

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EXUBERA 1 mg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Einzeldosis-Blisterpackung enthält 1 mg Insulin human.

Die Humaninsulinexposition ist nach Anwendung von drei 1-mg-Einzeldosis-Blisterpackungen deutlich größer als bei einer 3-mg-Einzeldosis-Blisterpackung. Daher kann die 3-mg-Blisterpackung nicht durch drei 1-mg-Blisterpackungen ersetzt werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2).

Gentechnologisch mittels K 12-Stämmen von *Escherichia coli* hergestellt.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation.

Weißes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

EXUBERA ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus bestimmt, die mit oralen Antidiabetika nicht zufrieden stellend eingestellt sind und eine Insulintherapie benötigen.

Zusätzlich zu lang wirkendem oder verzögert wirkendem, subkutanem Insulin ist EXUBERA außerdem, nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung, zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus bestimmt (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

EXUBERA (inhalatives Humaninsulin) ist ein schnell wirkendes Humaninsulin zur Behandlung von Typ-1- und Typ-2-Diabetes. Inhalatives Humaninsulin kann zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle allein oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika und / oder lang wirkenden oder verzögert wirkenden, subkutan injizierbaren Insulinen verwendet werden.

EXUBERA ist als 1-mg- und 3-mg-Einzeldosis-Blisterpackungen erhältlich. Diese werden zur oralen Inhalation über die Lunge angewendet und dürfen nur mit dem Insulin-Inhalationsgerät angewendet werden.

Die aufeinanderfolgende Inhalation von drei 1-mg-Einzeldosis-Blisterpackungen führt zu einer deutlich höheren Insulinexposition als die Inhalation einer einzelnen 3-mg-Einzeldosis-Blisterpackung. Deshalb darf eine 3-mg-Einzeldosis-Blisterpackung nicht durch drei 1-mg-Einzeldosis-Blisterpackungen ersetzt werden (siehe Abschnitte 2, 4.4 und 5.2).

Inhalatives Humaninsulin besitzt einen schnelleren Wirkungseintritt als subkutan injiziertes, schnell wirkendes Humaninsulin. Aufgrund des raschen Wirkungseintritts sollte inhalatives Humaninsulin innerhalb von 10 Minuten vor Beginn einer Mahlzeit gegeben werden.

Die Anfangsdosis und weitere Gaben (Dosis und Zeitpunkte) sollten durch den Arzt individuell festgelegt und entsprechend dem Ansprechen und den Anforderungen des Patienten angepasst werden (z. B. Ernährung, körperliche Aktivität und Lebensweise).

Tägliche Dosis und Zeitpunkt der Anwendung

Es gibt keine festen Regeln für die Insulindosierung. Es wird jedoch eine tägliche Anfangsdosis entsprechend der folgenden Formel empfohlen:

Körpergewicht (kg) x 0,15 mg / kg = tägliche Gesamtdosis (mg) auf 3 Gaben verteilt, jeweils vor einer Mahlzeit inhaliert.

In Tabelle 1 sind ungefähre Angaben für die initiale, präprandiale EXUBERA-Dosierung in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Patienten aufgeführt.

Gewicht	Initialdosis pro Mahlzeit	Ungefähre Dosis in internationalen Einheiten	Anzahl 1-mg-Einzeldosis-Blisterpackungen	Anzahl 3-mg-Einzeldosis-Blisterpackungen
30 bis 39,9 kg	1 mg pro Mahlzeit	3 IE	1	-
40 bis 59,9 kg	2 mg pro Mahlzeit	6 IE	2	-
60 bis 79,9 kg	3 mg pro Mahlzeit	8 IE	-	1
80 bis 99,9 kg	4 mg pro Mahlzeit	11 IE	1	1
100 bis 119,9 kg	5 mg pro Mahlzeit	14 IE	2	1
120 bis 139,9 kg	6 mg pro Mahlzeit	16 IE	-	2

Tabelle 1: Ungefähre Angaben für die initiale, präprandiale EXUBERA-Dosierung (abhängig vom Körpergewicht des Patienten).

Eine 1-mg-Blisterpackung inhalatives Insulin entspricht ca. 3 IE an subkutan injiziertem, schnell wirkendem Humaninsulin. Eine 3-mg-Blisterpackung inhalatives Insulin entspricht ca. 8 IE an subkutan injiziertem, schnell wirkendem Humaninsulin. Die ungefähre Dosis für schnell wirkendes Humaninsulin in internationalen Einheiten für die initiale, präprandiale EXUBERA-Dosierung in mg ist in Tabelle 1 wiedergegeben.

Bei Patienten mit niedrigem Körpergewicht sollte EXUBERA daher mit Vorsicht angewendet werden. Von der Verwendung von EXUBERA bei Patienten, die eine Dosisanpassung in kleineren Schritten als 1 mg benötigen, wird abgeraten (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Dosisanpassung kann je nach Umfang der Mahlzeit, dem Nährwert, der Tageszeit (höherer Insulinbedarf am Morgen), dem Blutglukosewert vor der Mahlzeit, sowie nach oder vor körperlicher Betätigung erforderlich sein.

Bei unter der Therapie auftretenden Atemwegserkrankungen (z. B. Bronchitis, Infektionen der oberen Atemwege) kann eine enge Überwachung der Blutzuckerwerte und eine individuelle Dosisanpassung notwendig werden (siehe Abschnitt 4.4).

Einzelheiten zur Anwendung des Insulin-Inhalationsgerätes befinden sich in dessen Gebrauchsanleitung.

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion kann der Insulinbedarf reduziert sein.

Kinder und Jugendliche

Die Langzeitverträglichkeit von inhalativem Humaninsulin wurde bei pädiatrischen Patienten mit Diabetes noch nicht ausreichend untersucht. Die Anwendung von EXUBERA wird deshalb bei Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Über die Anwendung von inhalativem Insulin bei Patienten ≥ 75 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz

Über die Anwendung von inhalativem Insulin bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen vor. Die Anwendung kann daher bei diesen Patienten, die eine deutlich eingeschränkte Lungenfunktion haben, nicht empfohlen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Hypoglykämie.

Während der Therapie mit EXUBERA dürfen die Patienten nicht rauchen. Das Rauchen muss mindestens 6 Monate vor Beginn der Behandlung mit EXUBERA aufgegeben worden sein. Wenn ein Patient erstmals oder erneut mit dem Rauchen beginnt, muss EXUBERA aufgrund eines erhöhten Hypoglykämierisikos umgehend abgesetzt und eine alternative Therapie begonnen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Schlecht kontrolliertes, instabiles oder schweres Asthma.

Schwere (GOLD Stadium III oder IV) chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten, die eine Behandlung mit EXUBERA beginnen, müssen ausführlich über den Gebrauch des Inhalationsgeräts unterrichtet werden (siehe dessen Gebrauchsanleitung). Die Patienten müssen das Insulin-Pulver über das Mundstück in einem langsamen und gleichmäßigen Atemzug inhalieren. Dann muss der Patient den Atem 5 Sekunden lang anhalten und anschließend ganz normal ausatmen. Es muss eine gleich bleibende Standard-Inhalationstechnik angewendet werden, um eine optimale und immer gleichmäßige Wirkstoffaufnahme zu erreichen.

Während die Patienten ihre Dosis inhalieren, müssen sie Nässe oder hohe Luftfeuchtigkeit (z. B. ein feuchtes Badezimmer) vermeiden.

Sollte das Insulin-Inhalationsgerät beim Gebrauch versehentlich extremer Feuchtigkeit ausgesetzt worden sein, führt dies üblicherweise zu einer nachfolgenden Reduktion der freigesetzten Insulindosis. In diesem Fall muss die Insulin-Freisetzungseinheit vor der nächsten Inhalation ausgetauscht werden (siehe Abschnitt 6.6).

Dosierung

Die Umstellung eines Patienten auf einen anderen Insulintyp oder ein anderes Insulinpräparat sollte stets nur unter enger medizinischer Kontrolle erfolgen, da es zu Veränderungen bei der Dosis kommen kann.

Die aufeinander folgende Inhalation von drei 1-mg-Einzeldosis-Blisterpackungen verursacht eine signifikant höhere Insulin-Exposition als die Inhalation einer 3-mg-Einzeldosis-Blisterpackung. Daher kann eine 3-mg-Einzeldosis-Blisterpackung nicht durch drei 1-mg-Einzeldosis-Blisterpackungen ersetzt werden (siehe Abschnitte 2, 4.2 und 5.2).

Falls vorübergehend keine 3-mg-Blisterpackungen verfügbar sein sollten, sollten sie durch zwei 1-mg-Blisterpackungen ersetzt und der Blutzucker engmaschig überwacht werden.

Eine 1-mg-Blisterpackung inhalatives Insulin entspricht ca. 3 IE an subkutan injiziertem, schnell wirkendem Humaninsulin. Bei Patienten mit niedrigem Körpergewicht sollte EXUBERA daher mit Vorsicht angewendet werden. Von der Verwendung von EXUBERA bei Patienten, die eine Dosisanpassung in kleineren Schritten als 1 mg benötigen, wird abgeraten (siehe Abschnitt 4.2).

Hypoglykämie

Hypoglykämien, im Allgemeinen die häufigste Nebenwirkung einer Insulintherapie einschließlich EXUBERA und vieler oraler Antidiabetika, können auftreten, wenn die Insulindosis den Insulinbedarf übersteigt. Schwere Hypoglykämien, insbesondere wenn sie wiederholt auftreten, können zu neurologischen Schäden führen. Anhaltende oder schwere hypoglykämische Episoden können lebensbedrohlich sein.

Die Symptome einer Hypoglykämie treten üblicherweise plötzlich auf. Sie können sich als kalter Schweiß, kalte, bleiche Haut, Erschöpfung, Nervosität und Tremor, Ängstlichkeit, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche, Verwirrtheit, Konzentrationsschwäche, Schläfrigkeit, übermäßiges Hungergefühl, Veränderung der Sehkraft, Kopfschmerzen, Übelkeit und Herzklopfen äußern. Eine schwere Hypoglykämie kann zu Bewusstlosigkeit und / oder Krampfanfällen, zu einer vorübergehenden oder bleibenden Störung der Gehirnfunktion oder sogar zum Tod führen.

Eine Hypoglykämie kann im Allgemeinen durch sofortige Aufnahme von Kohlenhydraten behoben werden. Um sofort entsprechend reagieren zu können, müssen die Patienten ständig Glukose bei sich haben.

Durch den Wegfall einer Mahlzeit oder durch unvorhergesehene körperliche Anstrengungen kann es zu einer Hypoglykämie kommen. Bei Patienten, deren Blutzuckereinstellung z. B. durch eine intensiviertere Insulintherapie wesentlich verbessert ist, können sich die bekannten Vorzeichen einer Hypoglykämie verändern. Darauf sind diese Patienten hinzuweisen.

Bei Patienten mit lange bestehender Diabetes-Erkrankung können die üblichen Warnzeichen einer Hypoglykämie fehlen.

Einige Patienten, die nach der Umstellung von tierischem Insulin auf Humaninsulin mit hypoglykämischen Reaktionen reagiert hatten, berichteten, dass frühe Warnzeichen einer Hypoglykämie weniger ausgeprägt oder anders als bei ihrem bisherigen Insulin waren.

Vor Reisen durch verschiedene Zeitzonen sollte der Patient ärztlichen Rat einholen, da hierbei möglicherweise Insulingaben und Mahlzeiten zu unterschiedlichen Zeiten erfolgen müssen.

Unzureichende Dosierung oder Abbruch der Behandlung kann, besonders bei insulinpflichtigen Diabetikern, zu Hyperglykämie und diabetischer Ketoazidose, mit möglicherweise tödlichem Ausgang, führen.

Bei Kombinationen mit anderen Antidiabetika muss die Dosis jedes Arzneimittels sorgfältig angepasst werden, damit die optimale Dosis für die gewünschte pharmakologische Wirkung erreicht wird.

Der Insulinbedarf kann sich durch Begleitumstände wie z. B. Krankheiten, emotionale Belastung oder Stress verändern.

Pulmonale Sicherheit

Vorbestehende Lungenerkrankungen

Bei Patienten mit bestehenden Lungenerkrankungen, wie z. B. Asthma oder COPD, sollte EXUBERA nicht angewendet werden, da nur begrenzte Daten über die Sicherheit der Anwendung bei diesen Patienten vorliegen.

Durch gleichzeitige Gabe von Bronchodilatoren wie etwa Salbutamol kann sich die Absorption von EXUBERA und damit das Risiko einer Hypoglykämie erhöhen, wenn diese zur Behandlung akuter Atemwegsbeschwerden gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5).

Atemwege

Selten können Bronchialkrämpfe auftreten. Patienten, die eine derartige Reaktion erleiden, müssen EXUBERA absetzen und sofortige ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen. Die erneute Gabe von EXUBERA setzt eine eingehende Risikoanalyse voraus und darf nur unter enger ärztlicher Überwachung in einer entsprechend ausgestatteten klinischen Einrichtung vorgenommen werden.

Abnahme der Lungenfunktion

In klinischen Studien wurden in den verschiedenen Behandlungsgruppen geringe, aber konsistent auftretende Unterschiede hinsichtlich der Abnahme der Lungenfunktion (hauptsächlich beim forcierten Expirationsvolumen innerhalb einer Sekunde (FEV₁)) zugunsten der Vergleichsmedikationen beobachtet. In klinischen Untersuchungen von bis zu 2 Jahren Dauer traten nach 3 bis 6 Monaten keine weiteren Verschlechterungen mehr auf. Nach einer 2-jährigen Behandlungszeit verschwanden die geringen Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen innerhalb von 6 Wochen nach Therapieende wieder (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Vor Einleitung einer Behandlung mit EXUBERA muss bei allen Patienten ein Lungenfunktionstest durchgeführt werden (z. B. spirometrische Erfassung des FEV₁). Bei Patienten, mit einem Ausgangswert der Lungenfunktion unter 70 % des Sollwerts, wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von inhalativem Humaninsulin nicht untersucht. Deshalb wird die Anwendung von inhalativem Humaninsulin in dieser Patientengruppe nicht empfohlen. Nach den ersten 6 Therapiemonaten wird ein weiterer Lungenfunktionstest empfohlen. Sollte bei der Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten eine Abnahme des FEV₁ um weniger als 15 % beobachtet werden, so müssen nach einem Jahr und danach in jährlichen Abständen spirometrische Erfassungen durchgeführt werden. Ist nach den ersten 6 Monaten die Lungenfunktion um 15 % bis 20 % oder um 500 ml gegenüber dem Ausgangswert verringert, muss eine spirometrische Erfassung nach drei Monaten wiederholt werden.

