXUBERA administrerades ensamt (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Administrering av flutikason 30 minuter före EXUBERA påverkade inte farmakokinetiken för EXUBERA hos personer utan diabetes, men med mild till måttlig astma (se avsnitt 4.5).

Nedsatt njurfunktion

Effekten av nedsatt njurfunktion på absorptionen av inhalerat humaninsulin har inte studerats (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Effekten av nedsatt leverfunktion på absorptionen av inhalerat humaninsulin har inte studerats (se avsnitt 4.2).

Kön

Inga tydliga skillnader mellan män och kvinnor har observerats i fråga om absorption av inhalerat insulin, vare sig hos personer med eller utan diabetes.

Barn och ungdomar

Hos barn (6-11 år) och ungdomar (12-17 år) med diabetes mellitus typ 1 absorberas inhalerat humaninsulin snabbare än snabbverkande humaninsulin. Biotillgängligheten för inhalerat humaninsulin jämfört med subkutant administrerat snabbverkande humaninsulin var jämförbar med den hos vuxna med diabetes typ 1 (se avsnitt 4.2).

Äldre patienter

Hos äldre patienter med diabetes mellitus typ 2 absorberades inhalerat humaninsulin snabbare än subkutant administrerat snabbverkande humaninsulin. Biotillgängligheten för inhalerat humaninsulin jämfört med subkutant administrerat snabbverkande humaninsulin var jämförbar med den hos yngre vuxna med diabetes typ 2.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inhalationstoxiska studier på råtta och apa i upp till 6 månader gav inga bevis för att en särskild risk föreligger för andningsvägarna pga inhalerat insulinpulver.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Glycin
Natriumcitrat (som dihydrat)
Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

När skyddsfolien öppnats: 3 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

När skyddsfolien öppnats: Förvaras vid högst 25°C.

Endosfolierna förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Insulininhalatorn och dess beståndsdelar ska förvaras och användas på torr plats.

Insulininhalatorn förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En dosfoliekarta innehåller 6 perforerade endosfolier (PVC/Aluminium). Fem kartor ligger i en värmeformad ask av klar plast (PET) tillsammans med torkmedel och är täckt med ett lock av klar plast (PET). Asken ligger tillsammans med torkmedel inuti en sluten skyddspåse av folie.

Förpackningsstorlekar:

- Kartong med 30 x 1 perforerade endosfolier av PVC/Aluminium (1 påse)
- Kartong med 60 x 1 perforerade endosfolier av PVC/Aluminium (2 påsar)
- Kartong med 90 x 1 perforerade endosfolier av PVC/Aluminium (3 påsar)
- Kartong med 180 x 1 perforerade endosfolier av PVC/Aluminium (6 påsar)
- Kartong med 270 x 1 perforerade endosfolier av PVC/Aluminium (9 påsar)
- Kartong med 60 x 1 perforerade endosfolier av PVC/Aluminium (2 påsar) och 2 extra insulinfrisättande enheter.
- Kartong med 270 x 1 perforerade endosfolier av PVC/Aluminium (9 påsar) och 6 extra insulinfrisättande enheter.
- En förpackning innehållande 90 x 1 perforerade endosfolier av PVC/Aluminium (3 påsar), 1 insulininhalator, 1 extra inhalatorkammare och 6 extra insulinfrisättande enheter.

Ytterligare förpackningar med insulininhalator, insulinfrisättande enhet och kammare finns tillgängliga.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

EXUBERA endosfolier får endast användas tillsammans med insulininhalatorn.

Insulininhalatorn bör bytas en gång om året.

Insulinfrisättande enheten bör bytas varannan vecka.

Om insulininhalatorn av misstag utsätts för mycket fuktiga förhållanden under användning leder detta vanligtvis till att en lägre påföljande insulindos avges från inhalatorn. I sådana fall ska den insulinfrisättande enheten bytas ut innan nästa inhalation (se avsnitt 4.4).

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

24/01/2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

EXUBERA 3 mg inhalationspulver avdelad dos.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje endosfolie innehåller 3 mg humaninsulin.

Exponeringen av humaninsulin efter administrering av tre dosfolier à 1 mg är påtagligt större än efter administrering av en dosfolie à 3 mg. Av denna anledning är inte en dosfolie à 3 mg utbytbar mot tre dosfolier à 1 mg (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2).

Producerat med rekombinant DNA-teknik i *Escherichia coli*.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver, avdelad dos.

Vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

EXUBERA är indicerat för behandling av vuxna patienter med diabetes mellitus typ 2, som inte är tillräckligt kontrollerade med perorala antidiabetika och som behöver insulin.

EXUBERA är också indicerat för behandling av vuxna patienter med diabetes mellitus typ 1, som tillägg till långtids- eller medellångtidsverkande subkutan insulin, för vilka de potentiella fördelarna med tillägg av inhalerbart insulin överväger eventuella risker (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringssätt

EXUBERA (inhalerbart humaninsulin) är ett snabbverkande humaninsulin för behandling av diabetes mellitus typ 1 eller typ 2. Inhalerbart humaninsulin kan användas ensamt eller i kombination med perorala antidiabetika och/eller långtids- eller medellångtidsverkande subkutan administrerat insulin för att optimera den glykemiska kontrollen.

EXUBERA finns tillgängligt i endosfolie om 1 mg och 3 mg och är avsett för tillförsel via lungorna genom peroral inhalation, enbart med hjälp av insulininhalatorn.

Inhalering av tre dosfolier à 1 mg i följd ger en påtagligt högre insulinexponering än inhalation av en dosfolie à 3 mg. Därför ska inte tre dosfolier à 1 mg ersättas med en dosfolie à 3 mg (se avsnitt 2, 4.4 och 5.2).

Inhalerbart humaninsulin har en snabbare insättande effekt än subkutan administrerat snabbverkande humaninsulin. Den snabba effekten innebär att inhalerbart humaninsulin ska tas inom 10 minuter före måltid.

Den inledande och fortsatta doseringen (dos och tidpunkt) bestäms av läkaren för den enskilda patienten och anpassas till patientens behandlingssvar och specifika behov (t.ex. kost, fysisk aktivitet och livsföring).

Dagliga doser och tidpunkter för administrering

Det finns inga fasta regler för dosering av insulin. Den rekommenderade inledande dygnsdosen baseras på följande formel:

Kroppsvikt (kg) x 0,15 mg/kg = total daglig dos (mg). Den sammanlagda dagliga dosen bör fördelas på 3 tillfällen och tas före måltid.

Ungefärliga rekommendationer för inledande dos av EXUBERA före måltid, baserat på patientens kroppsvikt, visas i tabell 1:

Patientvikt	Inledande dos per måltid	Uppskattad dos i E	Antal 1 mg dosfolier per dos	Antal 3 mg dosfolier per dos
30 till 39,9 kg	1 mg per måltid	3 E	1	-
40 till 59,9 kg	2 mg per måltid	6 E	2	-
60 till 79,9 kg	3 mg per måltid	8 E	-	1
80 till 99,9 kg	4 mg per måltid	11 E	1	1
100 till 119,9 kg	5 mg per måltid	14 E	2	1
120 till 139,9 kg	6 mg per måltid	16 E	-	2

Tabell 1: Ungefärliga rekommendationer för inledande dos av EXUBERA före måltid (baserat på patientens kroppsvikt).

En dosfolie à 1 mg inhalerbart insulin motsvarar ungefär 3 E av subkutan injicerat snabbverkande humaninsulin. En dosfolie à 3 mg inhalerbart insulin motsvarar ungefär 8 E av subkutan injicerat snabbverkande humaninsulin. Tabell 1 ovan anger den uppskattade dosen i E av snabbverkande humaninsulin för varje inledande dos i mg av EXUBERA före måltid.

EXUBERA ska användas med försiktighet hos patienter med låg kroppsvikt. Användandet av EXUBERA hos patienter som kräver dosjusteringar under 1 mg rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Dosen kan också behöva anpassas till måltidens storlek och dess innehåll av näringsämnen, tidpunkten på dagen (insulinbehovet är större på morgonen), blodsockernivån före måltiden, liksom nyligen genomförd eller förestående fysisk aktivitet.

Under pågående sjukdom i andningsvägarna (t ex bronkit, övre luftvägsinfektion) kan en noggrannare kontroll av blodsockernivåerna och en dosjustering för den enskilda patienten behövas (se avsnitt 4.4).

Närmare anvisningar om hur insulininhalatorn används återfinns i bruksanvisningen.

Nedsatt lever- eller njurfunktion

Insulinbehovet kan vara lägre hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

Barn och ungdomar

Säkerheten vid långtidsanvändning av inhalerbart humaninsulin har inte fastställts för barn och ungdomar med diabetes, varför EXUBERA inte rekommenderas till patienter under 18 års ålder (se avsnitt 5.2).

Äldre

Erfarenheten av inhalerbart insulin hos patienter ≥ 75 år är begränsad.

Hjärtsvikt

Erfarenheten av inhalerbart insulin hos patienter med hjärtsvikt är mycket begränsad och användning rekommenderas därför ej till patienter vars lungfunktion är påtagligt nedsatt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne (se avsnitt 6.1).

Hypoglykemi

Patienten får inte röka under behandling med EXUBERA och ska ha slutat röka minst 6 månader innan behandling med EXUBERA påbörjas. Om patienten börjar röka ska EXUBERA omedelbart sättas ut, på grund av den ökade risken för hypoglykemi, och någon annan typ av behandling sättas in (se avsnitt 5.2).

Okontrollerad, instabil eller svår astma.

Svår (GOLD nivå III eller IV) kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL).

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter som påbörjar behandling med EXUBERA måste ges tydliga instruktioner om hur inhalatorn används (se bruksanvisningen). Patienter ska inhalera insulinpulvret via munstycket i ett långsamt och jämnt andetag. Patienterna ska sedan hålla andan i 5 sekunder och andas ut normalt. En standardteknik för inhalering ska alltid användas för att säkerställa såväl optimal som jämn läkemedelsdistribution.

Patienten ska undvika att inta sin insulindos i miljöer med hög luftfuktighet, t ex fuktiga badrum.

Om insulininhalatorn av misstag utsätts för mycket fuktiga förhållanden under användning, leder detta vanligtvis till att en lägre påföljande insulindos avges från inhalatorn. I detta fall ska den insulinfrisättande enheten bytas ut innan nästa inhalation (se avsnitt 6.6).

Dosering

Byte till en annan typ eller annat varumärke av insulin bör ske under strikt medicinsk övervakning eftersom detta kan kräva dosjustering.

Inhalering av tre dosfolier à 1 mg i följd ger en påtagligt högre insulinexponering än inhalation av en dosfolie à 3 mg. Därför ska inte tre dosfolier à 1 mg ersättas med en dosfolie à 3 mg (se avsnitt 2, 4.2 och 5.2).

Om en dosfolie à 3 mg tillfälligt inte finns tillgänglig ska den ersättas med två dosfolier à 1 mg och blodsockernivåerna ska följas noggrant.

En dosfolie à 1 mg inhalerbart insulin motsvarar ungefär 3 E av subkutant injicerat snabbverkande humaninsulin. EXUBERA ska därför användas med försiktighet hos patienter med låg kroppsvikt. Användandet av EXUBERA hos patienter som kräver dositreringar under 1 mg rekommenderas inte (se avsnitt 4.2).

Hypoglykemi

Hypoglykemi, som normalt är den vanligaste biverkningen vid insulinbehandling, inklusive EXUBERA, och många perorala antidiabetika, kan uppkomma om insulindosen är för hög i förhållande till insulinbehovet. Svåra hypoglykemiska episoder, särskilt återkommande sådana, kan ge neurologiska skador. Långvariga eller svåra hypoglykemiska episoder kan vara livshotande.

Symtom på hypoglykemi uppstår vanligtvis plötsligt. De kan inkludera kallsvettning, kall blek hud, trötthet, nervositet eller tremor, ångest, ovanlig trötthet eller svaghet, förvirring, koncentrationssvårigheter, dåsighet, överdriven hunger, synförändringar, huvudvärk, illamående och hjärtklappning. Svår hypoglykemi kan leda till medvetslöshet och/eller krampanfall och kan resultera i tillfällig eller permanent cerebral funktionsnedsättning eller till och med dödsfall.

Hypoglykemi kan generellt korrigeras genom omedelbart intag av kolhydrater. För att kunna vidta omedelbara åtgärder bör patienten ständigt bära med sig någon form av socker.

Överhoppad måltid eller oplanerad, ansträngande fysisk aktivitet kan leda till hypoglykemi. Patienter vars blodsockerkontroll markant förbättras vid t ex intensifierad insulinbehandling, kan uppleva en förändring av de normala varningssymtomen för hypoglykemi och bör därför upplysas om detta.

Normala varningssymtom kan försvinna hos patienter med långvarig diabetes.