Bei Patienten mit einer bestätigten (z. B. mindestens zwei konsekutive Tests im Abstand von 3 bis 4 Wochen) Abnahme des FEV₁ um mehr als 20 % gegenüber dem Ausgangswert muss die EXUBERA-Therapie abgebrochen werden und der Patient gemäß den klinischen Erfordernissen weiter beobachtet werden. Über eine Wiederaufnahme der EXUBERA-Therapie bei Patienten, deren Lungenfunktion sich wieder verbessert hat, liegen keine Erfahrungen vor.

Patienten, bei denen sich unter der Behandlung mit EXUBERA eine Dyspnoe entwickelt, müssen auf pulmonale oder kardiale Ursachen untersucht werden. Wenn ein Lungenödem oder eine klinisch relevante Verringerung der Lungenfunktion vorliegt, muss EXUBERA abgesetzt und der Patient auf injizierbares Insulin umgestellt werden.

Unter der Therapie auftretende Atemwegserkrankungen

EXUBERA wurde in klinischen Studien bei Patienten mit unter der Therapie auftretenden Atemwegserkrankungen (z. B. Bronchitis, Infektionen der oberen Atemwege) angewendet. In diesen Studien ergab sich kein erhöhtes hypoglykämisches Risiko oder eine schlechtere Blutzuckerkontrolle. Während einer unter der Therapie auftretenden Atemwegserkrankung sollte die Blutzuckerkonzentration eng überwacht und die Dosierung bei Bedarf individuell angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Es liegen keine Erfahrungen über den Einsatz von EXUBERA bei Patienten mit Lungenentzündung vor.

Ehemalige Raucher

In den klinischen Studien mit EXUBERA kam es bei den mit EXUBERA behandelten Patienten zu 6 neu diagnostizierten Fällen von primärem Lungenkrebs und bei den Patienten in den Vergleichsgruppen zu einem neu diagnostizierten Fall. Weiterhin gab es nach der Markteinführung einen Fall von primärem Lungenkrebs bei einem Patienten unter der Therapie mit EXUBERA. In den kontrollierten klinischen Studien mit EXUBERA betrug die Inzidenz von neu aufgetretenem primärem Lungenkrebs bei den mit EXUBERA behandelten Patienten 0,130 pro 100 Patientenjahre Exposition mit der Studienmedikation (5 Fälle über einen Zeitraum von 3.800 Patientenjahre) und 0,03 (1 Fall über einen Zeitraum von 3.900 Patientenjahre) bei den Patienten in den Vergleichsgruppen. Dies waren zu wenige Fälle, um feststellen zu können, in wie weit ihr Auftreten mit EXUBERA in Zusammenhang gebracht werden kann. Bei allen Patienten, bei denen Lungenkrebs festgestellt wurde, handelte es sich um ehemalige Raucher.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Verschiedene Substanzen beeinflussen den Glukosestoffwechsel und können eine Dosisanpassung von Insulin erforderlich machen:

Substanzen, welche die blutzuckersenkende Wirkung verstärken und die Wahrscheinlichkeit einer Hypoglykämie erhöhen können, sind z. B. orale Antidiabetika, Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer, Monoamino-Oxidase (MAO)-Hemmer, nichtselektive Betablocker, Salizylate und Sulfonamid-Antibiotika.

Die Gabe von Salbutamol vor der EXUBERA-Inhalation kann zu einer erhöhten Insulinabsorption führen (siehe Abschnitt 5.2).

Die Gabe von Fluticason vor der EXUBERA-Inhalation scheint die Absorption des Insulins nicht zu beeinflussen (siehe Abschnitt 5.2).

Rauchen erhöht die Absorption von EXUBERA deutlich, während das passive Einatmen von Tabakrauch bei Nichtrauchern den Anteil und das Ausmaß der Absorption von EXUBERA vermindert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Substanzen, welche die blutzuckersenkende Wirkung abschwächen können, sind z. B. Kortikosteroide, Danazol, orale Kontrazeptiva, Schilddrüsenhormone, Wachstumshormone, Sympathomimetika und Thiazide.

Octreotide / Lanreotide können den Insulinbedarf sowohl verringern als auch erhöhen.

Betablocker können die Symptome einer Hypoglykämie verschleiern. Alkohol kann die hypoglykämische Wirkung von Insulin erhöhen und verlängern.

Die Anwendung von EXUBERA 10 Minuten vor der Anwendung von Salbutamol beeinträchtigt bei Nicht-Diabetikern mit leichtem bis mäßigem Asthma nicht die bronchodilatatorische Wirkung von Salbutamol.

Andere Arzneimittel, welche die Absorption in der Lunge bzw. Lungenpermeabilität verändern können, wurden nicht untersucht. Wenn bei diesen Patienten inhalatives Insulin zur Anwendung kommt, wird eine engmaschige Kontrolle der Blutglukosekonzentrationen und gegebenenfalls eine Dosisanpassung empfohlen. Bei gleichzeitiger Gabe von EXUBERA und solchen Arzneimitteln ist Vorsicht angebracht.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es gibt keine klinischen Erfahrungen mit EXUBERA bei schwangeren Frauen. Durch inhalatives Insulin kommt es häufig zur Bildung von Insulin-Antikörpern, deren Risiko für das ungeborene Kind unbekannt ist. Daher darf EXUBERA nicht während einer Schwangerschaft angewendet werden. Wenn eine EXUBERA-Patientin schwanger wird, muss das inhalative Insulin durch eine geeignete subkutane Insulinanwendung ersetzt werden.

In der Stillzeit kann eine Anpassung der Insulindosis und der Ernährung erforderlich sein.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wie bei anderen Insulinpräparaten, kann die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit durch eine Hypoglykämie beeinträchtigt werden. In Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. beim Autofahren und Bedienen von Maschinen) kann dies ein Risiko darstellen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Verträglichkeit von EXUBERA alleine oder in Kombination mit subkutan gegebenem Insulin bzw. oralen Präparaten wurde in klinischen Studien bei mehr als 2700 Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes geprüft. Dabei wurden über 1975 Erwachsene länger als 6 Monate und über 745 Erwachsene über einen Zeitraum von mehr als 2 Jahren behandelt.

Bei kontrollierten klinischen Studien an mehr als 1970 Patienten wurden folgende (Tabelle 2) Nebenwirkungen beobachtet.

Tabelle 2

Organsystem	Sehr häufig (≥ 1 / 10)	Häufig (≥ 1 / 100, < 1 / 10)	Gelegentlich (≥ 1 / 1.000, < 1 / 100)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Pharyngitis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Dyspnoe, vermehrtes Sputum, Irritationen im Halsraum, trockener Hals	Nasenbluten, Bronchospasmus, pfeifender Atem, Veränderung der Stimme, pharyngolaryngeale Schmerzen, Beschwerden an den Tonsillen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Trockener Mund
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Brustschmerzen

Anmerkung: Im gesamten klinischen Programm, einschließlich der unkontrollierten Anschlussstudien, wurde über zwei Pleuraergüsse berichtet, bei denen eine behandlungsbedingte Ursache nicht ausgeschlossen werden konnte.

Hypoglykämie

Wie auch bei anderen Insulinen war eine Hypoglykämie die häufigste Nebenwirkung bei den mit EXUBERA behandelten Patienten.

Husten

Ein Husten trat meistens innerhalb von Sekunden bis Minuten nach der Insulin-Inhalation auf und war meist leicht ausgeprägt. Mit der Zeit ging der Husten zurück. 1 % der Patienten beendeten die EXUBERA-Behandlung aufgrund des Hustens.

Dyspnoe

Dyspnoe war überwiegend (> 95 %) leicht bis mäßig ausgeprägt. 0,4 % der mit EXUBERA behandelten Personen brachen die Behandlung wegen Dyspnoe ab.

Brustschmerzen

Als behandlungsbedingte Nebenwirkungen wurde über eine Vielzahl unterschiedlicher Symptome im Brustbereich berichtet, die als „unspezifische Brustschmerzen“ zusammengefasst wurden. Die Mehrheit (> 95 %) dieser Ereignisse war leicht bis mäßig ausgeprägt. Jeweils ein Patient in der EXUBERA-Gruppe und einer in den Vergleichsgruppen brach die Behandlung wegen Brustschmerzen ab. Wichtig ist, dass die Häufigkeit der mit einer koronären Herzerkrankung zusammenhängenden Nebenwirkungen wie z. B. Angina pectoris oder Myokardinfarkt in der EXUBERA-Gruppe nicht erhöht war.

Sonstige Reaktionen

Verringerung des FEV₁-Wertes

Im Gegensatz zur Vergleichsbehandlung kam es in der EXUBERA-Gruppe zu geringen Unterschieden hinsichtlich der Verminderung des FEV₁-Wertes. In klinischen Untersuchungen von bis zu 2 Jahren Dauer trat nach 3 bis 6 Monaten keine weitere Verschlechterung mehr auf. Nach einer 2-jährigen Behandlungszeit verschwanden die geringen Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen innerhalb von 6 Wochen nach Therapieende wieder (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Ein Abfall der FEV₁-Werte um mehr als 15 % trat unter EXUBERA-Behandlung bei 1,3 % der Typ-1-Patienten und bei 5,0 % der Typ-2-Patienten auf.

Insulin-Antikörper

Insulin-Antikörper können während der Behandlung mit allen Insulinen, einschließlich EXUBERA, entstehen. In klinischen Studien traten Insulin-Antikörper häufiger auf und die Durchschnittswerte der Insulin-Antikörper waren bei Patienten, die von ihrem subkutanen Humaninsulin auf EXUBERA wechselten, höher als bei denen, die weiter bei subkutanem Humaninsulin blieben. Bei Typ-1-Patienten waren die Insulin-Antikörperspiegel höher als bei Typ-2-Patienten und blieben in beiden Patientengruppen innerhalb von 6 bis 12 Behandlungsmonaten auf dem gleichen Niveau. Eine klinische Bedeutung dieser Antikörper wurde nicht festgestellt.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Wie bei anderen Insulinpräparaten, können sehr selten generalisierte allergische Reaktionen auftreten. Solche Reaktionen auf Insulin oder auf die Hilfsstoffe können sich beispielsweise als generalisierte Hautreaktionen, Quincke-Ödem, Bronchospasmus, Hypotonie und Schock äußern und können lebensbedrohlich sein (siehe Abschnitt 4.4 Atemwege).

Ödeme und Veränderung der Brechkraft der Augenlinse

Eine Insulintherapie kann zu Natrium-Retention und Ödemen führen. Eine Veränderung der Brechkraft der Augenlinse kann zu Beginn der Insulintherapie auftreten. Diese Nebenwirkungen sind normalerweise vorübergehend.

4.9 Überdosierung

Bei einem Missverhältnis von Insulin zu Nahrungsaufnahme und / oder Energieverbrauch kann eine Hypoglykämie auftreten.

Eine leichte Hypoglykämie kann normalerweise mit oralen Kohlenhydraten behandelt werden. Eine Anpassung der Arzneimitteldosis, der Mahlzeiten bzw. der körperlichen Aktivität kann erforderlich sein.

Schwerere hypoglykämische Episoden mit Koma, Krampfanfällen oder neurologischen Ausfällen können mittels intramuskulärer / subkutaner Glucagongabe (0,5 bis 1 mg) oder einer intravenösen Gabe von konzentrierter Glukoselösung behandelt werden. Wenn der Patient innerhalb von 10 bis 15 Minuten nicht auf Glucagon reagiert, muss Glukose intravenös gegeben werden.

Wenn der Patient das Bewusstsein wiedererlangt hat, wird zur Rezidivprophylaxe die orale Aufnahme von Kohlenhydraten empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, ATC-Code: A10AF01

Wirkmechanismus

Humaninsulin senkt den Blutglukosespiegel, bewirkt eine Zunahme der anabolen sowie eine Abnahme der katabolen Stoffwechseleffekte, steigert den Glukosetransport in die Zellen sowie die Glykogenbildung in Muskulatur und Leber und verbessert die Pyruvatutilisation. Es hemmt Glykogenolyse und Glukoneogenese, steigert die Lipogenese in Leber und Fettgewebe und hemmt die Lipolyse. Es steigert weiterhin die Aminosäureaufnahme in Zellen, fördert die Proteinsynthese und verbessert die Aufnahme von Kalium in die Zellen.

Im Vergleich zu subkutan injiziertem löslichen Humaninsulin hat inhalatives Humaninsulin, wie die schnell wirkenden Insulinaloga, einen rascheren Eintritt der glukosesenkenden Wirkung zur Folge. Die Dauer der glukosesenkenden Wirkung von inhalativem Humaninsulin kann mit der von subkutan injiziertem, schnell wirkendem Humaninsulin verglichen werden und ist länger als bei schnell wirkenden Insulinaloga (siehe Abb. 1).