Ett fåtal patienter som haft hypoglykemiska reaktioner efter byte från animaliskt insulin till humaninsulin, har rapporterat att de tidiga tecknen för hypoglykemi var mindre uttalade eller annorlunda jämfört med de tecken som känts av med tidigare insulin.

Före resa mellan olika tidszoner, bör patienten uppmanas att konsultera läkare, eftersom detta kan innebära att patienten måste ta insulin och måltider vid tidpunkter som avviker från de normala.

Inadekvat dosering eller avbrytande av behandling, särskilt hos patienter med insulinberoende diabetes, kan leda till hyperglykemi och diabetesketoacidosis, tillstånd som är potentiellt dödliga.

Vid användning tillsammans med andra antidiabetika ska de enskilda doserna justeras noggrant för att bestämma optimal dos för önskad farmakologisk effekt.

Insulinbehovet kan ändras vid tillstånd såsom annan samtidig sjukdom, känslomässig påfrestning eller stress.

Pulmonell säkerhet

Underliggande sjukdom i andningsvägarna

EXUBERA bör inte användas av patienter med lungsjukdomar som astma och KOL, då tillräcklig erfarenhet saknas för en säker behandling av dessa patienter.

Samtidigt användande av bronkvidgare som salbutamol för att mildra akuta luftvägssymtom kan öka absorptionen av EXUBERA och kan därmed öka risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.5).

Andningsvägar

Bronkospasm kan i sällsynta fall uppkomma. Patienter som upplever en sådan reaktion bör avbryta behandlingen med EXUBERA och omedelbart uppsöka sjukvård. Återinsättande av EXUBERA kräver noggrann riskutvärdering och ska endast utföras under noggrann medicinsk övervakning med adekvat medicinsk utrustning tillgänglig.

Nedsättning av lungfunktion

I kliniska studier har små men reproducerbara skillnader mellan behandlingsgrupperna noterats med avseende på nedsättning av lungfunktion (speciellt forcerad expiratorisk volym under en sekund (FEV_1)) till fördel för patienter behandlade med jämförelsesubstans. I kliniska studier med upp till 2 års duration sågs ingen ytterligare nedsättning vid kontroller bortom 3-6 månader efter behandlingsstart. Dessa små skillnader mellan behandlingsgrupperna utjämnades inom 6 veckor efter att behandlingsperioden på 2 år avslutats (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Innan behandling med EXUBERA initieras ska alla patienter först genomgå en lungfunktionstest (t ex spirometri för att mäta FEV_1). Effekten och säkerheten av inhalerbart humaninsulin har inte utvärderats hos patienter med en förväntad $FEV_1 < 70\%$ vid behandlingsstart och behandling med inhalerbart humaninsulin är inte rekommenderad för denna patientgrupp. En uppföljande kontroll av lungfunktionen efter de första 6 månadernas behandling är rekommenderad. Om en sänkning i $FEV_1 < 15\%$ ses efter de första 6 månaderna ska en lungfunktionstest upprepas efter ett års behandling och därefter årligen. Om en minskning i lungfunktion på 15-20 % eller > 500 ml ses 6 månader efter behandlingsstart ska en lungfunktionstest upprepas efter ytterligare 3 månader. Hos patienter med en bekräftad (dvs. vid upprepade tester med 3-4 veckors mellanrum) sänkning i

FEV₁ på >20 % från utgångsvärdet bör behandling med EXUBERA avbrytas och patienten kontrolleras efter behov. Erfarenhet saknas av återinsättande av behandling med EXUBERA till patienter där lungfunktionen återhämtat sig. Patienter som utvecklar dyspné under behandling med EXUBERA bör undersökas för att klargöra huruvida orsaken är pulmonell eller kardiell. Vid pulmonellt ödem eller om en kliniskt relevant nedgång i lungfunktion ses bör behandling med EXUBERA avbrytas och patienterna överföras till injicerbart insulin.

Pågående sjukdom i andningsvägarna

EXUBERA har i kliniska studier givits till patienter med pågående sjukdom i andningsvägarna (t ex bronkit, övre luftvägsinfektion). Ingen ökad risk för hypoglykemi eller otillfredsställande glykemisk kontroll sågs i dessa studier. Under pågående sjukdom i andningsvägarna kan en noggrannare kontroll av blodsockernivåer samt dosjustering vara nödvändig hos enskilda individer (se avsnitt 4.2). Erfarenhet av EXUBERA hos patienter med pneumoni saknas.

Före detta rökare

Sex fall av nyligen diagnostiserad primär lungmalignitet hos patienter behandlade med Exubera har förekommit i kliniska prövningar med Exubera och ett fall har nyligen diagnostiserats hos patient behandlad med jämförande läkemedel. Det har också förekommit en rapport med primär lungmalignitet hos en patient behandlad med Exubera efter marknadsintroduktion. Under kontrollerade kliniska prövningar med Exubera var incidensen av nyupptäckt primär lungcancer per 100 patientår vid exponering av studieläkemedlet 0,130 (5 fall per 3 800 patientår) för patienter behandlade med Exubera och 0,03 (1 fall per 3 900 patientår) för patienter behandlade med jämförande läkemedel. Antalet fall var för få för att göra en bedömning huruvida detta är relaterat till Exubera. Alla patienter som diagnostiserades med lungcancer var före detta rökare.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ett flertal läkemedel påverkar glukosmetabolismen vilket kan kräva en justering av insulin dosen.

Till de läkemedel som kan förstärka den blodsockersänkande effekten och öka risken för hypoglykemi hör perorala antidiabetika, angiotensin konvertas (ACE)-hämmare, monoaminoxidas (MAO)-hämmare, icke selektiva betablockerare, salicylater och sulfonamidantibiotika.

Administrering av salbutamol före EXUBERA kan ge en ökad insulinabsorption (se avsnitt 5.2)

Administrering av flutikason före EXUBERA förefaller inte påverka insulinabsorptionen (se avsnitt 5.2).

Aktiv rökning medför en påtagligt snabbare och effektivare absorption av EXUBERA medan passiv rökning hos icke-rökare ger en långsammare och lägre absorption (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Till de läkemedel som kan minska den blodsockersänkande effekten hör kortikosteroider, danazol, perorala antikonceptionsmedel, tyroideahormoner, tillväxthormon, sympatomimetika och tiazider. Oktreotid/lanreotid kan både minska eller öka behovet av insulin.

Betablockerare kan dölja symtomen på hypoglykemi. Alkohol kan förstärka och förlänga den hypoglykemiska effekten av insulin.

Administrering av EXUBERA 10 minuter före administrering av salbutamol påverkade inte det bronkdilaterande svaret på salbutamol hos patienter utan diabetes med mild till medelsvår astma.

Andra läkemedel som kan påverka upptaget i lungorna eller lungornas permeabilitet har inte studerats. Noggrann kontroll av blodsockernivån och justering av dosen vid behov rekommenderas när inhalerbart humaninsulin ges till denna grupp av patienter. Försiktighet rekommenderas vid samtidig

användning av EXUBERA och sådana läkemedel.

4.6 Graviditet och amning

Klinisk erfarenhet av användning av EXUBERA under graviditet saknas. Inhalerbart insulin inducerar ofta bildandet av insulinantikroppar, vars risk för fostret är okänd. Av denna anledning ska EXUBERA inte användas under graviditet. När en patient som behandlas med EXUBERA blir gravid ska inhalerbart insulin ersättas med lämpligt subkutant administrerat insulin.

Kvinnor som ammar kan behöva justera sin insulindosering och sina kostvanor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Som för andra insuliner gäller att patientens koncentrationsförmåga och förmåga att reagera kan försämrats vid hypoglykemi. Detta kan innebära en risk i situationer där denna förmåga har särskild betydelse (t ex vid bilkörning eller användning av maskiner).

4.8 Biverkningar

Säkerheten vid monoterapi med EXUBERA, eller i kombination med subkutant insulin eller perorala antidiabetika, har undersökts i kliniska studier med över 2700 patienter med diabetes mellitus typ 1 och typ 2. Fler än 1975 vuxna exponerades i över 6 månader och fler än 745 vuxna i över 2 år.

Nedanstående tabell omfattar de biverkningar som observerats i kontrollerade kliniska studier med mer än 1970 patienter behandlade med EXUBERA.

Organ	Mycket vanlig (≥ 1/10)	Vanlig (≥1/100; <1/10)	Mindre vanlig (≥1/1000, <1/100)
Infektioner och infestationer			Faryngit
Metabolism och nutrition	Hypoglykemi		
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Hosta	Dyspné, slemproducerande hosta, halsirritation, halstorrhet	Epistaxis, bronkospasm, väsande andningsljud, dysfoni, faryngolaryngeal smärta, tonsillpåverkan
Magtarmkanalen			Muntorrhet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Bröstsmärta

OBS: I det kliniska utvecklingsprogrammet, inklusive okontrollerade förlängningsstudier, rapporterades två fall med pleurautgjutning i vilka en behandlingsrelaterad effekt inte kunde uteslutas.

Hypoglykemi

Liksom för andra insuliner var hypoglykemi den vanligaste biverkan hos patienter behandlade med EXUBERA

Hosta

Hostan tenderade att uppträda inom några sekunder till minuter efter att insulinet inhalerats och var övervägande mild. Hostan avtog med tiden. 1 % av patienterna avbröt behandlingen med EXUBERA på grund av hosta.

Dyspné

Majoriteten (> 95 %)

av dyspnéfallen rapporterades som milda till måttliga. Hos patienter behandlade med EXUBERA avbröt 0,4 % behandlingen på grund av dyspné.

Bröstsmärta

Olika typer av bröstsymtom rapporterades som behandlingsrelaterade biverkningar och klassificerades som icke-specifik bröstsmärta. Majoriteten (> 95 %) av dessa händelser rapporterades som milda till måttliga. En patient i gruppen som fick EXUBERA och en i jämförelsegruppen avbröt behandlingen på grund av bröstsmärta. Viktigt att notera var att incidensen av hjärtkärlhändelser, såsom angina pectoris eller hjärtinfarkt, oavsett orsak, inte ökade vid användning av EXUBERA.

Andra reaktioner

FEV₁ sänkning

Små skillnader mellan behandlingsgrupperna, med avseende på sänkningen av FEV₁, har observerats hos patienter som behandlats med EXUBERA jämfört med kontrollbehandling. I kliniska studier med upp till två års duration sågs ingen ytterligare försämring vid kontroller bortom 3-6 månader efter behandlingsstart. Avbrytande av behandling med EXUBERA efter 2 år resulterade i att skillnaderna mellan behandlingsgrupperna var utjämnade inom 6 veckor (se avsnitt 4.4 och 5.1).

En sänkning från utgångsvärdet av FEV₁ med ≥ 15 % förekom hos 1,3 % av patienter med diabetes mellitus typ 1 som behandlats med EXUBERA samt hos 5,0 % av patienter med diabetes mellitus typ 2 som behandlats med EXUBERA.

Insulinantikroppar

Insulinantikroppar kan utvecklas under behandling med alla insuliner inklusive EXUBERA. I kliniska studier utvecklades insulinantikroppar mer frekvent och medelnivån av insulinantikroppar var högre hos patienter som bytte sitt subkutana humaninsulin mot EXUBERA jämfört med patienter som behöll subkutant humaninsulin. Nivån av insulinantikroppar var högre hos patienter med diabetes mellitus typ 1 jämfört med diabetes mellitus typ 2 och nådde en konstant nivå inom 6-12 månaders exponering i båda grupperna. Ingen klinisk betydelse av dessa antikroppar har identifierats.

Överkänslighetsreaktioner

Liksom med andra insulinpreparat kan allmänna allergiska reaktioner i mycket sällsynta fall uppkomma. Sådana reaktioner på insulin eller ingående hjälpämnen kan exempelvis utgöras av hudreaktioner, angioödem, bronkospasm, blodtrycksfall och chock, och kan vara livshotande (se avsnitt 4.4 under Andningsvägar).

Ödem och refraktionsstörningar i ögat

Insulinbehandling kan orsaka natriumretention och ödem. Refraktionsstörningar i ögat kan uppträda när insulinbehandling inleds. Dessa reaktioner är normalt övergående.

4.9 Överdoser

Hypoglykemi kan uppkomma till följd av ett överskott av insulin i förhållande till födointag, energiförbränning eller båda dessa faktorer.

Mildare episoder av hypoglykemi kan normalt åtgärdas genom oralt intag av kolhydrater. Läkemedelsdosering, måltids- eller motionsvanor kan behöva justeras.

Mer allvarliga episoder med medvetslöshet, kramper eller neurologisk påverkan kan behandlas med intramuskulära/subkutana injektioner av glukagon (0,5 till 1 mg) eller koncentrerat intravenöst glukos. Om patienten inte svarar på glukagon inom 10-15 minuter måste även glukos ges intravenöst.