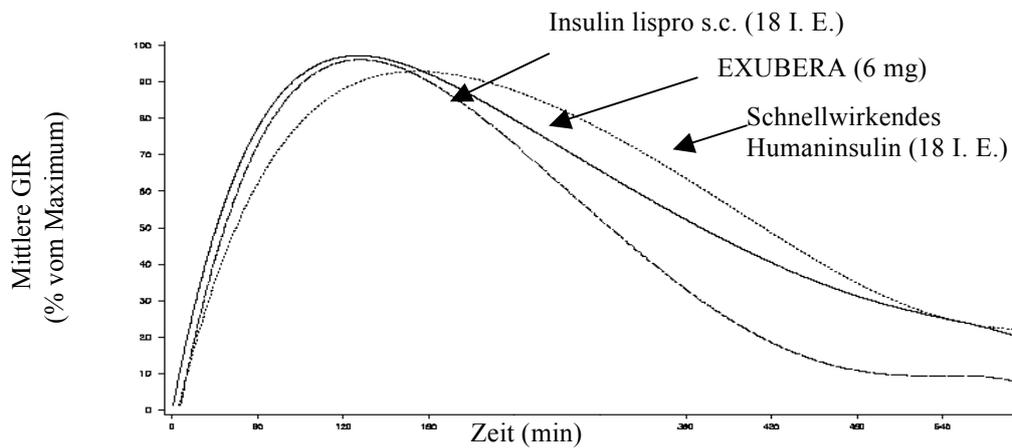


Abb. 1: Mittlere Glukoseinfusionsrate (GIR) im Verhältnis zur maximalen GIR verschiedener Therapieregime bei Probanden bezogen auf die Zeit.

Bei der Inhalation von Humaninsulin tritt die blutzuckersenkende Wirkung innerhalb von 10 bis 20 Minuten ein. Die maximale Wirkung wird ungefähr 2 Stunden nach der Inhalation erreicht; die Wirkungsdauer beträgt ca. 6 Stunden.

Bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes hat inhalatives Humaninsulin in den ersten Stunden nach der Applikation einen schnelleren Eintritt der blutzuckersenkenden Wirkung als subkutan injiziertes, schnell wirkendes Humaninsulin.

Die intraindividuelle Variabilität der blutzuckersenkenden Wirkung von inhalativem Humaninsulin war bei Typ-1- und Typ-2-Patienten im Allgemeinen ähnlich wie bei subkutan injiziertem, schnell wirkendem Humaninsulin.

Die Anwendung von inhalativem Humaninsulin wird mit einer Erhöhung der Häufigkeit und Konzentrationen von Insulin-Antikörpern in Verbindung gebracht. In einer prospektiven, explorativen Studie über 6 Monate bei Patienten mit Typ-1-Diabetes wurden mit inhalativem Humaninsulin keine Veränderungen der Glukose-Pharmakodynamik beobachtet.

Informationen zu klinischen Studien

Kontrollierte klinische Studien bei Patienten mit Typ-1- bzw. Typ-2-Diabetes haben gezeigt, dass mit EXUBERA eine wirksame Blutzuckerkontrolle erreicht und aufrechterhalten werden kann, vergleichbar mit subkutan injiziertem, schnell wirkendem Humaninsulin.

Typ-1-Diabetes

In klinischen Studien mit Typ-1-Patienten, die EXUBERA in Kombination mit einem lang wirkenden oder verzögert wirkenden Insulin erhielten, wurde eine ähnliche Absenkung des HbA1c erreicht wie bei Patienten, die nur subkutanes Insulin erhielten. Der Anteil an Patienten, die einen HbA1c-Zielwert von < 7,0 % erreichten, war in den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Bei Patienten, die ein Behandlungsschema mit EXUBERA erhielten, waren die Nüchtern-Blutglukosewerte deutlich niedriger als bei denen, die nur mit subkutan injiziertem, schnell wirkendem Humaninsulin behandelt wurden.

Typ-2-Diabetes

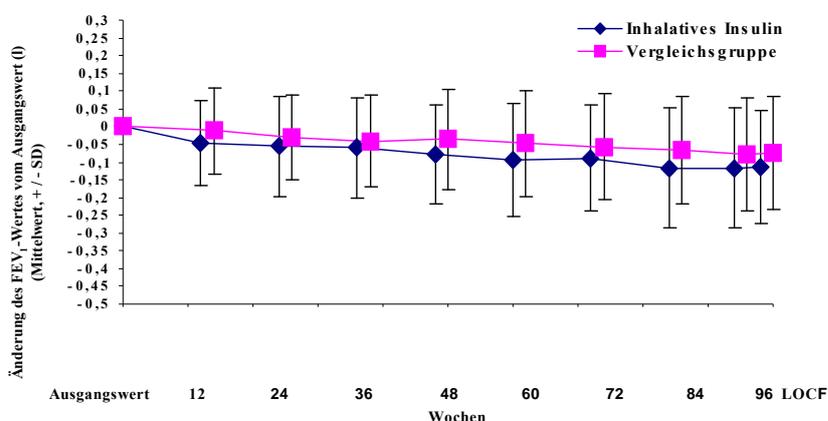
In einer klinischen Studie mit Typ-2-Patienten, die EXUBERA in Kombination mit einem lang wirkenden oder einem verzögert wirkenden Insulin erhielten, wurde eine ähnliche Absenkung des HbA1c erreicht wie bei Patienten unter subkutaner Insulintherapie allein.

Die Nüchtern-Blutglukosewerte bei Patienten, die ein Behandlungsschema mit EXUBERA erhielten, waren deutlich niedriger als bei Patienten, die ausschließlich mit subkutan injiziertem Insulin behandelt wurden.

Bei klinischen Studien mit Typ-2-Patienten, die mit oralen Antidiabetika alleine nicht zufrieden stellend eingestellt werden konnten, erreichten Patienten, die EXUBERA allein oder in Kombination mit oralen Antidiabetika erhielten, bessere HbA1c-Werte im Vergleich zu Patienten, die nur mit oralen Antidiabetika behandelt wurden. In den meisten dieser Studien war der Anteil an Patienten mit einem HbA1c-Zielwert von < 7,0 % in der Behandlungsgruppe mit EXUBERA größer als in der Gruppe, die ausschließlich orale Antidiabetika erhielt. Die Nüchtern-Blutglukosewerte waren ähnlich bzw. niedriger bei Patienten, die ein Behandlungsschema mit EXUBERA erhielten, als bei Patienten, die nur orale Antidiabetika erhielten. Bei Typ-2-Patienten, die mit oralen Antidiabetika zufrieden stellend eingestellt waren, wurde die Blutzuckerkontrolle durch inhalatives Insulin nicht weiter verbessert.

Verringerung des FEV₁-Wertes

Um mögliche Veränderungen des FEV₁-Wertes nach Beginn einer Behandlung mit EXUBERA zu untersuchen, wurden bei Typ-1- und Typ-2-Patienten randomisierte, offene Parallelgruppenstudien durchgeführt. Sowohl bei den mit EXUBERA behandelten Patienten wie auch in den Vergleichsgruppen kam es in diesen Untersuchungen im Laufe der Zeit zu einer Verschlechterung der Lungenfunktion (siehe Abb. 2 und Abb. 3). Nach 2 Behandlungsjahren zeigten sich zugunsten des



Patientenzahl (Ausgangswert und Woche 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, LOCF):
 Inhal. Insulin: n = 236, 231, 233, 233, 235, 235, 226, 217, 208, 236. Vergleichsgruppe: n = 253, 238, 252, 248, 252, 249, 230, 224, 216, 253.

Abb. 2: Änderung des FEV₁-Wertes (l) gegenüber dem Ausgangswert bei Patienten mit Typ-1-Diabetes

Vergleichspräparates in den unterschiedlichen Behandlungsarmen geringfügige Unterschiede gegenüber dem Ausgangswert. Diese betragen 0,034 l bei Typ-1-Patienten und 0,039 l bei den Patienten mit Typ-2-Diabetes.

Ein Abfall der FEV₁-Werte um mehr als 15 % trat bei Typ-1-Patienten unter EXUBERA-Behandlung bei 1,3 % und bei den Vergleichspräparaten bei 1,0 % der Patienten auf. Bei Typ-2-Patienten betrug die Häufigkeit 5,0 % unter EXUBERA und 3,4 % bei den Vergleichspräparaten.

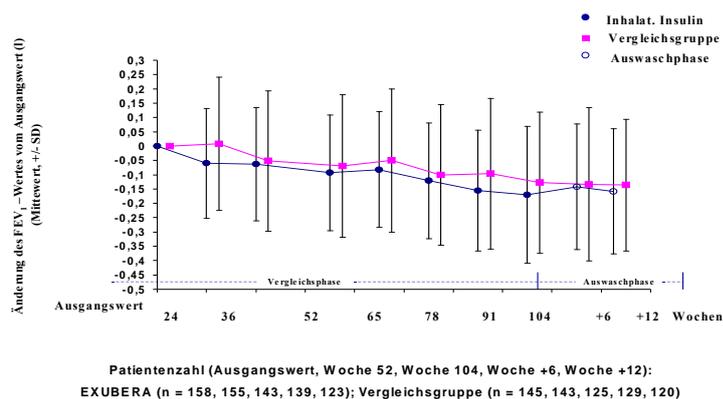


Abb. 3: Änderung des FEV₁-Wertes (l) gegenüber dem Ausgangswert bei Patienten mit Typ-2-Diabetes

In Studien der Phasen 2 / 3 kam es bei 9 von insgesamt 2498 mit EXUBERA behandelten Patienten wegen einer Verschlechterung der Lungenfunktion zum Studienabbruch. Bei diesen Patienten hatte sich bei Studienabbruch der FEV₁ gegenüber dem Ausgangswert um $\geq 15\%$ verschlechtert. Im Durchschnitt hatte sich bei diesen Patienten, die im Schnitt 23 Monate mit EXUBERA behandelt worden waren, der FEV₁ gegenüber dem Ausgangswert um 21 % (16 % bis 33 %) verschlechtert. Bei 6 der Patienten wurde nach dem Studienabbruch ein Lungenfunktionstest durchgeführt. Aus dieser Gruppe zeigten 5 Patienten nach Therapieende eine signifikante Verbesserung der FEV₁, bei einer Person kam es zu keiner weiteren Verschlechterung des Studien-Endwertes. Bei den drei verbliebenen Studienabbrechern fehlen weitere Informationen.

Reversibilität der Veränderungen des FEV₁-Wertes

Bei Typ-1-Patienten glichen sich die geringen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (0,010 l zugunsten der Vergleichsgruppe) nach einer Behandlungsdauer von 12 Wochen innerhalb von 2 Wochen nach Ende der EXUBERA-Therapie wieder an. Bei den Typ-2-Patienten glichen sich die geringen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (0,039 l zugunsten der Vergleichsgruppe) nach einer Behandlungsdauer von 2 Jahren innerhalb von 6 Wochen nach Ende der EXUBERA-Therapie wieder an (siehe Abb. 3). Bei einer kleineren Gruppe (n = 36) von länger als 36 Monate mit EXUBERA behandelten Typ-1- und Typ-2-Patienten kam es nach Beendigung der Therapie zu einem Anstieg des FEV₁-Wertes um durchschnittlich 0,036 l während der folgenden 6 Monate.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Inhalatives Humaninsulin wird über die Lunge aufgenommen. Inhalatives Humaninsulin wird sowohl bei Probanden als auch bei Patienten mit Typ-1- bzw. Typ-2-Diabetes ebenso rasch wie schnell wirkende Insulinanaloge und schneller als subkutan injiziertes, schnell wirkendes Humaninsulin absorbiert (siehe Abb. 4).

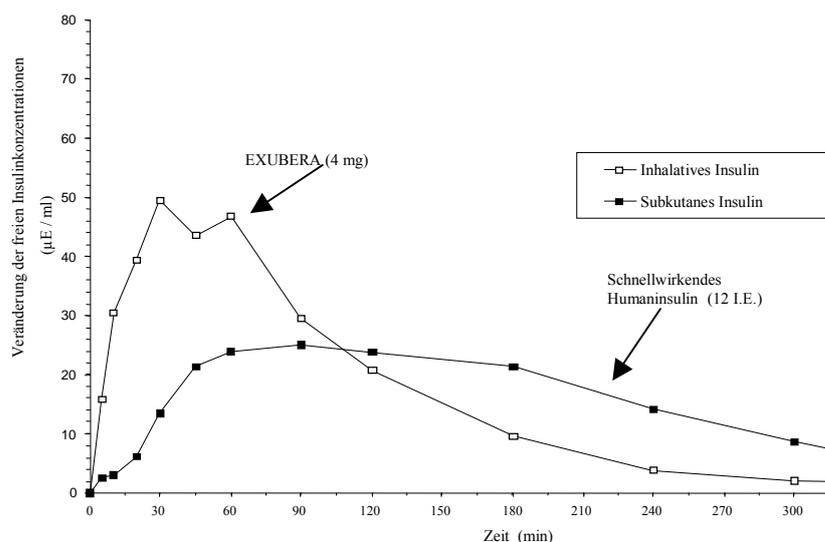


Abb. 4: Durchschnittliche Veränderung der freien Insulinkonzentrationen im Serum ($\mu\text{E}/\text{ml}$) nach Inhalation von 4 mg Humaninsulin bzw. einer subkutanen Injektion von 12 Einheiten schnell wirkendem Humaninsulin bei adipösen Personen mit Typ-2-Diabetes.

Die Dauer bis zur maximalen Insulinkonzentration (T_{max}) ist normalerweise halb so lang wie die nach subkutan injiziertem, schnell wirkendem Humaninsulin. Die maximale Insulinkonzentration wird bei inhalativem Humaninsulin normalerweise nach 45 Minuten erreicht. Die intraindividuelle Variabilität beim Erreichen der maximalen Insulinkonzentrationen war bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes mit inhalativem Insulin niedriger als bei subkutan appliziertem, schnell wirkendem Humaninsulin.

Bei Patienten mit Typ-1-Diabetes zeigte inhalatives Insulin eine vergleichbare intraindividuelle Variabilität der AUC wie subkutan appliziertes, schnell wirkendes Humaninsulin. Bei der C_{max} war die intraindividuelle Variabilität des inhalativen Insulins größer als bei subkutan appliziertem, schnell wirkendem Humaninsulin. Bei übergewichtigen Patienten mit Typ-2-Diabetes war bei AUC und C_{max} die intraindividuelle Variabilität von inhalativem Insulin vergleichbar oder geringer als bei subkutan appliziertem, schnell wirkendem Humaninsulin.