När patienter återfår medvetandet rekommenderas perorala kolhydrater för att förebygga återfall.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

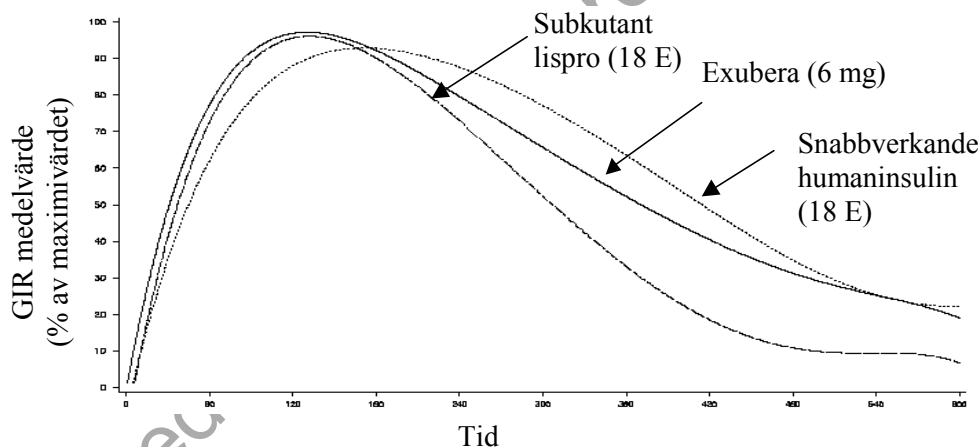
5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesläkemedel, ATC-kod: A10AF01

Verkningsmekanism

Humaninsulin sänker glukosnivån i blodet och främjar anabola effekter, samtidigt som katabola effekter hämmas. Transporten av glukos in i cellerna ökar liksom bildningen av glykogen i musklerna och levern. Kroppens utnyttjande av pyruvat främjas också. Glykogenolysen och glukoneogenesen hämmas, lipogenesen i levern och fettvävnaden främjas, lipolysen hämmas. Cellernas upptag av aminosyror och syntesen av protein främjas och transporten av kalium in i cellerna underlättas.

Inhalerat humaninsulin har, i likhet med snabbverkande insulinanaloger, en snabbare insättning av den glukossänkande effekten jämfört med subkutant administrerat humaninsulin. Inhalerat humaninsulin sänker glukosnivån under lika lång tid som subkutant administrerat snabbverkande humaninsulin, och under längre tid än snabbverkande insulinanaloger (se Figur 1).



Figur 1. Medelvärdet av glukosinfusionstakt (GIR) - Normaliserad till GIRmax – för respektive behandlingsalternativ mot tiden hos friska frivilliga.

Vid inhalation av humaninsulin sätter den glukossänkande effekten in inom 10 – 20 minuter. Den maximala effekten uppnås cirka 2 timmar efter inhalation. Effekten kvarstår under cirka 6 timmar.

Hos patienter med diabetes mellitus typ 1 eller typ 2 har inhalerat humaninsulin en snabbare insättning av glukossänkande effekt de första timmarna efter dosering jämfört med subkutant administrerat snabbverkande humaninsulin.

Den intraindividuell variationen avseende den glukossänkande effekten av inhalerat humaninsulin var generellt sett likvärdig den hos subkutant administrerat snabbverkande humaninsulin hos patienter

med diabetes mellitus typ 1 eller typ 2.

Användning av inhalerbart humaninsulin är förenat med en ökad frekvens och nivå av insulinantikroppar. I en prospektiv explorativ sexmånadersstudie av patienter med diabetes mellitus typ 1 observerades inga förändringar i farmakodynamiken för glukos vid inhalering av humaninsulin.

Information om kliniska studier

Kontrollerade kliniska studier vid diabetes mellitus typ 1 och typ 2 har visat att EXUBERA uppnår och upprätthåller effektiv glykemisk kontroll i nivå med subkutant administrerat snabbverkande humaninsulin.

Diabetes mellitus typ 1

I kliniska studier vid diabetes mellitus typ 1 observerades motsvarande minskning av HbA1c hos patienter som fick EXUBERA i kombination med långverkande eller medellångverkande insulin som hos patienter som fick enbart subkutant insulin. Andelen patienter som uppnådde målvärdet, HbA1c < 7,0 % (detta värde motsvarar 5,9 % enligt svensk standardmetod för HbA1c-mätning), var jämförbara i de båda behandlingsgrupperna.

Glukosnivån i plasma vid fasta var signifikant lägre hos patienter som fick behandling inkluderande EXUBERA än hos patienter som fick enbart subkutant administrerat snabbverkande humaninsulin.

Diabetes mellitus typ 2

I en klinisk studie vid diabetes mellitus typ 2 observerades motsvarande minskning av HbA1c hos patienter som fick EXUBERA i kombination med långverkande eller medellångverkande insulin som hos patienter som fick enbart subkutant insulin.

Glukosnivån i plasma vid fasta var påtagligt lägre hos patienter som fick behandling där EXUBERA ingick än hos dem som fick enbart subkutant insulin.

I kliniska studier, omfattande patienter med diabetes mellitus typ 2 som inte var välkontrollerade med enbart perorala antidiabetika, observerades en kraftigare minskning av HbA1c hos patienter som fick enbart EXUBERA eller EXUBERA i kombination med perorala antidiabetika än hos patienter som fick enbart perorala antidiabetika. Andelen patienter som uppnådde HbA1c < 7,0 % (detta värde motsvarar 5,9% enligt svensk standardmetod för HbA1c-mätning) var högre hos patienter som fick behandling där EXUBERA ingick än hos patienter som enbart fick perorala antidiabetika.

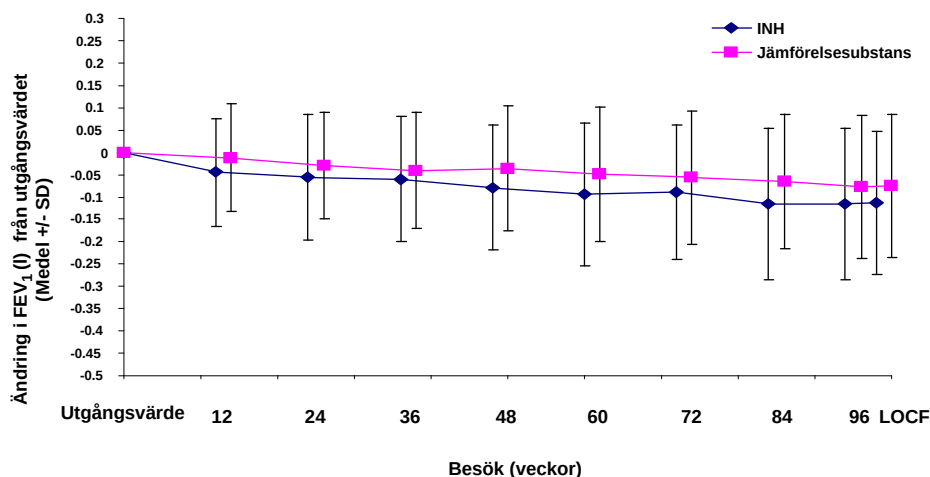
Glukosnivån i plasma vid fasta var lika låg eller lägre hos patienter som fick behandling där EXUBERA ingick jämfört med patienter som fick enbart perorala antidiabetika.

Hos patienter med diabetes mellitus typ II som var välkontrollerade på perorala antidiabetika sågs ingen ytterligare förbättring av den glykemiska kontrollen med inhalerbart insulin.

FEV₁ sänkning

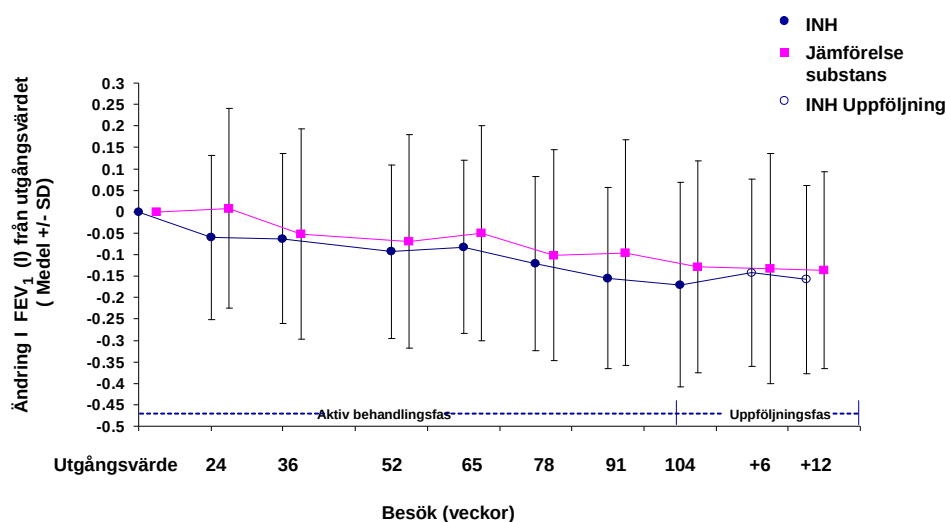
Randomiserade, öppna parallellgruppstudier genomfördes för att undersöka förändringar i FEV₁ efter att behandling med EXUBERA satts in hos patienter med diabetes mellitus typ 1 och typ 2. Både patienter behandlade med EXUBERA och jämförelsesubstans fick försämringar i lungfunktionen över tiden under dessa studier (figur 2 och 3). Små skillnader mellan behandlingsgrupperna (till fördel för jämförelsesubstans) i förändringar från utgångsvärdet på 0,034 liter hos patienter med diabetes mellitus typ 1 och 0,039 liter hos patienter med diabetes mellitus typ 2 hade uppkommit efter 2 års terapi.

En sänkning från utgångsvärdet av FEV₁ med ≥ 15 % förekom hos 1,3 % av patienter med diabetes mellitus typ 1 behandlade med EXUBERA respektive 1,0 % behandlade med jämförelsepreparat samt hos 5,0 % av patienter med diabetes mellitus typ 2 behandlade med EXUBERA respektive 3,4 % behandlade med jämförelsepreparat.



N=Antal patienter vid utgångsvärdet, vecka 12, vecka 24, vecka 36, vecka 48, vecka 60, vecka 72, vecka 84, vecka 96, LOCF.
INH N=236, 231, 233, 233, 235, 226, 217, 208, 236. Jämförelsesubstans N=253, 238, 252, 248, 252, 249, 230, 224, 216, 253.

Figur 2. Förändring från utgångsvärdet av FEV₁ (l) hos patienter med diabetes mellitus typ 1.



N=Antal patienter vid utgångsvärdet, vecka 52, vecka 104, vecka +6, vecka +12.
INH och INH uppföljning N=158, 155, 143, 139, 123. Jämförelsesubstans N=145, 143, 125, 129, 120.

Figur 3. Förändring från utgångsvärdet av FEV₁ (l) hos patienter med diabetes mellitus typ 2.

I fas 2 och 3-studier avbröt 9 av 2498 patienter behandlade med EXUBERA studierna på grund av en försämring i lungfunktionen; FEV₁ uppvisade vid studieavbrytandet en minskning på $\geq 15\%$ från utgångsvärdet. Dessa patienter hade en genomsnittlig sänkning i FEV₁ på 21 % (intervall 16 %-33 %) från utgångsvärdet och behandlades med EXUBERA i genomsnitt 23 månader. 6 av dessa patienter genomgick en uppföljande lungfunktionstest. Av dessa uppvisade 5 en påtaglig förbättring i FEV₁

efter avslutad behandling och en patient försämrades inte ytterligare efter att studieutvärderingen avslutats. Ingen information finns om de övriga 3 som avbröt.

FEV₁ reversibilitet

Hos patienter med diabetes mellitus typ 1 utjämnades de små skillnaderna mellan behandlingsgrupperna (0,010 liter till jämförelsessubstansens fördel) inom 2 veckor efter avslutad 12-veckorsbehandling med EXUBERA.

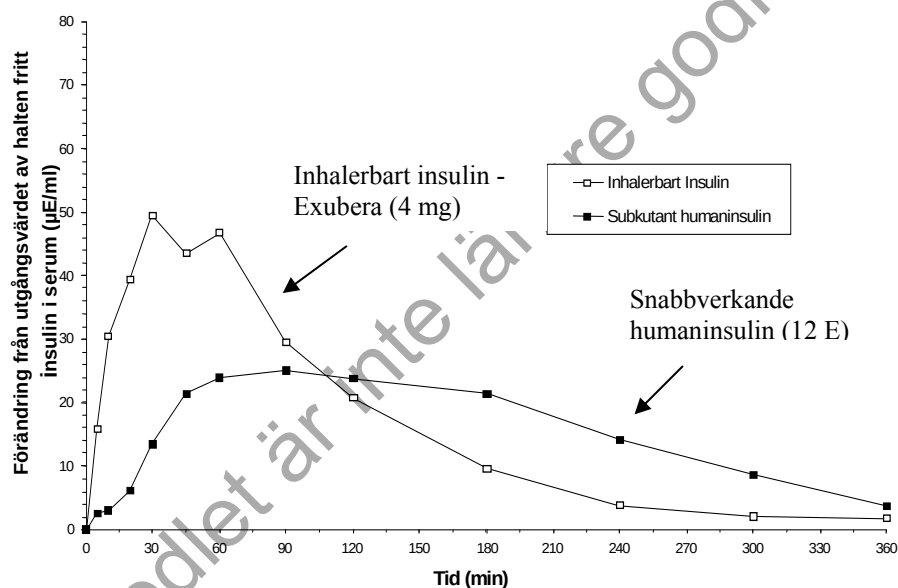
Hos patienter med diabetes mellitus typ 2 utjämnades de små skillnaderna mellan behandlingsgrupperna (0,039 liter till jämförelsessubstansens fördel) inom 6 veckor efter avslutad 2-årsbehandling med EXUBERA (figur 3).

I en mindre grupp (n=36) med en blandning av patienter med diabetes mellitus typ 1 och typ 2, behandlade med EXUBERA i över 36 månader, noterades en ökning av FEV₁ på i medeltal 0,036 liter under de följande 6 månaderna efter avslutad behandling.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Inhalerbart humaninsulin tillförs via lungorna. Inhalerat humaninsulin absorberas lika snabbt som snabbverkande insulinanaloger och snabbare än subkutant administrerat snabbverkande humaninsulin hos friska personer, och hos patienter med diabetes mellitus typ 1 eller typ 2 (se Figur 4).



Figur 4. Medelvärde av förändringen i halten fritt insulin i serum (µE/ml) efter inhalation av 4 mg humaninsulin respektive subkutan injektion av 12 E snabbverkande humaninsulin hos kraftigt överviktiga personer med diabetes mellitus typ 2.

Tid till maximal insulinkoncentration (T_{max}) är normalt hälften av motsvarande tid för subkutant administrerat snabbverkande humaninsulin. För inhalerat humaninsulin uppnås maximal insulinkoncentration normalt inom 45 minuter. Den intraindividuela variationen avseende tid till maximal insulinkoncentration var lägre för inhalerat humaninsulin än för subkutant administrerat snabbverkande humaninsulin hos personer med diabetes mellitus typ 1 eller 2.

Hos personer med diabetes mellitus typ 1 var den intraindividuela variationen för AUC jämförbar för inhalerat och subkutant administrerat snabbverkande humaninsulin. För C_{max} är den intraindividuela variationen större för inhalerat insulin än för subkutant administrerat snabbverkande humaninsulin.

Hos kraftigt överviktiga personer med diabetes mellitus typ 2 var intraindividuell variationen avseende AUC och C_{max} mindre eller jämförbar med subkutant administrerat snabbverkande humaninsulin.

Den relativa biotillgängligheten av EXUBERA jämfört med subkutant snabbverkande humaninsulin är ungefär 10 %. Till skillnad från subkutana insulinberedningar påverkas inte biotillgängligheten av EXUBERA av BMI.

I en studie med friska frivilliga ökade den systemiska exponeringen (mätt som AUC och C_{max}) nästan dosproportionellt i intervallet 1 mg till 6 mg för inhalerat humaninsulin, vid tillförsel av en eller två dosfolier av endera styrkan eller båda styrkorna kombinerat. I en studie där tre dosfolier à 1 mg jämfördes med en dosfolie à 3 mg, blev AUC och C_{max} omkring 30 % respektive 40 % högre efter inhalation av tre dosfolier à 1 mg än efter inhalation av en dosfolie à 3 mg, vilket indikerar att tre dosfolier à 1 mg inte är utbytbara mot ett dosfolie à 3 mg (se avsnitt 2, 4.2 och 4.4).

Biotillgängligheten var ca 40 % högre med 3 dosfolier à 1 mg jämfört med en dosfolie à 3 mg hos friska frivilliga. En förklaring till skillnaderna i biotillgänglighet förefaller vara skillnader i förhållandet mellan energi och massa för dosfoliestyrkan 1 mg jämfört med 3 mg. En mindre mängd pulver i dosfolien ger inhalatorn bättre möjlighet att effektivt finfördela pulvret vilket leder till en större andel av de mindre aerodynamiska partikelstorlekarna i dosfolien med 1 mg (se avsnitt 2 och 4.4).

Distribution

Vid inhalation av en singeldos av humaninsulin stannar ca 30 % av den totala dosen kvar i dosfolien eller i inhalatorn, 20 % deponeras i orofarynx, 10 % i övriga luftvägarna och 40 % når de djupa delarna av lungorna.

I djurförsök har man inte kunnat se någon ackumulering av inhalerat humaninsulin i lungorna.

Särskilda patientgrupper

Rökning

Rökning ger en väsentligt snabbare och effektivare absorption av inhalerat humaninsulin (C_{max} ca 3-5 gånger och AUC ca 2-3 gånger högre) och kan därmed öka risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.3 och 4.5).

När EXUBERA administrerades till friska frivilliga efter 2 timmars passiv cigarettökning i en kontrollerad försökslokal, minskade AUC och C_{max} med ungefär 17 respektive 30 % (se avsnitt 4.5).

Sjukdom i andningsvägarna (underliggande lungsjukdom)

Hos patienter med lindrig till måttlig astma men utan diabetes var AUC och C_{max} för inhalerat humaninsulin, i avsaknad av bronkvidgare, något lägre, än hos patienter som inte har astma.

Hos patienter med KOL men utan diabetes föreföll absorptionen av inhalerat humaninsulin vara större än hos personer som inte har KOL (se avsnitt 4.4).

Administrering av salbutamol 30 minuter före EXUBERA hos patienter utan diabetes, men med mild till måttlig astma resulterade i en ökning av insulinets AUC och C_{max} på mellan 25 och 51 % jämfört med när EXUBERA administrerades ensamt (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Administrering av flutikason 30 minuter före EXUBERA påverkade inte farmakokinetiken för EXUBERA hos personer utan diabetes, men med mild till måttlig astma (se avsnitt 4.5).

Nedsatt njurfunktion

Effekten av nedsatt njurfunktion på absorptionen av inhalerat humaninsulin har inte studerats (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Effekten av nedsatt leverfunktion på absorptionen av inhalerat humaninsulin har inte studerats (se punkten 4.2).

Kön

Inga tydliga skillnader mellan män och kvinnor har observerats i fråga om absorption av inhalerat insulin, vare sig hos personer med eller utan diabetes.

Barn och ungdomar

Hos barn (6-11 år) och ungdomar (12-17 år) med diabetes mellitus typ 1 absorberas inhalerat humaninsulin snabbare än snabbverkande humaninsulin. Biotillgängligheten för inhalerat humaninsulin jämfört med subkutant administrerat snabbverkande humaninsulin var jämförbar den hos vuxna med diabetes typ 1 (se avsnitt 4.2).

Äldre patienter

Hos äldre patienter med diabetes mellitus typ 2 absorberades inhalerat humaninsulin snabbare än subkutant administrerat snabbverkande humaninsulin. Biotillgängligheten för inhalerat humaninsulin jämfört med subkutant administrerat snabbverkande humaninsulin var jämförbar med den hos yngre vuxna med diabetes typ 2.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inhalationstoxiska studier på råttor och apa i upp till 6 månader gav inga bevis för att en särskild risk föreligger för andningsvägarna pga inhalerat insulinpulver.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Glycin
Natriumcitrat (som dihydrat)
Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.
När skyddsfolien öppnats: 3 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
När skyddsfolien öppnats: Förvaras vid högst 25°C.
Endosfolierna förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Insulininhalatorn och dess beståndsdelar ska förvaras och användas på torr plats.

Insulininhalatorn förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En dosfoliekarta innehåller 6 perforerade endosfolier (PVC/Aluminium). Fem kartor ligger i en värmeformad ask av klar plast (PET) tillsammans med torkmedel och är täckt med ett lock av klar plast (PET). Asken ligger tillsammans med torkmedel inuti en sluten skyddspåse av folie.

Förpackningsstorlekar:

- Kartong med 30 x1 perforerade endosfolier av PVC/Aluminium (1 påse)
- Kartong med 60 x1 perforerade endosfolier av PVC/Aluminium (2 påsar)
- Kartong med 90 x1 perforerade endosfolier av PVC/Aluminium (3 påsar)
- Kartong med 180 x1 perforerade endosfolier av PVC/Aluminium (6 påsar)
- Kartong med 270 x1 perforerade endosfolier av PVC/Aluminium (9 påsar)
- Kartong med 60 x 1 perforerade endosfolier av PVC/Aluminium (2 påsar) och 2 extra insulinfrisättande enheter.
- Kartong med 90 x 1 perforerade endosfolier av PVC/Aluminium (3 påsar) och 2 extra insulinfrisättande enheter.
- Kartong med 180 x 1 perforerade endosfolier av PVC/Aluminium (6 påsar) och 2 extra insulinfrisättande enheter.
- Kartong med 270 x 1 perforerade endosfolier av PVC/Aluminium (9 påsar) och 6 extra insulinfrisättande enheter.
- Förpackning innehållande 90 x 1 perforerade endosfolier av PVC/Aluminium (3 påsar), 1 insulininhalator, 1 extra inhalatorkammare och 6 extra insulinfrisättande enheter.

Ytterligare förpackningar med insulininhalator, insulinfrisättande enhet och kammare finns tillgängliga.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

EXUBERA endosfolier får endast användas tillsammans med insulininhalatorn.

Insulininhalatorn bör bytas en gång om året.

Insulinfrisättande enheten bör bytas varannan vecka.

Om insulininhalatorn av misstag utsätts för mycket fuktiga förhållanden under användning leder detta vanligtvis till att en lägre påföljande insulindos avges från inhalatorn. I sådana fall ska den insulinfrisättande enheten bytas ut innan nästa inhalation (se avsnitt 4.4).

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

24/01/2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) OCH INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

• VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Receptbelagt läkemedel.

• VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- Innehavaren av godkännande för försäljning måste införa en nationell utbildningsplan, före marknadsföringen, och enligt överenskommelse med myndigheter i medlemsländerna. Som en del i denna plan kommer innehavaren av godkännande för försäljning att förse sjukvårdspersonal med utbildningsmaterial för sjukvårdspersonal och patienter som syftar till att minimera riskerna och som stödjer en för patienterna säker och effektiv användning av produkten.

➤ Utbildningsmaterialet ska bestå av information som syftar till att minimera biverkningar och stödja en säker användning genom adekvat utbildning avseende:

- a) Behovet av en konsistent standardiserad inhalationsteknik för att säkra både en optimal såväl som ett jämnt intag av läkemedlet.
- b) Särskild försiktighet vid användandet av inhalatorn.
- c) Hypoglykemi
- d) Inekvivalensen mellan 1 mg och 3 mg doserna.
- e) Magnituden av titreringsstegen och de dithörande försiktighetsåtgärderna.
- f) Förändringen av lungfunktionen och behovet av kontroll av lungfunktionen.
- g) Rökning i relation till inducerade förändringar av farmakokinetiken.
- h) Sällsynta lungeeffekter.
- i) Ökade nivåer av insulinantikroppar.
- j) Rekommendationer för särskilda patientgrupper; underliggande lungsjukdom såsom astma och KOL, hjärtsvikt, graviditet, barn och ungdomar.

- **ÖVRIGA VILLKOR**

Innehavaren av godkännande för försäljning måste försäkra sig om att det finns ett fungerande system för farmakovigilans innan produkten placeras på marknaden.

Innehavaren av godkännande för försäljning åtar sig att utföra studier och ytterligare aktiviteter runt farmakovigilans angivna i detalj i planen för farmakovigilans.

En uppdaterad "Risk Management" plan, enligt CHMP:s "Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use", ska skickas in tillsammans med PSUR:ar inom 60 dagar efter att en viktig (farmakovigilans eller riskminimering) överenskommen tidpunkt nås eller då resultaten från en studie blir tillgängliga eller på uppmaning av myndighet.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Förpackning/Endosfolie (30, 60, 90, 180 och 270)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

EXUBERA, 1 mg inhalationspulver, avdelad dos
Humaninsulin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje endosblister innehåller 1 mg humaninsulin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Mannitol, glycin, natriumcitrat (som dihydrat), natriumhydroxid

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationspulver, avdelad dos

30 x1 perforerade endosfolier
60 x1 perforerade endosfolier
90 x1 perforerade endosfolier
180 x1 perforerade endosfolier
270 x1 perforerade endosfolier

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För inhalation.

Används endast med insulininhalatorn.

Läs bipacksedeln och bruksanvisningen för inhalatorn före användning.