Die relative Bioverfügbarkeit von EXUBERA liegt im Vergleich zu subkutanem schnell wirkendem Humaninsulin bei ca. 10 %. Die Bioverfügbarkeit von EXUBERA wird im Gegensatz zur Situation bei subkutaner Insulingabe nicht durch den Body-Mass-Index beeinflusst.

In einer Studie mit gesunden Personen erhöhte sich die systemische Exposition (AUC und C_{max}) von inhalativem Humaninsulin ungefähr dosisproportional von 1 mg bis 6 mg, wenn maximal 2 Blisterpackungen der jeweiligen Stärke bzw. deren Kombination angewendet wurde. In einer Studie, in der drei Blisterpackungen mit je 1 mg mit einer 3-mg-Blisterpackung verglichen wurden, waren C_{max} und AUC nach Inhalation der drei 1-mg-Blisterpackungen etwa 30 % bzw. 40 % höher als nach Inhalation einer 3-mg-Blisterpackung. Deshalb dürfen drei 1-mg-Blisterpackungen nicht gegen eine 3-mg-Blisterpackung ausgetauscht werden (siehe Abschnitte 2, 4.2 und 4.4).

Bei drei 1-mg-Einzeldosis-Blisterpackungen wurde bei gesunden Personen im Vergleich zu einer 3-mg-Einzeldosis-Blisterpackung eine um 40 % höhere Bioverfügbarkeit festgestellt. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen dürfte in der Veränderung des Verhältnisses von Menge zu Inhalationsenergie bei der 1-mg- und der 3-mg-Einzeldosis-Blisterpackung zu finden sein. Bei niedrigeren Pulvermengen in der Blisterpackung ist das Inhalationsgerät bei gleichem Energieeinsatz eher in der Lage, eine effektive Aufwirbelung und Verpulverung zu erzielen, was durch einen höheren Anteil an kleineren, aerodynamischen Partikeln in der 1-mg-Blisterpackung bedingt ist (siehe Abschnitte 2 und 4.4).

Verteilung

Nach oraler Inhalation einer Einzeldosis Humaninsulin verbleibt ca. 30 % der Gesamtdosis in Blisterpackung oder Inhalationsgerät, 20 % wird im Mund-Rachenraum deponiert, 10 % verbleibt in den oberen Luftwegen und 40 % erreicht die unteren Luftwege.

Tierexperimentelle Studien zeigten, dass inhalatives Humaninsulin in der Lunge nicht kumuliert.

Spezielle Patientengruppen

Raucher

Rauchen erhöht Anteil und Ausmaß der Absorption von inhalativem Humaninsulin beträchtlich (3- bis 5fach höhere C_{\max} und 2- bis 3fach höhere AUCs) und könnte daher das Hypoglykämierisiko erhöhen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Nachdem EXUBERA in einer kontrollierten experimentellen Umgebung gesunden Probanden gegeben wurde, die zwei Stunden lang passiv Zigarettenrauch ausgesetzt waren, verringerte sich AUC und C_{\max} von Insulin um ca. 17 % bzw. 30 % (siehe Abschnitt 4.5).

Atemwegserkrankungen (Grunderkrankung der Lunge)

Bei nicht diabetischen Personen mit leichtem bis mittelgradigem Asthma ohne Bronchodilatator-Therapie waren C_{\max} und AUC für das inhalative Humaninsulin geringfügig niedriger als bei Patienten ohne Asthma.

Bei Personen ohne Diabetes, die an COPD litten, schien die Absorption von inhalativem Humaninsulin größer zu sein als bei denen ohne COPD (siehe Abschnitt 4.4).

Bei stoffwechselgesunden Probanden mit leichtem bis mittelgradigem Asthma führte die Gabe von Salbutamol 30 min vor einer EXUBERA-Inhalation zu einem Anstieg von AUC und C_{\max} des Insulins um 25 bis 51 % im Vergleich zu einer alleinigen EXUBERA-Gabe (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Die Gabe von Fluticason innerhalb von 30 min vor der EXUBERA-Inhalation hatte bei nicht diabetischen Personen mit leichtem bis mittelgradigem Asthma keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von EXUBERA (siehe Abschnitt 4.5).

Niereninsuffizienz

Die Auswirkung einer Niereninsuffizienz auf die Absorption von inhalativem Humaninsulin wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Leberinsuffizienz

Die Auswirkung einer Leberinsuffizienz auf die Absorption von inhalativem Humaninsulin wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Geschlecht

Bei Personen mit Diabetes und ohne Diabetes traten zwischen Männern und Frauen keine eindeutigen Unterschiede hinsichtlich der Absorption von inhalativem Humaninsulin auf.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern (6 bis 11 Jahre) und Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) mit Typ-1-Diabetes wurde inhalatives Humaninsulin schneller absorbiert als schnell wirkendes Humaninsulin. Die Bioverfügbarkeit von inhalativem Humaninsulin im Vergleich zu subkutan injiziertem, schnell wirkendem Humaninsulin war mit der bei erwachsenen Patienten mit Typ-1-Diabetes vergleichbar (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten mit Typ-2-Diabetes wurde inhalatives Humaninsulin schneller absorbiert als subkutan injiziertes, schnell wirkendes Humaninsulin. Die Bioverfügbarkeit von inhalativem Humaninsulin im Vergleich zu subkutan injiziertem, schnell wirkendem Humaninsulin war mit der bei jüngeren Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes vergleichbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aus Tierstudien an Ratten und Affen, in denen Insulin für eine Dauer von bis zu 6 Monaten inhalativ gegeben wurde, ergaben sich keine Hinweise für spezielle Risiken bezüglich des Respirationstraktes.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.)
Glycin
Natriumcitrat 2 H₂O
Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach dem Öffnen der Folienlaminathülle: 3 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Nach Öffnen der Folienlaminathülle: Nicht über 25 °C lagern.

Die Einzeldosis-Blisterpackung nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Das Inhalationsgerät und seine Einzelteile müssen an einem trockenen Ort aufbewahrt und verwendet werden.

Das Insulin-Inhalationsgerät nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Blisterkarte enthält 6 perforierte Einzeldosis-Blisterpackungen (PVC / Aluminium). 5 Blisterkarten befinden sich zusammen mit einem Trockenmittel in einer durchsichtigen Schale aus Kunststoff (PET) die von einem durchsichtigen Kunststoffdeckel (PET) verschlossen wird. Die Schale ist in einer Folienlaminathülle mit Trockenmittel eingesiegelt.

Packungsgrößen:

- Faltschachtel mit 30 x 1 perforierte PVC / Aluminium Einzeldosis-Blisterpackung (1 eingeseigelte Schale)
- Faltschachtel mit 60 x 1 perforierte PVC / Aluminium Einzeldosis-Blisterpackung (2 eingeseigelte Schalen)
- Faltschachtel mit 90 x 1 perforierte PVC / Aluminium Einzeldosis-Blisterpackung (3 eingeseigelte Schalen)
- Faltschachtel mit 180 x 1 perforierte PVC / Aluminium Einzeldosis-Blisterpackung (6 eingeseigelte Schalen)
- Faltschachtel mit 270 x 1 perforierte PVC / Aluminium Einzeldosis-Blisterpackung (9 eingeseigelte Schalen)
- Faltschachtel mit 60 x 1 perforierte PVC / Aluminium Einzeldosis-Blisterpackung (2 eingeseigelte Schalen) und 2 Ersatz-Freisetzungseinheiten
- Faltschachtel mit 270 x 1 perforierte PVC / Aluminium Einzeldosis-Blisterpackung (9 eingeseigelte Schalen) und 6 Ersatz-Freisetzungseinheiten
- Kit mit 90 x 1 perforierte PVC / Aluminium Einzeldosis-Blisterpackung (3 eingeseigelte Schalen), 1 Insulin-Inhalationsgerät, 1 Ersatzkammer und 6 Ersatz-Freisetzungseinheiten

Zusätzliche Packungen des Insulin-Inhalationsgeräts, der Insulin-Freisetzungseinheit und der Ersatzkammer stehen zur Verfügung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

EXUBERA-Einzeldosis-Blisterpackungen dürfen nur mit dem Insulin-Inhalationsgerät verwendet werden.

Das Insulin-Inhalationsgerät muss jährlich ausgetauscht werden.

Die Insulin-Freisetzungseinheit muss alle 2 Wochen ausgetauscht werden.

Sollte das Insulin-Inhalationsgerät beim Gebrauch versehentlich einer erhöhten Luftfeuchtigkeit ausgesetzt worden sein, so führt dies üblicherweise zu einer Verringerung der abgegebenen Insulindosis. In diesem Fall muss die Freisetzungseinheit vor der nächsten Inhalation ausgetauscht werden (siehe Abschnitt 4.4).

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Limited
 Ramsgate Road
 Sandwich
 Kent, CT13 9NJ
 Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

24.01.2006

10. STAND DER INFORMATION

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EXUBERA 3 mg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Einzeldosis-Blisterpackung enthält 3 mg Insulin human.

Die Humaninsulinexposition ist nach Anwendung von drei 1-mg-Einzeldosis-Blisterpackungen deutlich größer als bei einer 3-mg-Einzeldosis-Blisterpackung. Daher kann die 3-mg-Blisterpackung nicht durch drei 1-mg-Blisterpackungen ersetzt werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2).

Gentechnologisch mittels K 12-Stämmen von *Escherichia coli* hergestellt.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation.

Weißes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

EXUBERA ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus bestimmt, die mit oralen Antidiabetika nicht zufrieden stellend eingestellt sind und eine Insulintherapie benötigen.

Zusätzlich zu lang wirkendem oder verzögert wirkendem, subkutanem Insulin ist EXUBERA außerdem, nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung, zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus bestimmt (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

EXUBERA (inhalatives Humaninsulin) ist ein schnell wirkendes Humaninsulin zur Behandlung von Typ-1- und Typ-2-Diabetes. Inhalatives Humaninsulin kann zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle allein oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika und / oder lang wirkenden oder verzögert wirkenden, subkutan injizierbaren Insulinen verwendet werden.

EXUBERA ist als 1-mg- und 3-mg-Einzeldosis-Blisterpackungen erhältlich. Diese werden zur oralen Inhalation über die Lunge angewendet und dürfen nur mit dem Insulin-Inhalationsgerät angewendet werden.

Die aufeinanderfolgende Inhalation von drei 1-mg-Einzeldosis-Blisterpackungen führt zu einer deutlich höheren Insulinexposition als die Inhalation einer einzelnen 3-mg-Einzeldosis-Blisterpackung. Deshalb darf eine 3-mg-Einzeldosis-Blisterpackung nicht durch drei 1-mg-Einzeldosis-Blisterpackungen ersetzt werden (siehe Abschnitte 2, 4.4 und 5.2).

Inhalatives Humaninsulin besitzt einen schnelleren Wirkungseintritt als subkutan injiziertes, schnell wirkendes Humaninsulin. Aufgrund des raschen Wirkungseintritts sollte inhalatives Humaninsulin innerhalb von 10 Minuten vor Beginn einer Mahlzeit gegeben werden.

Die Anfangsdosis und weitere Gaben (Dosis und Zeitpunkte) sollten durch den Arzt individuell festgelegt und entsprechend dem Ansprechen und den Anforderungen des Patienten angepasst werden (z. B. Ernährung, körperliche Aktivität und Lebensweise).

Tägliche Dosis und Zeitpunkt der Anwendung

Es gibt keine festen Regeln für die Insulindosierung. Es wird jedoch eine tägliche Anfangsdosis entsprechend der folgenden Formel empfohlen:

Körpergewicht (kg) x 0,15 mg / kg = tägliche Gesamtdosis (mg) auf 3 Gaben verteilt, jeweils vor einer Mahlzeit inhaliert.

In Tabelle 1 sind ungefähre Angaben für die initiale, präprandiale EXUBERA-Dosierung in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Patienten aufgeführt.

Gewicht	Initialdosis pro Mahlzeit	Ungefähre Dosis in internationalen Einheiten	Anzahl 1-mg-Einzeldosis-Blisterpackungen	Anzahl 3-mg-Einzeldosis-Blisterpackungen
30 bis 39,9 kg	1 mg pro Mahlzeit	3 IE	1	-
40 bis 59,9 kg	2 mg pro Mahlzeit	6 IE	2	-
60 bis 79,9 kg	3 mg pro Mahlzeit	8 IE	-	1
80 bis 99,9 kg	4 mg pro Mahlzeit	11 IE	1	1
100 bis 119,9 kg	5 mg pro Mahlzeit	14 IE	2	1
120 bis 139,9 kg	6 mg pro Mahlzeit	16 IE	-	2

Tabelle 1: Ungefähre Angaben für die initiale, präprandiale EXUBERA-Dosierung (abhängig vom Körpergewicht des Patienten).

Eine 1-mg-Blisterpackung inhalatives Insulin entspricht ca. 3 IE an subkutan injiziertem, schnell wirkendem Humaninsulin. Eine 3-mg-Blisterpackung inhalatives Insulin entspricht ca. 8 IE an subkutan injiziertem, schnell wirkendem Humaninsulin. Die ungefähre Dosis für schnell wirkendes Humaninsulin in internationalen Einheiten für die initiale, präprandiale EXUBERA-Dosierung in mg ist in Tabelle 1 wiedergegeben.

Bei Patienten mit niedrigem Körpergewicht sollte EXUBERA daher mit Vorsicht angewendet werden. Von der Verwendung von EXUBERA bei Patienten, die eine Dosisanpassung in kleineren Schritten als 1 mg benötigen, wird abgeraten (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Dosisanpassung kann je nach Umfang der Mahlzeit, dem Nährwert, der Tageszeit (höherer Insulinbedarf am Morgen), dem Blutglukosewert vor der Mahlzeit, sowie nach oder vor körperlicher Betätigung erforderlich sein.