Ersätt inte en dosfolie innehållande 3 mg med tre dosfolier innehållande 1 mg vardera. Om 3 mg ej finns tillgängligt ska endast två blister innehållande 1 mg vardera användas som ersättning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat. {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

När skyddsfolien öppnats: Förvaras vid högst 25°C. Används inom tre månader.
Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. BATCHNUMMER

Batch {nummer}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

EXUBERA 1 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ TRYCKFÖRPACKNINGAR ELLER STRIPS
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN

EXUBERA, 1 mg inhalationspulver, avdelad dos
Humaninsulin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP{MMÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot{nummer}

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**UPPGIFTER SOM MINST SKALL FINNAS PÅ MELLANLIGGANDE
LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

SKYDDSFOLIE

1. LÄKEMEDELETS NAMN

EXUBERA, 1 mg inhalationspulver, avdelad dos
Humaninsulin

2. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationspulver, avdelad dos
30 x 1 perforerade endosfolier

3. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För inhalation

Ersätt inte en dosfolie innehållande 3 mg med tre dosfolier innehållande 1 mg vardera. Om 3 mg ej finns tillgängligt ska endast två blister innehållande 1 mg vardera användas som ersättning.

4. UTGÅNGSDATUM

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

5. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Limited

6. BATCHNUMMER

Lot: {nummer}

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Förpackning/Endosfolier (60, 90 och 270)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

EXUBERA, 1 mg inhalationspulver, avdelad dos
Humaninsulin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje endosblister innehåller 1 mg humaninsulin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Mannitol, glycin, natriumcitrat (som dihydrat), natriumhydroxid

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationspulver, avdelad dos

Kartong med 60 x 1 perforerade endosfolier av PVC/Aluminium (2 påsar) och 2 extra insulinfrisättande enheter.

Kartong med 270 x 1 perforerade endosfolier av PVC/Aluminium (9 påsar) och 6 extra insulinfrisättande enheter.

En förpackning innehållande 90 x 1 perforerade endosfolier av PVC/Aluminium (3 påsar), 1 insulininhalator, 1 extra inhalatorkammare och 6 extra insulinfrisättande enheter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För inhalation.

Används endast med insulininhalatorn.

Läs bipacksedeln och bruksanvisningen för inhalatorn före användning.

Ersätt inte en dosfolie innehållande 3 mg med tre dosfolier innehållande 1 mg vardera. Om 3 mg ej finns tillgängligt ska endast två blister innehållande 1 mg vardera användas som ersättning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat. {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

När skyddsfolien öppnats: Förvaras vid högst 25°C. Används inom tre månader.
Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. BATCHNUMMER

Batch {nummer}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

EXUBERA 1 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Förpackning/Endosfolie (30, 60, 90, 180 och 270)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

EXUBERA, 3 mg inhalationspulver, avdelad dos
Humaninsulin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje endosblister innehåller 3 mg humaninsulin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnena: Mannitol, glycin, natriumcitrat (som dihydrat), natriumhydroxid

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationspulver, avdelad dos

30 x1 perforerade endosfolier
60 x1 perforerade endosfolier
90 x1 perforerade endosfolier
180 x1 perforerade endosfolier
270 x1 perforerade endosfolier

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För inhalation.

Används endast med insulininhalatorn.

Läs bipacksedeln och bruksanvisningen för inhalatorn före användning.

Ersätt inte en dosfolie innehållande 3 mg med tre dosfolier innehållande 1 mg vardera. Om 3 mg ej finns tillgängligt ska endast två blister innehållande 1 mg vardera användas som ersättning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat. {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

När skyddsfolien öppnats: Förvaras vid högst 25°C. Används inom tre månader.

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. BATCHNUMMER

Batch {nummer}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

EXUBERA 3 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ TRYCKFÖRPACKNINGAR ELLER STRIPS
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN

EXUBERA, 3 mg inhalationspulver, avdelad dos
Humaninsulin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP{MMÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**UPPGIFTER SOM MINST SKALL FINNAS PÅ MELLANLIGGANDE
LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

SKYDDSFOLIE

1. LÄKEMEDELETS NAMN

EXUBERA, 3 mg inhalationspulver, avdelad dos
Humaninsulin

2. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationspulver, avdelad dos
30 x 1 perforerade endosfolier

3. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För inhalation

Ersätt inte en dosfolie innehållande 3 mg med tre dosfolier innehållande 1 mg vardera. Om 3 mg ej
finns tillgängligt ska endast två blister innehållande 1 mg vardera användas som ersättning.

4. UTGÅNGSDATUM

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

5. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Limited

6. BATCHNUMMER

Lot: {nummer}

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Förpackning/Endosfolier (60, 90, 180 och 270)

1. LÄKEMEDELETS NAMN

EXUBERA, 3 mg inhalationspulver, avdelad dos
Humaninsulin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje endosblister innehåller 3 mg humaninsulin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Mannitol, glycin, natriumcitrat (som dihydrat), natriumhydroxid

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationspulver, avdelad dos

Kartong med 60 x 1 perforerade endosfolier av PVC/Aluminium (2 påsar) och 2 extra insulinfrisättande enheter.

Kartong med 90 x 1 perforerade endosfolier av PVC/Aluminium (3 påsar) och 2 extra insulinfrisättande enheter.

Kartong med 180 x 1 perforerade endosfolier av PVC/Aluminium (6 påsar) och 2 extra insulinfrisättande enheter.

Kartong med 270 x 1 perforerade endosfolier av PVC/Aluminium (9 påsar) och 6 extra insulinfrisättande enheter.

En förpackning innehållande 90 x 1 perforerade endosfolier av PVC/Aluminium (3 påsar), 1 insulininhalator, 1 extra inhalatorkammare och 6 extra insulinfrisättande enheter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För inhalation.

Används endast med insulininhalatorn.

Läs bipacksedeln och bruksanvisningen för inhalatorn före användning.

Ersätt inte en dosfolie innehållande 3 mg med tre dosfolier innehållande 1 mg vardera. Om 3 mg ej finns tillgängligt ska endast två blister innehållande 1 mg vardera användas som ersättning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat. {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

När skyddsfolien öppnats: Förvaras vid högst 25°C. Används inom tre månader.

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/327/014
EU/1/05/327/015
EU/1/05/327/016
EU/1/05/327/017
EU/1/05/327/018

13. BATCHNUMMER

Batch {nummer}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

EXUBERA 3 mg

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BIPACKSEDEL – Information till användaren

EXUBERA 1 mg inhalationspulver, avdelad dos

EXUBERA 3 mg inhalationspulver, avdelad dos
Humaninsulin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare, sköterska eller apoteket.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig personligen. Du ska inte ge det vidare till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotek.

I denna bipacksedel får du information om:

1. Vad EXUBERA är och vad det används för
2. Innan du använder EXUBERA
3. Hur du använder EXUBERA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur EXUBERA ska förvaras
6. Övriga upplysningar

Att ta tre separata folier på 1 mg ger mer insulin i dina lungor än vad en folie på 3 mg gör. En folie innehållande 3 mg ska inte ersättas med tre folier innehållande 1 mg vardera (se avsnitt 2 "Innan du använder EXUBERA", avsnitt 3 "Hur du använder EXUBERA" och avsnitt 6 "Övriga upplysningar"). En endosfolie är den enskilda behållare i vilken insulinpulvret packas. Den kommer att kallas folie i resten av bipacksedeln.

1. VAD EXUBERA ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

EXUBERA är ett inhalationspulver som ligger förpackat i folier. Innehållet i en folie ska andas in via munnen ned i lungorna, med hjälp av insulininhalatorn.

EXUBERA är ett diabetesläkemedel som sänker ditt blodsocker.

EXUBERA är ett snabbverkande insulin. Detta betyder att ditt blodsocker börjar sänkas 10-20 minuter efter att du tagit insulinet, med en maximal effekt efter 2 timmar och en kvarstående effekt i omkring 6 timmar. EXUBERA ges ofta i kombination med andra diabetesbehandlingar.

EXUBERA ges ofta tillsammans med annan diabetesbehandling.

EXUBERA används för att sänka höga blodsockernivåer hos vuxna med diabetes mellitus typ 2 som behöver insulin.

EXUBERA kan också användas för att behandla diabetes mellitus typ 1 hos vuxna vars blodsockernivåer inte är välkontrollerade på enbart insulininjektioner.

Diabetes är en sjukdom som innebär att kroppen inte producerar tillräckligt med insulin för att kunna reglera blodsockernivån.

2. INNAN DU ANVÄNDER EXUBERA

Använd inte EXUBERA

- **om du känner symtom på begynnande hypoglykemi (låg blodsockernivå).** Se information i slutet av avsnitt 4 "Eventuella biverkningar" i denna bipacksedel för ytterligare råd.
- **om du är allergisk** mot insulin, det aktiva innehållsämnet i EXUBERA, eller mot något av de

andra innehållsämnen. Om du misstänker att du kan vara allergisk mot EXUBERA ska du omedelbart kontakta din läkare.

- **om du röker, eller har rökt under de senaste sex månaderna**, eftersom det då kan finnas en ökad risk för hypoglykemi (för låg blodsockernivå). Tala genast om för din läkare om du använder EXUBERA och börjar röka eller om du rökt under de senaste 6 månaderna innan du började använda EXUBERA.
- om du har dåligt kontrollerad, instabil eller svår astma.
- om du har svår (GOLD nivå III eller IV) kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL).

Var särskilt försiktig med EXUBERA

Följ noga instruktionerna om dosering, kontroll (blod- och urintester), matvanor och fysisk aktivitet (fysiskt arbete och motion) som du fått vid diskussion med din läkare eller sköterska.

Innan du börjar ta EXUBERA kommer din läkare eller sköterska att tala om för dig hur du använder inhalatorn på rätt sätt. Läs också bruksanvisningen för inhalatorn i slutet på bipacksedeln ordentligt innan du tar EXUBERA. Försäkra dig om att du kan använda inhalatorn på rätt sätt eftersom det kan påverka den mängd insulin du andas in.

Du ska undvika att ta EXUBERA i fuktiga miljöer, t ex ett badrum om någon just duschat, eftersom detta vanligtvis ger dig en lägre insulindos än du behöver (se även bruksanvisningen i slutet på bipacksedeln för information).

Om du av misstag utsätter din inhalator för fuktig miljö under användning, vilket vanligtvis minskar den insulindos du får i dig, ska du byta den insulinfrisättande enheten innan du tar nästa dos.

Dosering

Din läkare bestämmer din startdos av EXUBERA, som tas före måltid, baserat på din kroppsvikt. Detta kan omfatta en blandning av folier med 1 mg (gröna) och 3 mg (blå). Det är viktigt att du exakt följer din läkares instruktioner.

En folie innehållande 1 mg motsvarar ungefär 3 E (enheter) av snabbverkande subkutan administrerat insulin. En folie innehållande 3 mg motsvarar ungefär 8 E (enheter) snabbverkande subkutan administrerat insulin.

Dosjusteringar kan behövas beroende på måltidsstorlek och näringsinnehåll, tidpunkt på dygnet (högre insulinbehov på morgonen), blodsockernivån före måltid samt genomförd eller planerad fysisk aktivitet.

Använd inte tre separata folier innehållande 1 mg vardera istället för en folie innehållande 3 mg eftersom detta ger dig en mycket högre insulindos (se "Hur du använder EXUBERA" för ytterligare information).

Om du har en låg kroppsvikt ska du diskutera med din läkare om du kan ta EXUBERA. Om du behöver dosjusteringar under 1 mg rekommenderas inte användning av EXUBERA (se avsnitt 3 "Hur du använder EXUBERA" för ytterligare information och avsnitt 6 "Övriga upplysningar").

Särskilda patientgrupper

Om du har problem med lever eller njurar bör du diskutera det med din läkare, som eventuellt ordinerar lägre insulindoser.

Om du är under 18 år bör du diskutera detta med din läkare eftersom EXUBERA inte rekommenderas

till patienter under 18 års ålder.

Det finns begränsad erfarenhet av EXUBERA hos patienter över 75 års ålder.

Det finns mycket begränsad erfarenhet av EXUBERA hos patienter med hjärtsvikt. EXUBERA rekommenderas inte om du har andningssvårigheter i samband med hjärtsvikt.

Lungsjukdomar

Tala om för din läkare om du lider av någon lungsjukdom såsom astma, emfysem eller kronisk bronkit. Exubera rekommenderas inte till patienter med lungsjukdom. Om du har andningssvårigheter som du inte tidigare har berättat om för din läkare bör du ta upp detta innan du börjar använda EXUBERA.

Innan behandlingsstart kommer din läkare att göra ett enkelt lungfunktionstest för att avgöra om EXUBERA är rätt behandling för dig. När du påbörjat behandling kommer din läkare att undersöka din lungfunktion igen efter 6 månader och vid ytterligare tillfällen för att se hur väl du tål behandlingen.

Om du får en akut och svår försämring av andningen strax efter en dos av EXUBERA så ska du sluta ta EXUBERA och genast meddela din läkare eller uppsöka sjukhus.

Tala även om för din läkare om du får andra ökande andningsproblem under användning av Exubera.

Sjukdom och skador

Om du blir sjuk eller blir allvarligt skadad kan du drabbas av förhöjd blodsockernivå (hyperglykemi) och om du inte äter ordentligt kan du drabbas av för låg blodsockernivå (hypoglykemi). I sådana situationer kan din diabetes behöva behandlas med extra stor omsorg och du kan behöva söka hjälp hos din läkare eller sköterska.

Om du har en infektion i luftvägarna (såsom bronkit eller övre luftvägsinfektion) när du tar EXUBERA bör du kontrollera ditt blodsocker ofta och du kan behöva justera din dos av EXUBERA. Tala med din läkare om du har problem med inhaleringen av EXUBERA eller med kontrollen av ditt blodsocker. Erfarenhet av EXUBERA hos patienter med infektioner i nedre luftvägarna (lunginflammation) saknas.

I slutet på avsnitt 4 finner du viktig information om hypoglykemi och hyperglykemi och dess behandling.

Resor

Innan du påbörjar en resa bör du kontakta din läkare eller sköterska för att diskutera tidpunkter för måltider och insulintillförsel under resan, de möjliga effekterna på blodsockernivåerna och kontrollen av dessa vid byte av tidszon samt tillgängligheten av EXUBERA i de länder du besöker.

Användning av andra läkemedel

Vissa läkemedel sänker blodsockernivån, andra höjer den och ytterligare andra kan ha båda dessa effekter, beroende på aktuell situation. I sådana fall kan det vara nödvändigt att korrigera insulindosen för att undvika alltför lågt eller högt blodsocker. Var försiktig både när du börjar och när du slutar att använda något annat läkemedel.

Berätta för din läkare om alla läkemedel som du använder, även receptfria. Innan du tar ett läkemedel bör du fråga din läkare om det kan påverka ditt blodsocker, och vad du i så fall behöver vidta för åtgärder.

Till de läkemedel som kan sänka blodsockernivån hör tabletter mot diabetes, ACE -hämmare (för behandling av vissa hjärtåkommor, högt blodtryck eller förhöjd nivå av protein/albumin i urinen), monoaminoxidas (MAO)-hämmare (för behandling av depression), vissa betablockerare (för behandling av vissa hjärtåkommor och högt blodtryck), salicylater (t ex läkemedel som innehåller acetylsalicylsyra, för febernedsättning och smärtlindring) och sulfonamidantibiotika.

Till de läkemedel som kan höja blodsockernivån hör kortikosteroider (för behandling av inflammationer, gäller inte läkemedel som används på huden), danazol (för behandling av vissa kvinnliga hormonella sjukdomar), p-piller (preventivmedel), sköldkörtelhormoner (vid rubbningar i sköldkörteln), tillväxthormon (vid brist på tillväxthormoner), sympatomimetika (för behandling av astma) och tiazider (vid vissa endokrina sjukdomar).

Användandet av luftvägsvidgare (inhalationspreparat) mot astma eller andra luftvägsproblem kan orsaka en kraftigare blodsockersänkning vid inhalation av insulin (se avsnitt 2 under "Använd inte EXUBERA" och avsnitt 2 under "Var särskilt försiktig med EXUBERA").

Blodsockernivån kan både höjas och sänkas om du tar betablockerare eller dricker alkohol. Betablockerare kan försvaga varningstecknen vid hypoglykemi eller göra att de uteblir helt. Alkohol kan öka effekten av insulin och sänka blodsockernivån. Oktreotid/lanreotid (används vid speciella hormonrubbningar) kan förändra behovet av insulin.

Om du röker ökar den mängd insulin som absorberas i kroppen och risken för hypoglykemi ökar. Om du tar EXUBERA ska du inte röka (se avsnitt 2 under "Använd inte EXUBERA").

Exponering för andra människors cigarettökning kan däremot minska den mängd insulin kroppen absorberar.

Graviditet och amning

Erfarenhet av behandling med EXUBERA hos gravida kvinnor saknas. EXUBERA bör inte användas under graviditet. Berätta för din läkare eller sköterska om du planerar att bli gravid eller redan är gravid. Din läkare kan ersätta EXUBERA med ett injicerbart insulin för din diabetes. Din insulindosering kan behöva ändras under graviditeten och efter förlossningen. Noggrann kontroll av din diabetes och förebyggande av hypoglykemi är viktigt för ditt barns hälsa.

Om du ammar bör du diskutera med din läkare huruvida din insulindos eller din kost behöver ändras.

Körförmåga och användning av maskiner

Din koncentrations- eller reaktionsförmåga kan försämrats om du har alltför lågt blodsocker (hypoglykemi). Ha detta i åtanke i situationer där du kan utsätta dig själv eller andra för risker (t.ex. vid bilkörning eller maskinanvändning). Kontakta din läkare och diskutera om du kanske måste avstå från bilkörning, om du:

- ofta drabbas av hypoglykemi,
- har minskade eller helt saknar varningssignaler för hypoglykemi.

3. HUR DU ANVÄNDER EXUBERA

EXUBERA ska tas inom 10 minuter före måltid.

Din läkare bestämmer hur mycket EXUBERA du inledningsvis behöver baserat på din vikt och rekommenderar ytterligare justeringar baserat på dina matvanor och fysiska aktivitet.

En folie med 1 mg EXUBERA ger ungefär samma insulindos som 3 E av subkutan injicerat snabbverkande insulin. En folie med 3 mg EXUBERA ger ungefär samma insulindos som 8 E

subkutan injicerat snabbverkande insulin. Om du har låg kroppsvikt eller om du behöver dosjusteringar under 1 mg bör du diskutera med läkare om du kan använda EXUBERA. Om du behöver dosjusteringar under 1 mg rekommenderas inte användning av EXUBERA.

Kontrollera alltid att du har rätt styrka och rätt antal folier av EXUBERA innan du tar din dos. Det är viktigt att du tar det antal folier med 1 mg eller 3 mg, och i den kombination, som din läkare har rekommenderat.

Ersätt inte en folie innehållande 3 mg med tre folier innehållande 1 mg vardera, eftersom detta ger en mycket större insulindos. Om du tillfälligt står utan folier innehållande 3 mg, ta två folier innehållande 1 mg vardera samt följ din blodsockernivå noggrant. Du bör kontakta din läkare eller sköterska så snart som möjligt för att få fler folier innehållande 3 mg. Fråga din läkare, sköterska eller på apoteket om du är osäker.

Förberedelse för att inhalera EXUBERA

Vid användning av EXUBERA lossas folierna genom att man river längs perforeringen.

Öppna inte folien med EXUBERA. Inhalatorn gör hål i folien när du ska inhalera. Svälj inte ned innehållet i folien.

EXUBERA ska endast andas in via munnen och ska endast tas med din insulininhalator.

Följ alltid din läkares instruktioner om när och hur du ska ta EXUBERA. Följ bruksanvisningen i slutet på bipacksedeln om hur du ska använda och sköta insulininhalatorn. Kontrollera med din läkare, sköterska eller på apoteket om du har några frågor angående EXUBERA eller insulininhalatorn.

Felaktig dosering

Diskutera med din läkare om vad du bör göra om du skulle råka ta för mycket eller för litet EXUBERA, eller om du hoppar över en dos.

- Om du **har tagit för mycket insulin** kan du få hypoglykemi. Kontrollera din blodsockernivå ofta. Generellt förhindrar man hypoglykemi genom att äta mer och kontrollera sitt blodsocker. Mer information om åtgärder vid hypoglykemi återfinns i slutet av avsnitt 4 "Eventuella biverkningar".
- Om du **har hoppat över en insulindos eller tagit för låg dos** kan din blodsockernivå bli för hög. Kontrollera din blodsockernivå ofta. Mer information om åtgärder vid hyperglykemi återfinns i slutet av avsnitt 4 "Eventuella biverkningar".

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan EXUBERA orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningar som rapporterats som mycket vanliga
(hos fler än 1 av 10 patienter)

Hypoglykemi - Liksom för alla insulinläkemedel är den vanligaste biverkningen för EXUBERA hypoglykemi (för låg blodsockernivå). I slutet av detta avsnitt finns viktiga upplysningar om hypoglykemi och hur man åtgärdar den.

Hosta - Hosta kan uppstå inom några sekunder till minuter efter en inhalation av EXUBERA. Hostan är normalt lätt och brukar oftast avta med tiden.

Biverkningar rapporterade som vanliga

(hos färre än 1 av 10 men fler än 1 av 100 patienter)

Vanliga rapporterade biverkningar är lätt till måttlig andnöd (dyspné), slemproducerande hosta, halsirritation och halstorrhet.

Biverkningar rapporterade som mindre vanliga

(hos färre än 1 av 100 men fler än 1 av 1000 patienter)

Mindre vanliga biverkningar är halsinflammation (faryngit) och näsblod (epistaxis), sammandragning av lufttrören med åtföljande andningssvårigheter (bronkospasm), väsande andningsljud, röstförändringar (dysfoni), halssmärta (faryngolaryngeal smärta), påverkan på halsmandlarna, muntorrhet och bröstsmärta.

Andra biverkningar

Hos ett fåtal patienter har vätska i lungsäcken uppkommit (pleurautgjutning).

Insulinbehandling kan leda till att kroppen producerar antikroppar mot insulin (substanser som binder till insulin). Utvecklandet av sådana antikroppar ses oftare hos patienter som behandlas med EXUBERA jämfört med subkutan insulin. Trots att dessa antikroppar produceras, har de ingen effekt på din blodsockerkontroll.

En lätt försämring av din lungfunktion kan uppstå under behandling med EXUBERA, men du känner troligtvis inte av några symtom. Denna förändring uppstår inom de första månaderna av behandlingen och förvärras inte när behandlingen fortsätter. Om du avbryter behandlingen med EXUBERA kommer lungfunktionen vanligen att återgå till normal nivå. Om du upptäcker att din andning förändras medan du använder EXUBERA ska du informera din läkare.

Allvarliga allergiska reaktioner vid insulinbehandling är mycket ovanliga. Sådan allergi mot insulin eller de övriga innehållsämnen kan yttra sig i hudreaktioner, kraftig svullnad i huden eller slemhinnorna (angioödem), andfäddhet och blodtrycksfall och kan vara livshotande.

Synförändringar kan också uppträda när man inleder en insulinbehandling. Dessa förändringar är normalt små och övergående.

Insulinbehandlingen kan också orsaka tillfällig vätskeansamling i kroppen, så att vader och vrister svullnar.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotek

Om du får för låg blodsockernivå (hypoglykemi)

Din blodsockernivå kan bli för låg om du exempelvis

- har tagit för mycket insulin
- hoppat över eller skjutit upp måltider
- ätit för litet eller ätit mat som innehåller mindre kolhydrater än normalt (till kolhydrater räknas socker och liknande ämnen, dock INTE konstgjorda sötningsmedel)
- inte får i dig eller förlorar kolhydrater du ätit på grund av kräkningar eller diarré
- dricker alkohol, särskilt om du inte äter så mycket
- motionerar mer än vanligt eller på ett annat sätt
- håller på att återhämta dig efter en skada, en operation eller någon annan påfrestning
- håller på att återhämta dig från en febersjukdom eller annan sjukdom
- tar eller har slutat ta vissa andra läkemedel (se avsnitt 2 "Användning av andra läkemedel").

Hypoglykemi (låg blodsockernivå) kan också lättare inträffa om du

- just har inlett behandling med insulin, eller bytt till ett annat insulinläkemedel
- din blodsockernivå är nästan normal eller instabil
- lider av allvarligt nedsatt njur- eller leverfunktion eller har någon annan sjukdom, t ex nedsatt sköldkörtelfunktion.

Symtom som tyder på att din blodsockernivå sjunker för mycket eller för snabbt kan t ex vara: svettning, kallsvettning, oro, snabb puls, blodtrycksstegring, hjärklappning och oregelbunden puls, bröstsmärtor (kärlkramp). Dessa symtom uppträder ofta innan det låga blodsockret påverkar hjärnan.

Följande symtom indikerar att det låga blodsockret börjar påverka hjärnan: huvudvärk, starka hungerkänslor, illamående, kräkningar, trötthet, sömnighet, sömnstörningar, rastlöshet, aggressivitet, koncentrationssvårigheter, långsamma reaktioner, nedstämdhet, förvirring, talrubbningar (ibland fullständigt bortfall av talförmågan), synrubbningar, darrningar, förlamning, stickningar i huden (parestesi), känselbortfall och stickningar kring munnen, yrsel, bristande självkontroll, oförmåga att ta vara på sig själv, krampor, medvetelslöshet.

De första tecknen på hypoglykemi ("varningstecknen") kan förändras, försvagas eller utebli helt, om du

- är äldre
- har haft diabetes länge
- på grund av din diabetes har fått en viss nervpåverkan (autonom neuropati)
- nyligen haft hypoglykemi (t ex dagen innan) eller om hypoglykemin utvecklas långsamt
- har nästan normala eller åtminstone kraftigt förbättrade blodsockernivåer
- tar eller har tagit vissa andra läkemedel (se avsnitt 2 "Användning av andra läkemedel").