Bei unter der Therapie auftretenden Atemwegserkrankungen (z. B. Bronchitis, Infektionen der oberen Atemwege) kann eine enge Überwachung der Blutzuckerwerte und eine individuelle Dosisanpassung notwendig werden (siehe Abschnitt 4.4).

Einzelheiten zur Anwendung des Insulin-Inhalationsgerätes befinden sich in dessen Gebrauchsanleitung.

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion kann der Insulinbedarf reduziert sein.

Kinder und Jugendliche

Die Langzeitverträglichkeit von inhalativem Humaninsulin wurde bei pädiatrischen Patienten mit Diabetes noch nicht ausreichend untersucht. Die Anwendung von EXUBERA wird deshalb bei Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Über die Anwendung von inhalativem Insulin bei Patienten ≥ 75 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz

Über die Anwendung von inhalativem Insulin bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen vor. Die Anwendung kann daher bei diesen Patienten, die eine deutlich eingeschränkte Lungenfunktion haben, nicht empfohlen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Hypoglykämie.

Während der Therapie mit EXUBERA dürfen die Patienten nicht rauchen. Das Rauchen muss mindestens 6 Monate vor Beginn der Behandlung mit EXUBERA aufgegeben worden sein. Wenn ein Patient erstmals oder erneut mit dem Rauchen beginnt, muss EXUBERA aufgrund eines erhöhten Hypoglykämierisikos umgehend abgesetzt und eine alternative Therapie begonnen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Schlecht kontrolliertes, instabiles oder schweres Asthma.

Schwere (GOLD Stadium III oder IV) chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten, die eine Behandlung mit EXUBERA beginnen, müssen ausführlich über den Gebrauch des Inhalationsgeräts unterrichtet werden (siehe dessen Gebrauchsanleitung). Die Patienten müssen das Insulin-Pulver über das Mundstück in einem langsamen und gleichmäßigen Atemzug inhalieren. Dann muss der Patient den Atem 5 Sekunden lang anhalten und anschließend ganz normal ausatmen. Es muss eine gleich bleibende Standard-Inhalationstechnik angewendet werden, um eine optimale und immer gleichmäßige Wirkstoffaufnahme zu erreichen.

Während die Patienten ihre Dosis inhalieren, müssen sie Nässe oder hohe Luftfeuchtigkeit (z. B. ein feuchtes Badezimmer) vermeiden.

Sollte das Insulin-Inhalationsgerät beim Gebrauch versehentlich extremer Feuchtigkeit ausgesetzt worden sein, führt dies üblicherweise zu einer nachfolgenden Reduktion der freigesetzten Insulindosis. In diesem Fall muss die Insulin-Freisetzungseinheit vor der nächsten Inhalation ausgetauscht werden (siehe Abschnitt 6.6).

Dosierung

Die Umstellung eines Patienten auf einen anderen Insulintyp oder ein anderes Insulinpräparat sollte stets nur unter enger medizinischer Kontrolle erfolgen, da es zu Veränderungen bei der Dosis kommen kann.

Die aufeinander folgende Inhalation von drei 1-mg-Einzeldosis-Blisterpackungen verursacht eine signifikant höhere Insulin-Exposition als die Inhalation einer 3-mg-Einzeldosis-Blisterpackung. Daher kann eine 3-mg-Einzeldosis-Blisterpackung nicht durch drei 1-mg-Einzeldosis-Blisterpackungen ersetzt werden (siehe Abschnitte 2, 4.2 und 5.2).

Falls vorübergehend keine 3-mg-Blisterpackungen verfügbar sein sollten, sollten sie durch zwei 1-mg-Blisterpackungen ersetzt und der Blutzucker engmaschig überwacht werden.

Eine 1-mg-Blisterpackung inhalatives Insulin entspricht ca. 3 IE an subkutan injiziertem, schnell wirkendem Humaninsulin. Bei Patienten mit niedrigem Körpergewicht sollte EXUBERA daher mit Vorsicht angewendet werden. Von der Verwendung von EXUBERA bei Patienten, die eine Dosisanpassung in kleineren Schritten als 1 mg benötigen, wird abgeraten (siehe Abschnitt 4.2).

Hypoglykämie

Hypoglykämien, im Allgemeinen die häufigste Nebenwirkung einer Insulintherapie einschließlich EXUBERA und vieler oraler Antidiabetika, können auftreten, wenn die Insulindosis den Insulinbedarf übersteigt. Schwere Hypoglykämien, insbesondere wenn sie wiederholt auftreten, können zu neurologischen Schäden führen. Anhaltende oder schwere hypoglykämische Episoden können lebensbedrohlich sein.

Die Symptome einer Hypoglykämie treten üblicherweise plötzlich auf. Sie können sich als kalter Schweiß, kalte, bleiche Haut, Erschöpfung, Nervosität und Tremor, Ängstlichkeit, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche, Verwirrtheit, Konzentrationsschwäche, Schläfrigkeit, übermäßiges Hungergefühl, Veränderung der Sehkraft, Kopfschmerzen, Übelkeit und Herzklopfen äußern. Eine schwere Hypoglykämie kann zu Bewusstlosigkeit und / oder Krampfanfällen, zu einer vorübergehenden oder bleibenden Störung der Gehirnfunktion oder sogar zum Tod führen.

Eine Hypoglykämie kann im Allgemeinen durch sofortige Aufnahme von Kohlenhydraten behoben werden. Um sofort entsprechend reagieren zu können, müssen die Patienten ständig Glukose bei sich haben.

Durch den Wegfall einer Mahlzeit oder durch unvorhergesehene körperliche Anstrengungen kann es zu einer Hypoglykämie kommen. Bei Patienten, deren Blutzuckereinstellung z. B. durch eine intensiviertere Insulintherapie wesentlich verbessert ist, können sich die bekannten Vorzeichen einer Hypoglykämie verändern. Darauf sind diese Patienten hinzuweisen.

Bei Patienten mit lange bestehender Diabetes-Erkrankung können die üblichen Warnzeichen einer Hypoglykämie fehlen.

Einige Patienten, die nach der Umstellung von tierischem Insulin auf Humaninsulin mit hypoglykämischen Reaktionen reagiert hatten, berichteten, dass frühe Warnzeichen einer Hypoglykämie weniger ausgeprägt oder anders als bei ihrem bisherigen Insulin waren.

Vor Reisen durch verschiedene Zeitzonen sollte der Patient ärztlichen Rat einholen, da hierbei möglicherweise Insulingaben und Mahlzeiten zu unterschiedlichen Zeiten erfolgen müssen.

Unzureichende Dosierung oder Abbruch der Behandlung kann, besonders bei insulinpflichtigen Diabetikern, zu Hyperglykämie und diabetischer Ketoazidose, mit möglicherweise tödlichem Ausgang, führen.

Bei Kombinationen mit anderen Antidiabetika muss die Dosis jedes Arzneimittels sorgfältig angepasst werden, damit die optimale Dosis für die gewünschte pharmakologische Wirkung erreicht wird.

Der Insulinbedarf kann sich durch Begleitumstände wie z. B. Krankheiten, emotionale Belastung oder Stress verändern.

Pulmonale Sicherheit

Vorbestehende Lungenerkrankungen

Bei Patienten mit bestehenden Lungenerkrankungen, wie z. B. Asthma oder COPD, sollte EXUBERA nicht angewendet werden, da nur begrenzte Daten über die Sicherheit der Anwendung bei diesen Patienten vorliegen.

Durch gleichzeitige Gabe von Bronchodilatoren wie etwa Salbutamol kann sich die Absorption von EXUBERA und damit das Risiko einer Hypoglykämie erhöhen, wenn diese zur Behandlung akuter Atemwegsbeschwerden gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5).

Atemwege

Selten können Bronchialkrämpfe auftreten. Patienten, die eine derartige Reaktion erleiden, müssen EXUBERA absetzen und sofortige ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen. Die erneute Gabe von EXUBERA setzt eine eingehende Risikoanalyse voraus und darf nur unter enger ärztlicher Überwachung in einer entsprechend ausgestatteten klinischen Einrichtung vorgenommen werden.

Abnahme der Lungenfunktion

In klinischen Studien wurden in den verschiedenen Behandlungsgruppen geringe, aber konsistent auftretende Unterschiede hinsichtlich der Abnahme der Lungenfunktion (hauptsächlich beim forcierten Expirationsvolumen innerhalb einer Sekunde (FEV_1)) zugunsten der Vergleichsmedikationen beobachtet. In klinischen Untersuchungen von bis zu 2 Jahren Dauer traten nach 3 bis 6 Monaten keine weiteren Verschlechterungen mehr auf. Nach einer 2-jährigen Behandlungszeit verschwanden die geringen Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen innerhalb von 6 Wochen nach Therapieende wieder (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Vor Einleitung einer Behandlung mit EXUBERA muss bei allen Patienten ein Lungenfunktionstest durchgeführt werden (z. B. spirometrische Erfassung des FEV_1). Bei Patienten, mit einem Ausgangswert der Lungenfunktion unter als 70 % des Sollwerts, wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von inhalativem Humaninsulin nicht untersucht. Deshalb wird die Anwendung von inhalativem Humaninsulin in dieser Patientengruppe nicht empfohlen. Nach den ersten 6 Therapiemonaten wird ein weiterer Lungenfunktionstest empfohlen. Sollte bei der Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten eine Abnahme des FEV_1 um weniger als 15 % beobachtet werden, so müssen nach einem Jahr und danach in jährlichen Abständen spirometrische Erfassungen durchgeführt werden. Ist nach den ersten 6 Monaten die Lungenfunktion um 15 % bis 20 % oder um 500 ml gegenüber dem Ausgangswert verringert, muss eine spirometrische Erfassung nach drei Monaten wiederholt werden.

Bei Patienten mit einer bestätigten (z. B. mindestens zwei konsekutive Tests im Abstand von 3 bis 4 Wochen) Abnahme des FEV_1 um mehr als 20 % gegenüber dem Ausgangswert muss die EXUBERA-Therapie abgebrochen werden und der Patient gemäß den klinischen Erfordernissen weiter beobachtet werden. Über eine Wiederaufnahme der EXUBERA-Therapie bei Patienten, deren Lungenfunktion sich wieder verbessert hat, liegen keine Erfahrungen vor.

Patienten, bei denen sich unter der Behandlung mit EXUBERA eine Dyspnoe entwickelt, müssen auf pulmonale oder kardiale Ursachen untersucht werden. Wenn ein Lungenödem oder eine klinisch relevante Verringerung der Lungenfunktion vorliegt, muss EXUBERA abgesetzt und der Patient auf injizierbares Insulin umgestellt werden.

Unter der Therapie auftretende Atemwegserkrankungen

EXUBERA wurde in klinischen Studien bei Patienten mit unter der Therapie auftretenden Atemwegserkrankungen (z. B. Bronchitis, Infektionen der oberen Atemwege) angewendet. In diesen Studien ergab sich kein erhöhtes hypoglykämisches Risiko oder eine schlechtere Blutzuckerkontrolle. Während einer unter der Therapie auftretenden Atemwegserkrankung sollte die Blutzuckerkonzentration eng überwacht und die Dosierung bei Bedarf individuell angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Es liegen keine Erfahrungen über den Einsatz von EXUBERA bei Patienten mit Lungenentzündung vor.

Ehemalige Raucher

In den klinischen Studien mit EXUBERA kam es bei den mit EXUBERA behandelten Patienten zu 6 neu diagnostizierten Fällen von primärem Lungenkrebs und bei den Patienten in den Vergleichsgruppen zu einem neu diagnostizierten Fall. Weiterhin gab es nach der Markteinführung einen Fall von primärem Lungenkrebs bei einem Patienten unter der Therapie mit EXUBERA. In den kontrollierten klinischen Studien mit EXUBERA betrug die Inzidenz von neu aufgetretenem primärem Lungenkrebs bei den mit EXUBERA behandelten Patienten 0,130 pro 100 Patientenjahre Exposition mit der Studienmedikation (5 Fälle über einen Zeitraum von 3.800 Patientenjahre) und 0,03 (1 Fall über einen Zeitraum von 3.900 Patientenjahre) bei den Patienten in den Vergleichsgruppen. Dies waren zu wenige Fälle, um feststellen zu können, in wie weit ihr Auftreten mit EXUBERA in Zusammenhang gebracht werden kann. Bei allen Patienten, bei denen Lungenkrebs festgestellt wurde, handelte es sich um ehemalige Raucher.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Verschiedene Substanzen beeinflussen den Glukosestoffwechsel und können eine Dosisanpassung von Insulin erforderlich machen:

Substanzen, welche die blutzuckersenkende Wirkung verstärken und die Wahrscheinlichkeit einer Hypoglykämie erhöhen können, sind z. B. orale Antidiabetika, Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer, Monoamino-Oxidase (MAO)-Hemmer, nichtselektive Betablocker, Salizylate und Sulfonamid-Antibiotika.

Die Gabe von Salbutamol vor der EXUBERA-Inhalation kann zu einer erhöhten Insulinabsorption führen (siehe Abschnitt 5.2).

Die Gabe von Fluticason vor der EXUBERA-Inhalation scheint die Absorption des Insulins nicht zu beeinflussen (siehe Abschnitt 5.2).

Rauchen erhöht die Absorption von EXUBERA deutlich, während das passive Einatmen von Tabakrauch bei Nichtrauchern den Anteil und das Ausmaß der Absorption von EXUBERA vermindert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Substanzen, welche die blutzuckersenkende Wirkung abschwächen können, sind z. B. Kortikosteroide, Danazol, orale Kontrazeptiva, Schilddrüsenhormone, Wachstumshormone, Sympathomimetika und Thiazide.

Octreotide / Lanreotide können den Insulinbedarf sowohl verringern als auch erhöhen.

Betablocker können die Symptome einer Hypoglykämie verschleiern. Alkohol kann die hypoglykämische Wirkung von Insulin erhöhen und verlängern.