I sådana fall kan du utveckla svår hypoglykemi (och till och med bli medvetlös) innan du blivit medveten om ditt tillstånd. Försök att vara uppmärksam på dina varningstecken. Vid behov kan tätare blodsockermätningar underlätta upptäckt av lätta fall av hypoglykemi, som annars skulle gått obemärkta förbi. Om du är osäker på dina varningstecken bör du undvika situationer där hypoglykemi skulle kunna utsätta dig själv eller andra för risker (t ex bilkörning).

Vad ska man göra vid hypoglykemi?

1. Ta inte mer insulin. Ät omedelbart 10 – 20 gram socker i form av t ex druvsocker eller sockerbitar eller drick en dryck som är söttad med socker. (Mät upp 10 – 20 gram av strösocker, bitsocker eller glukostabletter så att du vet hur mycket det är.) Varning: Kom ihåg att mat och dryck med konstgjorda sötningsmedel (dietprodukter) inte hjälper vid hypoglykemi.
2. Därefter bör du äta något som under längre tid kan höja ditt blodsocker (t ex bröd). Din läkare eller sjuksköterska har gått igenom detta med dig.
3. Om du får tillbaka hypoglykemin ska du på nytt ta 10 - 20 gram socker.
4. Kontakta omedelbart läkare om du inte får hypoglykemin under kontroll eller om den återkommer.

Bär alltid med dig minst 20 gram socker i någon form.

Om du inte kan svälja, eller om du svimmat, måste du få en injektion av glukos eller glukagon (ett läkemedel som höjer blodsockernivån). Sådana injektioner kan vara berättigade även om det inte är helt klart att det är hypoglykemi som du drabbats av.

Du bör kontrollera blodsockernivån så snart du ätit ditt socker, så du ser att dina symtom verkligen beror på hypoglykemi.

Om du får för hög blodsockernivå (hyperglykemi)

Din blodsockernivå kan bli för hög om du exempelvis

- inte har tagit tillräckligt mycket insulin, eller om insulinet blivit mindre verksamt, t ex på grund av felaktig förvaring

- har minskat ner på motionen, är utsatt för stress (oro, upphetsning), blivit skadad eller opererad, har feber eller vissa andra sjukdomar
- tar eller har tagit vissa andra läkemedel (se avsnitt 2 "Användning av andra läkemedel").

Symtom som talar för att du har för hög blodsockernivå:

Törst, ökat behov av att urinera, trötthet, torr hud, ansiktsrodnad, minskad aptit, lågt blodtryck, snabb puls, glukos och ketonkroppar i urinen är tecken som kan vara orsakade av alltför hög blodsockernivå. Magsmärtor, snabb och djup andning, sömnighet och till och med medvetlöshet kan uppträda om tillståndet är allvarligt (ketoacidosis) på grund av insulinbrist.

Kontrollera din blodsockernivå och kontrollera om du har ketonkroppar i urinen, så snart du känner några symtom enligt ovan. Svår hyperglykemi eller ketoacidosis måste alltid behandlas av läkare, normalt på sjukhus.

Bär med dig någon typ av information som visar att du har diabetes.

5. HUR EXUBERA SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

När skyddspåsen öppnats: Förvaras vid högst 25°C och används inom 3 månader.

Folierna förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Använd inte EXUBERA om du upptäcker att en endosfolie inte är ordentligt försluten eller är skadad.

Använd inte EXUBERA efter utgångsdatumet på förpackningen (Utg.dat.) eller endosfolien (Exp.).

För information om hur du sköter insulininhalatorn, se bruksanvisningen i slutet på bipacksedeln.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Vad EXUBERA innehåller:

- Aktiv substans är humaninsulin. Varje endosfolie innehåller 1 mg eller 3 mg av den aktiva substansen humaninsulin.
- Övriga innehållsämnen är: mannitol, glycin, natriumcitrat (som dihydrat) och natriumhydroxid.

Att ta tre separata folier innehållande 1 mg vardera ger mer insulin i dina lungor än vad en folie innehållande 3 mg gör. En folie innehållande 3 mg ska inte ersättas med tre folier innehållande 1 mg vardera (se avsnitt 2 "Innan du använder EXUBERA" och avsnitt 3 "Hur du använder EXUBERA").

Hur EXUBERA ser ut och innehållet i förpackningarna

EXUBERA är ett inhalationspulver i avdelad dos och är förpackat i perforerade endosfolier märkta antingen "1 mg EXUBERA" med grön text, eller "3 mg EXUBERA" med blå text. På kartan för endosfolierna bestående av 1 mg, är baksidan på mellandelen markerad med en avlång upphöjning och de avdelade endosfolierna märkta med en rund upphöjning. På kartan för endosfolierna bestående av 3 mg, är baksidan på mellandelen markerad med tre avlånga upphöjningar och de avdelade endosfolierna märkta med tre runda upphöjningar. En karta omfattar 6 folier och varje ask innehåller 5 kartor. Asken ligger inuti en skyddspåse av plast tillsammans med torkmedel, vilket håller läkemedlet

torrt och som inte ska ätas.

EXUBERA finns i följande förpackningsstorlekar:

- En förpackning med 30, 60, 90, 180 eller 270 x1 perforerade endosfolier av PVC/Aluminium à 1 mg
- En förpackning med 30, 60, 90, 180 eller 270 x1 perforerade endosfolier av PVC/Aluminium à 3 mg
- En förpackning med 60 x 1 perforerade endosfolier av PVC/Aluminium à 1 mg (2 påsar) och 2 extra insulinfrisättande enheter.
- En förpackning med 270 x 1 perforerade endosfolier av PVC/Aluminium à 1 mg (9 påsar) och 6 extra insulinfrisättande enheter.
- En förpackning med 60 x 1 perforerade endosfolier av PVC/Aluminium à 3 mg (2 påsar) och 2 extra insulinfrisättande enheter.
- En förpackning med 90 x 1 perforerade endosfolier av PVC/Aluminium à 3 mg (3 påsar) och 2 extra insulinfrisättande enheter.
- En förpackning med 180 x 1 perforerade endosfolier av PVC/Aluminium à 3 mg (6 påsar) och 2 extra insulinfrisättande enheter.
- En förpackning med 270 x 1 perforerade endosfolier av PVC/Aluminium à 3 mg (9 påsar) och 6 extra insulinfrisättande enheter.
- En förpackning innehållande 90 x 1 perforerade endosfolier av PVC/Aluminium à 1 mg (3 påsar), 1 insulininhalator, 1 extra inhalatorkammare och 6 extra insulinfrisättande enheter.
- En förpackning innehållande 90 x 1 perforerade endosfolier av PVC/Aluminium à 3 mg (3 påsar), 1 insulininhalator, 1 extra inhalatorkammare och 6 extra insulinfrisättande enheter.

Ytterligare förpackningar med insulininhalator, insulinfrisättande enhet och kammare finns tillgängliga.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av marknadsföringstillståndet är Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Storbritannien.

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

För information vänligen kontakta din lokala kundservice för EXUBERA.

België / Belgique / Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

EXUBERA Kliendi Tugikeskus
Tel: + 372 6 405 328

Ελλάδα

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

España

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

France

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

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

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

Denna bipacksedel godkändes senast

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bruksanvisning för insulininhalator

Läs hela denna bruksanvisning noggrant innan du börjar använda insulininhalatorn.

Spara den här bruksanvisningen. Du kan behöva läsa den igen.

Kontrollera alltid att du har rätt typ av dosfolie till hands innan du använder din insulininhalator.

Läs också igenom bipacksedeln som medföljer EXUBERA inhalationspulver, avdelad dos 1 mg och 3 mg.

BYTE AV INHALATOR OCH INSULINFRISÄTTANDE ENHET

Din insulininhalator ska bytas en gång om året, räknat från första användningstillfället.

Den insulinfrisättande enheten i din insulininhalator ska bytas varannan vecka. Den insulinfrisättande enheten måste bytas om inhalatorn av misstag utsatts för väldigt fuktiga miljöer som t ex ett fuktigt badrum.

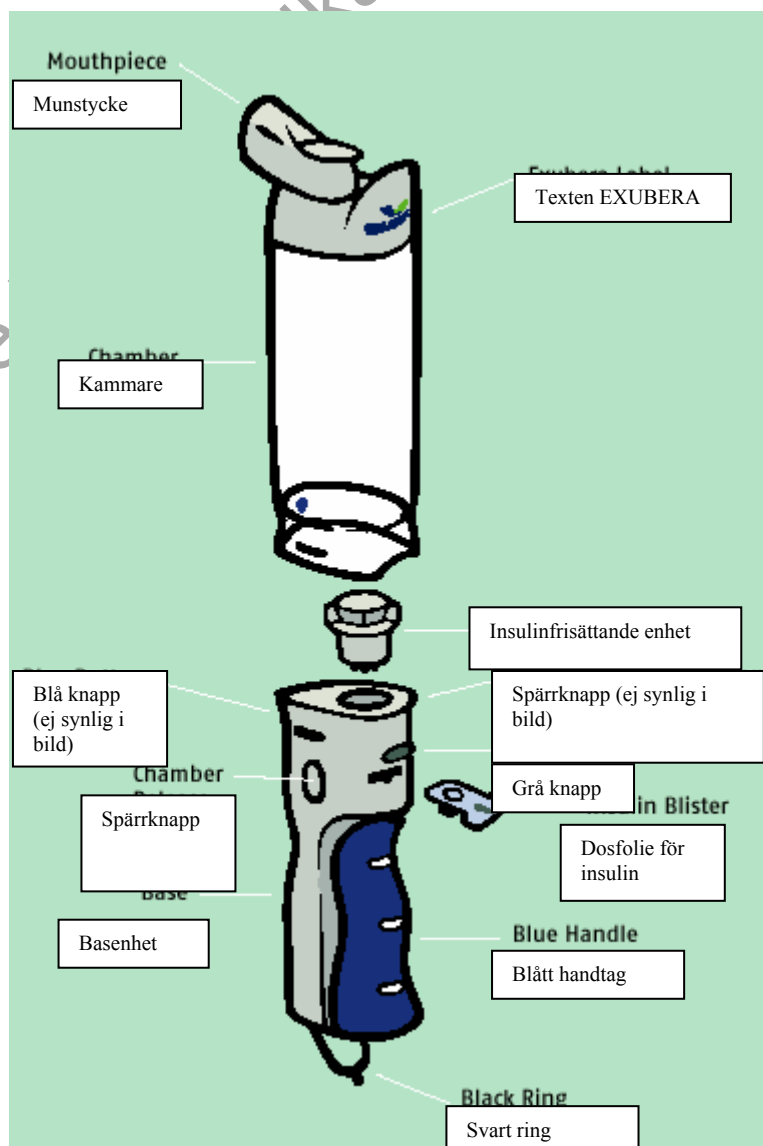
HUR MAN FÖRVARAR INSULININHALATORN

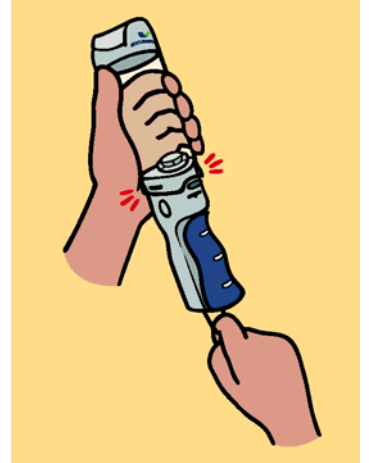
Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

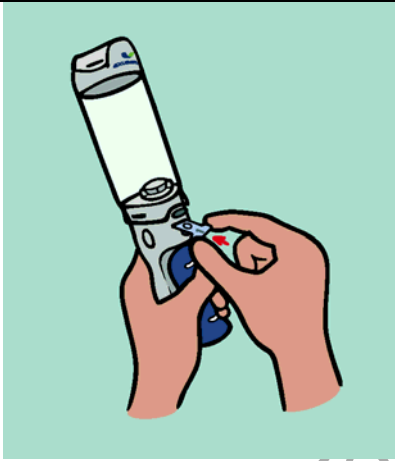
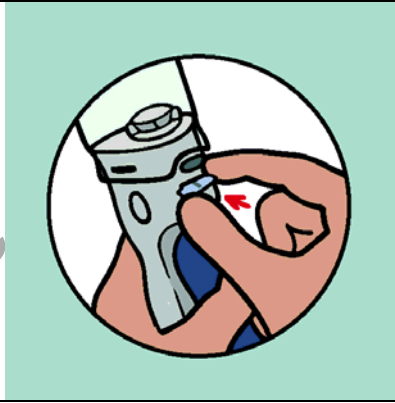
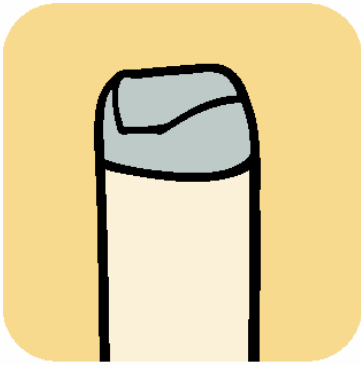
Förvara insulininhalatorn på torr plats i rumstemperatur.