Die Anwendung von EXUBERA 10 Minuten vor der Anwendung von Salbutamol beeinträchtigt bei Nicht-Diabetikern mit leichtem bis mäßigem Asthma nicht die bronchodilatatorische Wirkung von Salbutamol.

Andere Arzneimittel, welche die Absorption in der Lunge bzw. Lungenpermeabilität verändern können, wurden nicht untersucht. Wenn bei diesen Patienten inhalatives Insulin zur Anwendung kommt, wird eine engmaschige Kontrolle der Blutglukosekonzentrationen und gegebenenfalls eine Dosisanpassung empfohlen. Bei gleichzeitiger Gabe von EXUBERA und solchen Arzneimitteln ist Vorsicht angebracht.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es gibt keine klinischen Erfahrungen mit EXUBERA bei schwangeren Frauen. Durch inhalatives Insulin kommt es häufig zur Bildung von Insulin-Antikörpern, deren Risiko für das ungeborene Kind unbekannt ist. Daher darf EXUBERA nicht während einer Schwangerschaft angewendet werden. Wenn eine EXUBERA-Patientin schwanger wird, muss das inhalative Insulin durch eine geeignete subkutane Insulinanwendung ersetzt werden.

In der Stillzeit kann eine Anpassung der Insulindosis und der Ernährung erforderlich sein.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wie bei anderen Insulinpräparaten, kann die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit durch eine Hypoglykämie beeinträchtigt werden. In Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. beim Autofahren und Bedienen von Maschinen) kann dies ein Risiko darstellen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Verträglichkeit von EXUBERA alleine oder in Kombination mit subkutan gegebenem Insulin bzw. oralen Präparaten wurde in klinischen Studien bei mehr als 2700 Patienten mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes geprüft. Dabei wurden über 1975 Erwachsene länger als 6 Monate und über 745 Erwachsene über einen Zeitraum von mehr als 2 Jahren behandelt.

Bei kontrollierten klinischen Studien an mehr als 1970 Patienten wurden folgende (Tabelle 2) Nebenwirkungen beobachtet.

Tabelle 2

Organsystem	Sehr häufig (≥ 1 / 10)	Häufig (≥ 1 / 100, < 1 / 10)	Gelegentlich (≥ 1 / 1.000, < 1 / 100)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Pharyngitis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Dyspnoe, vermehrtes Sputum, Irritationen im Halsraum, trockener Hals	Nasenbluten, Bronchospasmus, pfeifender Atem, Veränderung der Stimme, pharyngolaryngeale Schmerzen, Beschwerden an den Tonsillen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Trockener Mund
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Brustschmerzen

Anmerkung: Im gesamten klinischen Programm, einschließlich der unkontrollierten Anschlussstudien, wurde über zwei Pleuraergüsse berichtet, bei denen eine behandlungsbedingte Ursache nicht ausgeschlossen werden konnte.

Hypoglykämie

Wie auch bei anderen Insulinen war eine Hypoglykämie die häufigste Nebenwirkung bei den mit EXUBERA behandelten Patienten.

Husten

Ein Husten trat meistens innerhalb von Sekunden bis Minuten nach der Insulin-Inhalation auf und war meist leicht ausgeprägt. Mit der Zeit ging der Husten zurück. 1 % der Patienten beendeten die EXUBERA-Behandlung aufgrund des Hustens.

Dyspnoe

Dyspnoe war überwiegend (> 95 %) leicht bis mäßig ausgeprägt. 0,4 % der mit EXUBERA behandelten Personen brachen die Behandlung wegen Dyspnoe ab.

Brustschmerzen

Als behandlungsbedingte Nebenwirkungen wurde über eine Vielzahl unterschiedlicher Symptome im Brustbereich berichtet, die als „unspezifische Brustschmerzen“ zusammengefasst wurden. Die Mehrheit (> 95 %) dieser Ereignisse war leicht bis mäßig ausgeprägt. Jeweils ein Patient in der EXUBERA-Gruppe und einer in den Vergleichsgruppen brach die Behandlung wegen Brustschmerzen ab. Wichtig ist, dass die Häufigkeit der mit einer koronären Herzerkrankung zusammenhängenden Nebenwirkungen wie z. B. Angina pectoris oder Myokardinfarkt in der EXUBERA-Gruppe nicht erhöht war.

Sonstige Reaktionen

Verringerung des FEV₁-Wertes

Im Gegensatz zur Vergleichsbehandlung kam es in der EXUBERA-Gruppe zu geringen Unterschieden hinsichtlich der Verminderung des FEV₁-Wertes. In klinischen Untersuchungen von bis zu 2 Jahren Dauer trat nach 3 bis 6 Monaten keine weitere Verschlechterung mehr auf. Nach einer 2-jährigen Behandlungszeit verschwanden die geringen Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen innerhalb von 6 Wochen nach Therapieende wieder (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Ein Abfall der FEV₁-Werte um mehr als 15 % trat unter EXUBERA-Behandlung bei 1,3 % der Typ-1-Patienten und bei 5,0 % der Typ-2-Patienten auf.

Insulin-Antikörper

Insulin-Antikörper können während der Behandlung mit allen Insulinen, einschließlich EXUBERA, entstehen. In klinischen Studien traten Insulin-Antikörper häufiger auf und die Durchschnittswerte der Insulin-Antikörper waren bei Patienten, die von ihrem subkutanen Humaninsulin auf EXUBERA wechselten, höher als bei denen, die weiter bei subkutanem Humaninsulin blieben. Bei Typ-1-Patienten waren die Insulin-Antikörperspiegel höher als bei Typ-2-Patienten und blieben in beiden Patientengruppen innerhalb von 6 bis 12 Behandlungsmonaten auf dem gleichen Niveau. Eine klinische Bedeutung dieser Antikörper wurde nicht festgestellt.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Wie bei anderen Insulinpräparaten, können sehr selten generalisierte allergische Reaktionen auftreten. Solche Reaktionen auf Insulin oder auf die Hilfsstoffe können sich beispielsweise als generalisierte Hautreaktionen, Quincke-Ödem, Bronchospasmus, Hypotonie und Schock äußern und können lebensbedrohlich sein (siehe Abschnitt 4.4 Atemwege).

Ödeme und Veränderung der Brechkraft der Augenlinse

Eine Insulintherapie kann zu Natrium-Retention und Ödemen führen. Eine Veränderung der Brechkraft der Augenlinse kann zu Beginn der Insulintherapie auftreten. Diese Nebenwirkungen sind normalerweise vorübergehend.

4.9 Überdosierung

Bei einem Missverhältnis von Insulin zu Nahrungsaufnahme und / oder Energieverbrauch kann eine Hypoglykämie auftreten.

Eine leichte Hypoglykämie kann normalerweise mit oralen Kohlenhydraten behandelt werden. Eine Anpassung der Arzneimitteldosis, der Mahlzeiten bzw. der körperlichen Aktivität kann erforderlich sein.

Schwerere hypoglykämische Episoden mit Koma, Krampfanfällen oder neurologischen Ausfällen können mittels intramuskulärer / subkutaner Glucagongabe (0,5 bis 1 mg) oder einer intravenösen Gabe von konzentrierter Glukoselösung behandelt werden. Wenn der Patient innerhalb von 10 bis 15 Minuten nicht auf Glucagon reagiert, muss Glukose intravenös gegeben werden.

Wenn der Patient das Bewusstsein wiedererlangt hat, wird zur Rezidivprophylaxe die orale Aufnahme von Kohlenhydraten empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, ATC-Code: A10AF01

Wirkmechanismus

Humaninsulin senkt den Blutglukosespiegel, bewirkt eine Zunahme der anabolen sowie eine Abnahme der katabolen Stoffwechseleffekte, steigert den Glukosetransport in die Zellen sowie die Glykogenbildung in Muskulatur und Leber und verbessert die Pyruvatutilisation. Es hemmt Glykogenolyse und Glukoneogenese, steigert die Lipogenese in Leber und Fettgewebe und hemmt die Lipolyse. Es steigert weiterhin die Aminosäureaufnahme in Zellen, fördert die Proteinsynthese und verbessert die Aufnahme von Kalium in die Zellen.

Im Vergleich zu subkutan injiziertem löslichen Humaninsulin hat inhalatives Humaninsulin, wie die schnell wirkenden Insulinaloga, einen rascheren Eintritt der glukosesenkenden Wirkung zur Folge. Die Dauer der glukosesenkenden Wirkung von inhalativem Humaninsulin kann mit der von subkutan injiziertem, schnell wirkenden Humaninsulin verglichen werden und ist länger als bei schnell wirkenden Insulinaloga (siehe Abb. 1).

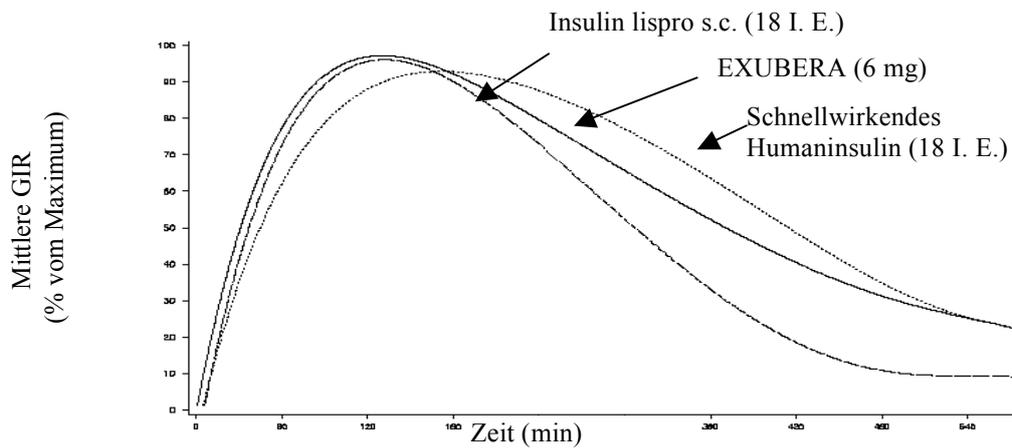


Abb. 1: Mittlere Glukoseinfusionsrate (GIR) im Verhältnis zur maximalen GIR verschiedener Therapieregime bei Probanden bezogen auf die Zeit.

Bei der Inhalation von Humaninsulin, tritt die blutzuckersenkende Wirkung innerhalb von 10 bis 20 Minuten ein. Die maximale Wirkung wird ungefähr 2 Stunden nach der Inhalation erreicht; die Wirkungsdauer beträgt ca. 6 Stunden.

Bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes hat inhalatives Humaninsulin in den ersten Stunden nach der Applikation einen schnelleren Eintritt der blutzuckersenkenden Wirkung als subkutan injiziertes, schnell wirkendes Humaninsulin.

Die intraindividuelle Variabilität der blutzuckersenkenden Wirkung von inhalativem Humaninsulin war bei Typ-1- und Typ-2-Patienten im Allgemeinen ähnlich wie bei subkutan injiziertem, schnell wirkendem Humaninsulin.

Die Anwendung von inhalativem Humaninsulin wird mit einer Erhöhung der Häufigkeit und Konzentrationen von Insulin-Antikörpern in Verbindung gebracht. In einer prospektiven, explorativen Studie über 6 Monate bei Patienten mit Typ-1-Diabetes wurden mit inhalativem Humaninsulin keine Veränderungen der Glukose-Pharmakodynamik beobachtet.

Informationen zu klinischen Studien

Kontrollierte klinische Studien bei Patienten mit Typ-1- bzw. Typ-2-Diabetes haben gezeigt, dass mit EXUBERA eine wirksame Blutzuckerkontrolle erreicht und aufrechterhalten werden kann vergleichbar mit subkutan injiziertem, schnell wirkendem Humaninsulin.

Typ-1-Diabetes

In klinischen Studien mit Typ-1-Patienten, die EXUBERA in Kombination mit einem lang wirkenden oder verzögert wirkenden Insulin erhielten, wurde eine ähnliche Absenkung des HbA1c erreicht wie bei Patienten, die nur subkutanes Insulin erhielten. Der Anteil an Patienten, die einen HbA1c-Zielwert von < 7,0 % erreichten, war in den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Bei Patienten, die ein Behandlungsschema mit EXUBERA erhielten, waren die Nüchtern-Blutglukosewerte deutlich niedriger als bei denen, die nur mit subkutan injiziertem, schnell wirkendem Humaninsulin behandelt wurden.

Typ-2-Diabetes

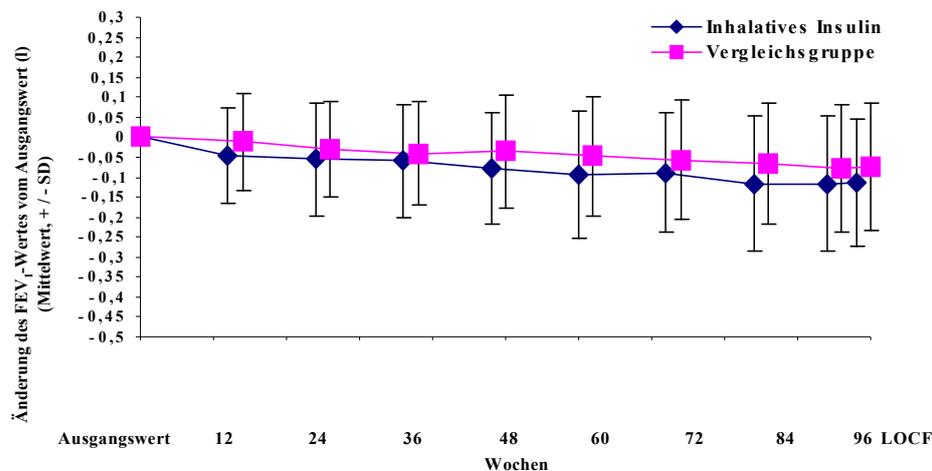
In einer klinischen Studie mit Typ-2-Patienten, die EXUBERA in Kombination mit einem lang wirkenden oder einem verzögert wirkenden Insulin erhielten, wurde eine ähnliche Absenkung des HbA1c erreicht wie bei Patienten unter subkutaner Insulintherapie allein.

Die Nüchtern-Blutglukosewerte bei Patienten, die ein Behandlungsschema mit EXUBERA erhielten, waren deutlich niedriger als bei Patienten, die ausschließlich mit subkutan injiziertem Insulin behandelt wurden.

Bei klinischen Studien mit Typ-2-Patienten, die mit oralen Antidiabetika alleine nicht zufrieden stellend eingestellt werden konnten, erreichten Patienten, die EXUBERA allein oder in Kombination mit oralen Antidiabetika erhielten, bessere HbA1c-Werte im Vergleich zu Patienten, die nur mit oralen Antidiabetika behandelt wurden. In den meisten dieser Studien war der Anteil an Patienten mit einem HbA1c-Zielwert von < 7,0 % in der Behandlungsgruppe mit EXUBERA größer als in der Gruppe, die ausschließlich orale Antidiabetika erhielt. Die Nüchtern-Blutglukosewerte waren ähnlich bzw. niedriger bei Patienten, die ein Behandlungsschema mit EXUBERA erhielten, als bei Patienten, die nur orale Antidiabetika erhielten. Bei Typ-2-Patienten, die mit oralen Antidiabetika zufrieden stellend eingestellt waren, wurde die Blutzuckerkontrolle durch inhalatives Insulin nicht weiter verbessert.

Verringerung des FEV₁-Wertes

Um mögliche Veränderungen des FEV₁-Wertes nach Beginn einer Behandlung mit EXUBERA zu untersuchen, wurden bei Typ-1- und Typ-2-Patienten randomisierte, offene Parallelgruppenstudien durchgeführt. Sowohl bei den mit EXUBERA behandelten Patienten wie auch in den Vergleichsgruppen kam es in diesen Untersuchungen im Laufe der Zeit zu einer Verschlechterung der



Patientenzahl (Ausgangswert und Woche 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, LOCF:
 Inhal. Insulin: n = 236, 231, 233, 233, 235, 235, 226, 217, 208, 236. Vergleichsgruppe: n = 253, 238, 252, 248, 252, 249,
 230, 224, 216, 253.

Abb. 2: Änderung des FEV₁-Wertes (l) gegenüber dem Ausgangswert bei Patienten mit Typ-1-Diabetes

Lungenfunktion (siehe Abb. 2 und Abb. 3). Nach 2 Behandlungsjahren zeigten sich zugunsten des Vergleichspräparates in den unterschiedlichen Behandlungsarmen geringfügige Unterschiede gegenüber dem Ausgangswert. Diese betragen 0,034 l bei Typ-1-Patienten und 0,039 l bei den Patienten mit Typ-2-Diabetes.

Ein Abfall der FEV₁-Werte um mehr als 15 % trat bei Typ-1-Patienten unter EXUBERA-Behandlung bei 1,3 % und bei den Vergleichspräparaten bei 1,0 % der Patienten auf. Bei Typ-2-Patienten betrug die Häufigkeit 5,0 % unter EXUBERA und 3,4 % bei den Vergleichspräparaten.

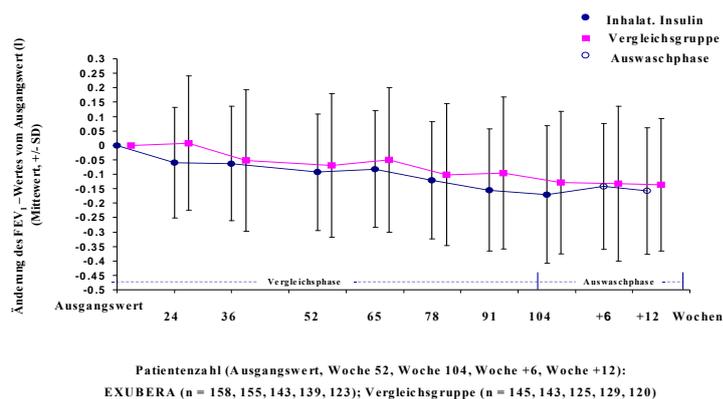


Abb. 3: Änderung des FEV₁-Wertes (l) gegenüber dem Ausgangswert bei Patienten mit Typ-2-Diabetes

In Studien der Phasen 2 / 3 kam es bei 9 von insgesamt 2498 mit EXUBERA behandelten Patienten wegen einer Verschlechterung der Lungenfunktion zum Studienabbruch. Bei diesen Patienten hatte sich bei Studienabbruch der FEV₁ gegenüber dem Ausgangswert um $\geq 15\%$ verschlechtert. Im Durchschnitt hatte sich bei diesen Patienten, die im Schnitt 23 Monate mit EXUBERA behandelt worden waren, der FEV₁ gegenüber dem Ausgangswert um 21 % (16 % bis 33 %) verschlechtert. Bei 6 der Patienten wurde nach dem Studienabbruch ein Lungenfunktionstest durchgeführt. Aus dieser Gruppe zeigten 5 Patienten nach Therapieende eine signifikante Verbesserung der FEV₁, bei einer Person kam es zu keiner weiteren Verschlechterung des Studien-Endwertes. Bei den drei verbliebenen Studienabbrechern fehlen weitere Informationen.

Reversibilität der Veränderungen des FEV₁-Wertes

Bei Typ-1-Patienten glichen sich die geringen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (0,010 l zugunsten der Vergleichsgruppe) nach einer Behandlungsdauer von 12 Wochen innerhalb von 2 Wochen nach Ende der EXUBERA-Therapie wieder an. Bei den Typ-2-Patienten glichen sich die geringen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (0,039 l zugunsten der Vergleichsgruppe) nach einer Behandlungsdauer von 2 Jahren innerhalb von 6 Wochen nach Ende der EXUBERA-Therapie wieder an (siehe Abb. 3). Bei einer kleineren Gruppe (n = 36) von länger als 36 Monate mit EXUBERA behandelten Typ-1- und Typ-2-Patienten kam es nach Beendigung der Therapie zu einem Anstieg des FEV₁-Wertes um durchschnittlich 0,036 l während der folgenden 6 Monate.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Inhalatives Humaninsulin wird über die Lunge aufgenommen. Inhalatives Humaninsulin wird sowohl bei Probanden als auch bei Patienten mit Typ-1- bzw. Typ-2-Diabetes ebenso rasch wie schnell wirkende Insulinanaloga und schneller als subkutan injiziertes, schnell wirkendes Humaninsulin absorbiert (siehe Abb. 4).

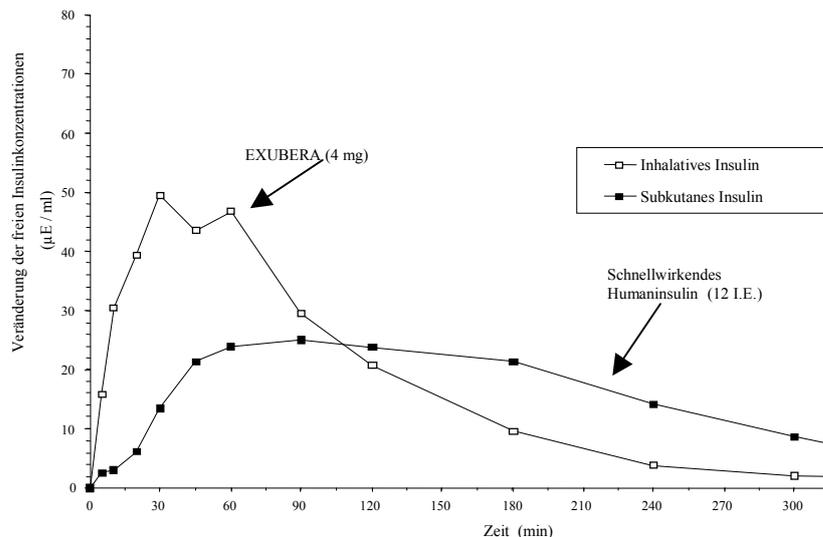


Abb. 4: Durchschnittliche Veränderung der freien Insulinkonzentrationen im Serum ($\mu\text{E}/\text{ml}$) nach Inhalation von 4 mg Humaninsulin bzw. einer subkutanen Injektion von 12 Einheiten schnell wirkendem Humaninsulin bei adipösen Personen mit Typ-2-Diabetes.

Die Dauer bis zur maximalen Insulinkonzentration (T_{max}) ist normalerweise halb so lang wie die nach subkutan injiziertem, schnell wirkendem Humaninsulin. Die maximale Insulinkonzentration wird bei inhalativem Humaninsulin normalerweise nach 45 Minuten erreicht. Die intraindividuelle Variabilität beim Erreichen der maximalen Insulinkonzentrationen war bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes mit inhalativem Insulin niedriger als bei subkutan appliziertem, schnell wirkendem Humaninsulin.

Bei Patienten mit Typ-1-Diabetes zeigte inhalatives Insulin eine vergleichbare intraindividuelle Variabilität der AUC wie subkutan appliziertes, schnell wirkendes Humaninsulin. Bei der C_{max} war die intraindividuelle Variabilität des inhalativen Insulins größer als bei subkutan appliziertem, schnell wirkendem Humaninsulin. Bei übergewichtigen Patienten mit Typ-2-Diabetes war bei AUC und C_{max} die intraindividuelle Variabilität von inhalativem Insulin vergleichbar oder geringer als bei subkutan appliziertem, schnell wirkendem Humaninsulin.

Die relative Bioverfügbarkeit von EXUBERA liegt im Vergleich zu subkutanem schnell wirkendem Humaninsulin bei ca. 10 %. Die Bioverfügbarkeit von EXUBERA wird im Gegensatz zur Situation bei subkutaner Insulingabe nicht durch den Body-Mass-Index beeinflusst.

In einer Studie mit gesunden Personen erhöhte sich die systemische Exposition (AUC und C_{max}) von inhalativem Humaninsulin ungefähr dosisproportional von 1 mg bis 6 mg, wenn maximal 2 Blisterpackungen der jeweiligen Stärke bzw. deren Kombination angewendet wurde. In einer Studie, in der drei Blisterpackungen mit je 1 mg mit einer 3-mg-Blisterpackung verglichen wurden, waren C_{max} und AUC nach Inhalation der drei 1-mg-Blisterpackungen etwa 30 % bzw. 40 % höher als nach Inhalation einer 3-mg-Blisterpackung. Deshalb dürfen drei 1-mg-Blisterpackungen nicht gegen eine 3-mg-Blisterpackung ausgetauscht werden (siehe Abschnitte 2, 4.2 und 4.4).

Bei drei 1-mg-Einzeldosis-Blisterpackungen wurde bei gesunden Personen im Vergleich zu einer 3-mg-Einzeldosis-Blisterpackung eine um 40 % höhere Bioverfügbarkeit festgestellt. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen dürfte in der Veränderung des Verhältnisses von Menge zu Inhalationsenergie bei der 1-mg- und dem 3-mg-Einzeldosis-Blisterpackung zu finden sein. Bei niedrigeren Pulvermengen in der Blisterpackung ist das Inhalationsgerät bei gleichem Energieeinsatz eher in der Lage, eine effektive Aufwirbelung und Verpulverung zu erzielen, was durch einen höheren Anteil an kleineren, aerodynamischen Partikeln in der 1-mg-Blisterpackung bedingt ist (siehe Abschnitte 2 und 4.4).

Verteilung

Nach oraler Inhalation einer Einzeldosis Humaninsulin verbleibt ca. 30 % der Gesamtdosis in Blisterpackung oder Inhalationsgerät, 20 % wird im Mund-Rachenraum deponiert, 10 % verbleibt in den oberen Luftwegen und 40 % erreicht die unteren Luftwege.

Tierexperimentelle Studien zeigten, dass inhalatives Humaninsulin in der Lunge nicht kumuliert.

Spezielle Patientengruppen

Raucher

Rauchen erhöht Anteil und Ausmaß der Absorption von inhalativem Humaninsulin beträchtlich (3- bis 5fach höhere C_{\max} und 2- bis 3fach höhere AUCs) und könnte daher das Hypoglykämierisiko erhöhen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Nachdem EXUBERA in einer kontrollierten experimentellen Umgebung gesunden Probanden verabreicht wurde, die zwei Stunden lang passiv Zigarettenrauch ausgesetzt waren, verringerte sich AUC und C_{\max} von Insulin um ca. 17 % bzw. 30 % (siehe Abschnitt 4.5).

Atemwegserkrankungen (Grunderkrankung der Lunge)

Bei nicht diabetischen Personen mit leichtem bis mittelgradigem Asthma ohne Bronchodilatator-Therapie waren C_{\max} und AUC für das inhalative Humaninsulin geringfügig niedriger als bei Patienten ohne Asthma.

Bei Personen ohne Diabetes, die an COPD litten, schien die Absorption von inhalativem Humaninsulin größer zu sein als bei denen ohne COPD (siehe Abschnitt 4.4).

Bei stoffwechselgesunden Probanden mit leichtem bis mittelgradigem Asthma führte die Gabe von Salbutamol 30 min vor einer EXUBERA-Inhalation zu einem Anstieg von AUC und C_{\max} des Insulins um 25 bis 51 % im Vergleich zu einer alleinigen EXUBERA-Gabe (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Die Gabe von Fluticason innerhalb von 30 min vor der EXUBERA-Inhalation hatte bei nicht diabetischen Personen mit leichtem bis mittelgradigem Asthma keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von EXUBERA (siehe Abschnitt 4.5).

Niereninsuffizienz

Die Auswirkung einer Niereninsuffizienz auf die Absorption von inhalativem Humaninsulin wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Leberinsuffizienz

Die Auswirkung einer Leberinsuffizienz auf die Absorption von inhalativem Humaninsulin wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Geschlecht

Bei Personen mit Diabetes und ohne Diabetes traten zwischen Männern und Frauen keine eindeutigen Unterschiede hinsichtlich der Absorption von inhalativem Humaninsulin auf.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern (6 bis 11 Jahre) und Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) mit Typ-1-Diabetes wurde inhalatives Humaninsulin schneller absorbiert als schnell wirkendes Humaninsulin. Die Bioverfügbarkeit von inhalativem Humaninsulin im Vergleich zu subkutan injiziertem, schnell wirkendem Humaninsulin war mit der bei erwachsenen Patienten mit Typ-1-Diabetes vergleichbar (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten mit Typ-2-Diabetes wurde inhalatives Humaninsulin schneller absorbiert als subkutan injiziertes, schnell wirkendes Humaninsulin. Die Bioverfügbarkeit von inhalativem Humaninsulin im Vergleich zu subkutan injiziertem, schnell wirkendem Humaninsulin war mit der bei jüngeren Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes vergleichbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aus Tierstudien an Ratten und Affen, in denen Insulin für eine Dauer von bis zu 6 Monaten inhalativ gegeben wurde, ergaben sich keine Hinweise für spezielle Risiken bezüglich des Respirationstraktes.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.)
Glycin
Natriumcitrat 2 H₂O
Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach dem Öffnen der Folienlaminathülle: 3 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Nach Öffnen der Folienlaminathülle: Nicht über 25 °C lagern.

Die Einzeldosis-Blisterpackung nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Das Inhalationsgerät und seine Einzelteile müssen an einem trockenen Ort aufbewahrt und verwendet werden.

Das Insulin-Inhalationsgerät nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Blisterkarte enthält 6 perforierte Einzeldosis-Blisterpackungen (PVC / Aluminium). 5 Blisterkarten befinden sich zusammen mit einem Trockenmittel in einer durchsichtigen Schale aus Kunststoff (PET) die von einem durchsichtigen Kunststoffdeckel (PET) verschlossen wird. Die Schale ist in einer Folienlaminathülle mit Trockenmittel eingesiegelt.

Packungsgrößen:

- Faltschachtel mit 30 x 1 perforierte PVC / Aluminium Einzeldosis-Blisterpackung (1 eingeseigelte Schale)
- Faltschachtel mit 60 x 1 perforierte PVC / Aluminium Einzeldosis-Blisterpackung (2 eingeseigelte Schalen)
- Faltschachtel mit 90 x 1 perforierte PVC / Aluminium Einzeldosis-Blisterpackung (3 eingeseigelte Schalen)
- Faltschachtel mit 180 x 1 perforierte PVC / Aluminium Einzeldosis-Blisterpackung (6 eingeseigelte Schalen)
- Faltschachtel mit 270 x 1 perforierte PVC / Aluminium Einzeldosis-Blisterpackung (9 eingeseigelte Schalen)
- Faltschachtel mit 60 x 1 perforierte PVC / Aluminium Einzeldosis-Blisterpackung (2 eingeseigelte Schalen) und 2 Ersatz-Freisetzungseinheiten
- Faltschachtel mit 90 x 1 perforierte PVC / Aluminium Einzeldosis-Blisterpackung (3 eingeseigelte Schalen) und 2 Ersatz-Freisetzungseinheiten
- Faltschachtel mit 180 x 1 perforierte PVC / Aluminium Einzeldosis-Blisterpackung (6 eingeseigelte Schalen) und 2 Ersatz-Freisetzungseinheiten
- Packung mit 270 x 1 perforierte PVC / Aluminium Einzeldosis-Blisterpackung (9 eingeseigelte Schalen) und 6 Ersatz-Freisetzungseinheiten
- Packung mit 90 x 1 perforierte PVC / Aluminium Einzeldosis-Blisterpackung (3 eingeseigelte Schalen), 1 Insulin-Inhalationsgerät, 1 Ersatzkammer und 6 Ersatz-Freisetzungseinheiten

Zusätzliche Packungen des Insulin-Inhalationsgeräts, der Insulin-Freisetzungseinheit und der Ersatzkammer stehen zur Verfügung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

EXUBERA-Einzeldosis-Blisterpackungen dürfen nur mit dem Insulin-Inhalationsgerät verwendet werden.

Das Insulin-Inhalationsgerät muss jährlich ausgetauscht werden.

Die Insulin-Freisetzungseinheit muss alle 2 Wochen ausgetauscht werden.

Sollte das Insulin-Inhalationsgerät beim Gebrauch versehentlich einer erhöhten Luftfeuchtigkeit ausgesetzt worden sein, so führt dies üblicherweise zu einer Verringerung der abgegebenen Insulindosis. In diesem Fall muss die Freisetzungseinheit vor der nächsten Inhalation ausgetauscht werden (siehe Abschnitt 4.4).

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich

Kent, CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER
ZULASSUNG**

24.01.2006

10. STAND DER INFORMATION

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

- A. **HERSTELLER DES (DER) WIRKSTOFF(S)(E) UND
INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER (DIE)
FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST
(SIND)**

- B. **BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

A. HERSTELLER DES (DER) WIRKSTOFF(S)(E) UND INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Pfizer Manufacturing Frankfurt GmbH and Co. KG
Industriepark Hoechst
65926 Frankfurt am Main
Deutschland

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

• BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- Der Zulassungsinhaber hat vor der Markteinführung auf nationaler Ebene und in Abstimmung mit den zuständigen Behörden der Mitgliedsstaaten ein Schulungsprogramm zu entwickeln.

Als Bestandteil dieses Programms versorgt der Zulassungsinhaber das medizinische Fachpersonal mit Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal und Patienten, das auf eine Risikoverringering ausgerichtet ist und eine sichere und wirksame Anwendung des Produkts durch den Patienten gewährleistet.

Das Schulungsmaterial soll Informationen beinhalten, die darauf abzielen, mögliche Nebenwirkungen zu verringern und eine wirksame Anwendung zu unterstützen. Dies erfolgt durch eine adäquate Schulung und sollte folgende Punkte enthalten:

- a) Die Notwendigkeit eines einheitlichen Standard-Inhalationsverfahrens mit dem Ziel einer optimalen wie auch gleichmäßigen Substanzabgabe.
- b) Der sorgfältigen Umgang mit dem Insulin-Inhalationsgerät.
- c) Hypoglykämie.
- d) Die fehlende Äquivalenz der 1-mg- und der 3-mg-Dosis.
- e) Die Größe der Titrationsschritte und die entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen.
- f) Die Veränderungen der Lungenfunktion und die Notwendigkeit einer Überwachung der Lungenfunktion.
- g) Der Einfluss des Rauchens auf die Pharmakokinetik.
- h) Seltene pulmonale Ereignisse.
- i) Erhöhung von Insulin-Antikörpern.
- j) Empfehlungen für besondere Patientengruppen: bestehende Lungenerkrankungen wie Asthma und COPD, Herzinsuffizienz, Schwangerschaft, Kinder und Jugendliche.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Der Zulassungsinhaber muss sicherstellen, dass das Pharmakovigilanzsystem eingerichtet und funktionsbereit ist, bevor das Produkt in den Markt eingeführt wird.

Der Zulassungsinhaber verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanzplan aufgeführten Studien und zusätzlichen Maßnahmen zur Pharmakovigilanz durchzuführen.

Ein aktualisierter Risk Management Plan, entsprechend der CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use, muss zusammen mit den PSURs eingereicht werden, innerhalb von 60 Tagen nach Erreichen eines wichtigen (die Pharmakovigilanz oder Risikoverminderung betreffenden) Meilensteins einer Studie bzw. wenn Studienergebnisse verfügbar werden oder nach Aufforderung durch die zuständige Behörde.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG BZW. BEI DEREN FEHLEN AUF DEM BEHÄLTNIS

Packung mit 30, 60, 90, 180 und 270 Einzeldosis-Blisterpackungen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EXUBERA 1 mg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation
Insulin human

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Einzeldosis-Blisterpackung enthält 1 mg Insulin human.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (Ph.Eur.), Glycin, Natriumcitrat 2 H₂O, Natriumhydroxid.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

30 x 1 perforierte Einzeldosis-Blisterpackung
60 x 1 perforierte Einzeldosis-Blisterpackung
90 x 1 perforierte Einzeldosis-Blisterpackung
180 x 1 perforierte Einzeldosis-Blisterpackung
270 x 1 perforierte Einzeldosis-Blisterpackung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur Inhalation.

Nur mit dem Insulin-Inhalationsgerät verwenden.

Packungsbeilage und die Gebrauchsanweisung für das Inhalationsgerät beachten.

Eine 3-mg-Blisterpackung darf nicht durch drei 1-mg-Blisterpackungen ersetzt werden. Falls 3-mg-Blisterpackungen nicht zur Verfügung stehen, verwenden Sie ersatzweise nur zwei 1-mg-Blisterpackungen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {MM / JJJJ}

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Nach Öffnen der Folienhülle: Nicht über 25 °C lagern. Innerhalb von 3 Monaten nach dem Öffnen aufbrauchen.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B. {Nummer}

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

EXUBERA 1 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
{Art / Typ}

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EXUBERA 1 mg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation
Insulin human

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Limited

3. VERFALLDATUM

EXP {MM / JJJJ}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot {Nummer}

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF UMPACKUNGEN
Schutzfolie

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EXUBERA 1 mg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation
Insulin human

2. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation
30 x 1 perforierte Einzeldosis-Blisterpackung

3. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur Inhalation.

Eine 3-mg-Blisterpackung darf nicht durch drei 1-mg-Blisterpackungen ersetzt werden. Falls 3-mg-Blisterpackungen nicht zur Verfügung stehen, verwenden Sie ersatzweise nur zwei 1-mg-Blisterpackungen.

4. VERFALLDATUM

EXP {MM / JJJJ}

5. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Limited

6. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

7. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
Umkarton / Einzeldosis-Blisterpackung (60, 90 und 270)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EXUBERA 1 mg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation
Insulin human

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Einzeldosis-Blisterpackung enthält 1 mg Insulin human.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (Ph.Eur.), Glycerin, Natriumcitrat 2 H₂O, Natriumhydroxid.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

Packung mit 60 x 1 perforierten PVC / Aluminium Einzeldosis-Blisterpackung (2 eingeschlechte Schalen) und 2 Ersatz-Freisetzungseinheiten

Packung mit 270 x 1 perforierten PVC / Aluminium Einzeldosis-Blisterpackung (9 eingeschlechte Schalen) und 6 Ersatz-Freisetzungseinheiten

Packung mit 90 x 1 perforierten PVC / Aluminium Einzeldosis-Blisterpackung (3 eingeschlechte Schalen), 1 Insulin-Inhalationsgerät, 1 Ersatzkammer und 6 Ersatz-Freisetzungseinheiten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur Inhalation.

Nur mit dem Insulin-Inhalationsgerät verwenden.

Packungsbeilage und die Gebrauchsanweisung für das Inhalationsgerät beachten.

Eine 3-mg-Blisterpackung darf nicht durch drei 1-mg-Blisterpackungen ersetzt werden. Falls 3-mg-Blisterpackungen nicht zur Verfügung stehen, verwenden Sie ersatzweise nur zwei 1-mg-Blisterpackungen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {MM / JJJJ}

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Nach Öffnen der Folienhülle: Nicht über 25 °C lagern. Innerhalb von 3 Monaten nach dem Öffnen aufbrauchen.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B. {Nummer}

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

EXUBERA 1 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG BZW. BEI DEREN FEHLEN AUF DEM BEHÄLTNIS

Packungen mit 30, 60, 90, 180 und 270 Einzeldosis-Blistern

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EXUBERA 3 mg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation
Insulin human

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Einzeldosis-Blisterpackung enthält 3 mg Insulin human.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (Ph.Eur.), Glycin, Natriumcitrat 2 H₂O, Natriumhydroxid.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

30 x 1 perforierte Einzeldosis-Blisterpackung
60 x 1 perforierte Einzeldosis-Blisterpackung
90 x 1 perforierte Einzeldosis-Blisterpackung
180 x 1 perforierte Einzeldosis-Blisterpackung
270 x 1 perforierte Einzeldosis-Blisterpackung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur Inhalation.

Nur mit dem Insulin-Inhalationsgerät verwenden.

Packungsbeilage und die Gebrauchsanweisung für das Inhalationsgerät beachten.

Eine 3-mg-Blisterpackung darf nicht durch drei 1-mg-Blisterpackungen ersetzt werden. Falls 3-mg-Blisterpackungen nicht zur Verfügung stehen, verwenden Sie ersatzweise nur zwei 1-mg-Blisterpackungen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {MM / JJJJ}

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Nach Öffnen der Folienhülle: Nicht über 25 °C lagern. Innerhalb von 3 Monaten nach dem Öffnen aufbrauchen.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B. {Nummer}

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

EXUBERA 3 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
{Art / Typ}

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EXUBERA 3 mg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation
Insulin human

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Limited

3. VERFALLDATUM

EXP {MM / JJJJ}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot {Nummer}

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF UMPACKUNGEN
Schutzfolie

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EXUBERA 3 mg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation
Insulin human

2. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation
30 x 1 perforierte Einzeldosis-Blisterpackung

3. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur Inhalation.

Eine 3-mg-Blisterpackung darf nicht durch drei 1-mg-Blisterpackungen ersetzt werden. Falls 3-mg-Blisterpackungen nicht zur Verfügung stehen, verwenden Sie ersatzweise nur zwei 1-mg-Blisterpackungen.

4. VERFALLDATUM

EXP {MM / JJJJ}

5. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Limited

6. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

7. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
Umkarton / Einzeldosis-Blisterpackung (60, 90, 180 und 270)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EXUBERA 3 mg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation
Insulin human

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Einzeldosis-Blisterpackung enthält 3 mg Insulin human.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (Ph.Eur.), Glycerin, Natriumcitrat 2 H₂O, Natriumhydroxid.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

Packung mit 60 x 1 perforierten PVC / Aluminium Einzeldosis-Blisterpackung (2 eingeschlechte Schalen) und 2 Ersatz-Freisetzungseinheiten

Packung mit