Förvara inte insulininhalatorn i kylskåp eller frys.

DELAR SOM INGÅR I INSULININHALATORN



HUR DU TAR DIN DOS EXUBERA	
1. Förbered din insulininhalator	
Håll insulininhalatorn i handen. Namnet "EXUBERA" överst på inhalatorn ska vara vänt mot dig.	
Fatta den svarta ringen i botten på basenheten och dra ut basenheten ur kammaren.	
Ett klick hörs när inhalatorn är helt utdragen och låst i utdraget läge. Botten på kammaren MÅSTE vara ovanför den grå knappen.	

2. Ladda med en insulindosfolie	
Håll insulindosfolien i fliken, med den tryckta sidan uppåt och skåran mot inhalatorn. Dosfolien bestående av 1 mg är märkt med grön text och har en rund upphöjning på den utskjutande delen av varje separat folie. Dosfolien bestående av 3 mg är märkt med blå text och har tre runda upphöjning på den utskjutande delen av varje separat folie. De runda upphöjningarna kan kännas även då dosfolien är insatt i inhalatorn, detta för att kunna bekräfta att rätt dos används.	
Skjut in insulindosfolien rakt in i spåret tills det tar stopp.	
3. Förberedelse för inhalering	
Kontrollera att munstycket är stängt. Dra ut det blå handtaget tills det tar	

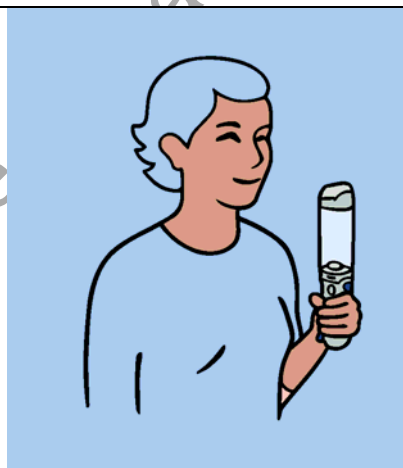
stopp.

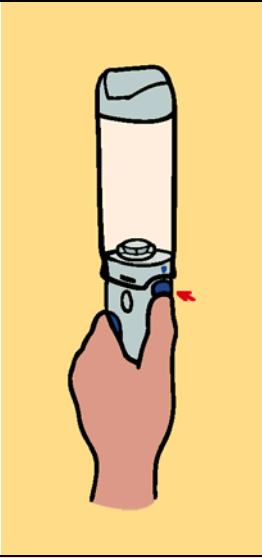
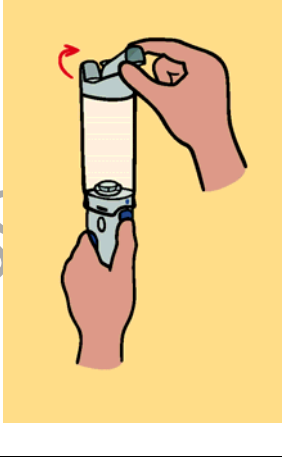
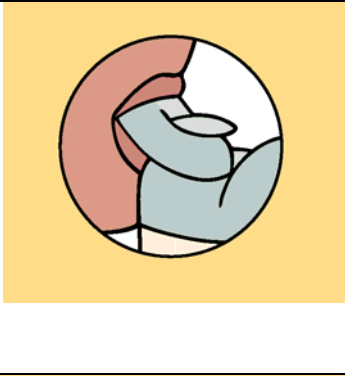
Tryck in handtaget tills det knäpper
fast

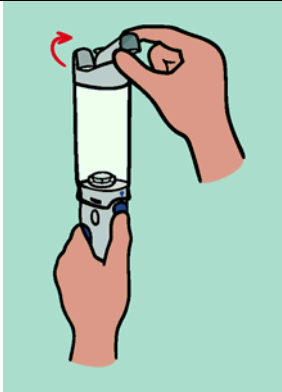


Stå eller sitt upp rakt.

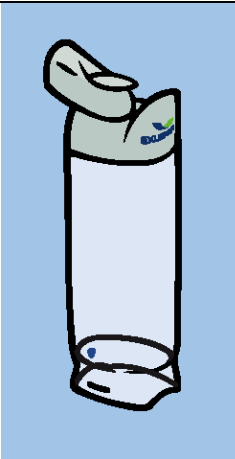
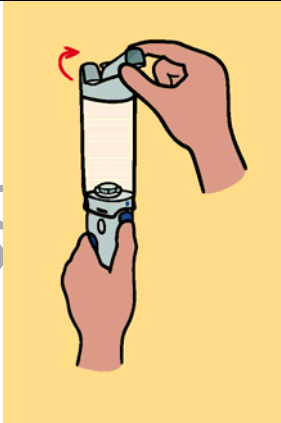
Andas ut normalt.

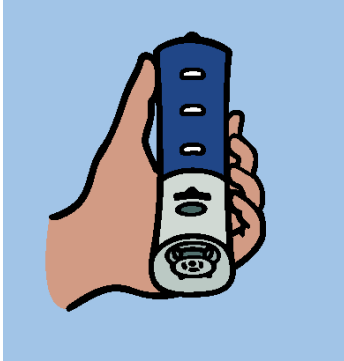
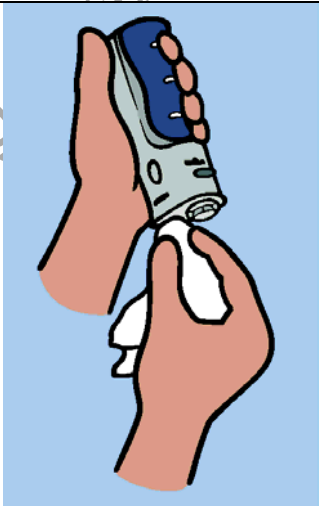


4. Inhalera insulindosen	
Gör följande steg i tur och ordning. Håll insulininhalatorn rakt upp med den blå knappen vänd mot dig. Tryck in den blå knappen tills den klickar till och ett insulinmoln sprids i kammaren.	
Så snart du ser molnet vrider du munstycket så att det är riktat mot dig.	
Fatta med läpparna tätt om munstycket, så att insulinet inte kan läcka ut. Täck inte för öppningen i munstycket med tungan eller tänderna. Blås inte i munstycket. Andas in insulinmolnet genom munnen i ett enda långsamt och djupt andetag.	
Blås inte i munstycket. Tag ut munstycket ur munnen. Stäng munnen och håll andan i 5 sekunder. Andas ut normalt.	

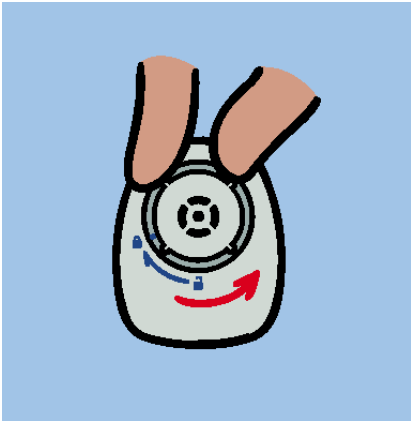
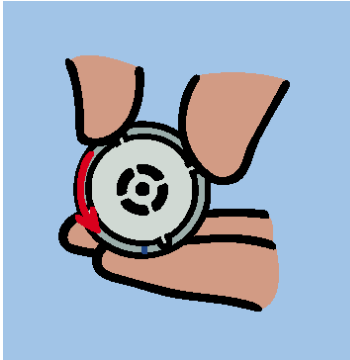
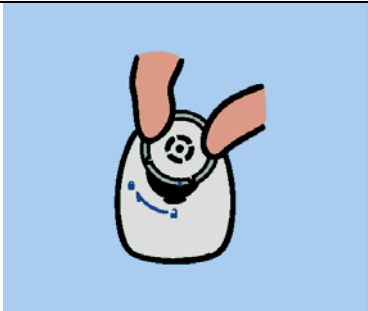
5. Efter inhalering	
Vrid tillbaka munstycket till dess stängda läge.	
Tryck in den grå knappen och dra ut insulindosfolien. Om du behöver ta ytterligare en eller flera dosfolier upprepar du steg 2, 3 och 4 för varje dosfolie.	
6. När du har tagit hela din insulindos	
Håll in de båda spärrknapparna på sidorna av basenheten. Tryck upp basenheten i kammaren till förvaringsläget.	

SKÖTSEL AV INSULININHALATORN	
Det är viktigt att du följer dessa anvisningar, så att insulininhalatorn hålls ren och fungerar på rätt sätt.	
Tag isär insulininhalatorn	
Håll insulininhalatorn i handen. Namnet "EXUBERA" överst på inhalatorn ska vara vänt mot dig.	
Fatta den svarta ringen i botten på basenheten och dra ut basenheten ur kammaren.	
Tryck in de båda spärrknapparna på sidorna om basenheten med ena handen, och dra med den andra loss basenheten från kammaren.	

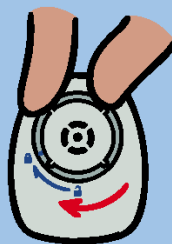
Rengöring	
Kammaren och munstycket – en gång i veckan	
Hur	
Tag isär insulininhalatorn	
Vrid munstycket till dess öppna läge. Se ovan.	
Fukta en ren mjuk trasa och använd mild flytande tvål för att göra ren utsidan och insidan av kammaren och munstycket. Lägg INTE kammaren i diskmaskinen.	
Skölj noga bort all tvål från kammaren och munstycket med varmt vatten.	
Låt lufttorka. Se till att det inte finns några vattendroppar kvar och stäng sedan munstycket. Sätt tillbaka kammaren i basenheten.	

För instruktioner om hur man sätter ihop kammaren med basenheten, se under rubriken "Ihopsättning av insulininhalatorn".	
Om den rengjorda kammaren inte har hunnit torka tills du ska ta nästa dos använder du din reservkammare.	
Basenheten – en gång i veckan	
Hur	
Basenheten får inte doppas i vatten. Insidan på den insulinfrisättande enheten får inte bli våt. Använd inte tvål eller annat rengöringsmedel. Fukta en ren mjuk trasa med vatten. När du rengör övre delen av basenheten ska du vara försiktig så att inget vatten kommer in i den insulinfrisättande enheten. Låt denna enhet sitta kvar. Håll det blå handtaget infällt. Torka endast av OVANSIDAN och UTSIDAN av basenheten. Torka inte i spåret för dosfolien.	

Ihopsättning av insulininhalatorn	
Rikta in övre delen av basenheten mot öppningen i kammaren. Den blå pricken nedtill på kammaren ska vara på samma sida som den blå knappen upptill på basenheten. Håll in spärrknapparna på sidorna av basenheten. Tryck upp basenheten i kammaren till förvaringsläget.	
Förvara insulininhalatorn på torr plats i rumstemperatur.	
BYTE AV INSULINFRISÄTTANDE ENHET	
Byte av insulinfrisättande enhet Varannan vecka. Undvik att ta EXUBERA i fuktiga miljöer, t ex ett badrum om någon just duschat, eftersom detta vanligtvis ger dig en lägre insulindos än du behöver (se även separat bipacksedel för folierna). Om du av misstag utsätter din inhalator för fuktig miljö under användning, vilket vanligtvis minskar den insulindos du får i dig, ska du byta den insulinfrisättande enheten innan nästa dos.	

Hur	
<u>Ta bort den använda insulinfrisättande enheten.</u> När kammaren är borttagen från basenheten (se ovan under rubriken "Tag isär insulininhalatorn") håller du basenheten i ena handen med den grå knappen vänd mot dig. Vrid den använda insulinfrisättande enheten ett kvarts varv moturs, mot öppetsymbolen.	
Dra upp den insulinfrisättande enheten ur basenheten och släng den. Följ de lokala avfallsbestämmelserna. Om du är osäker, kontakta din läkare eller apoteket.	
<u>Montera en ny insulinfrisättande enhet.</u> Tag ut den insulinfrisättande enheten ur förpackningen. Håll den med ovansidan vänd mot dig. Där finns ett blått streck. Håll enheten med ena handen och vrid överdelen moturs tills det tar stopp.	
Nu ska det blå strecket upptill på den insulinfrisättande enheten passas in mot öppetsymbolen på basenhetens ovansida. Tryck försiktigt ned den insulinfrisättande enheten i basenheten. Om du har gjort rätt ska den komma på plats utan motstånd. (Om den nya enheten inte lätt faller på plats, måste du ta loss den och försöka på nytt).	

Vrid överdelen av den insulinfrisättande enheten medurs tills det blå strecket ligger mitt för stängtsymbolen på basenhetens ovansida. Nu är den nya den insulinfrisättande enheten fixerad.



Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning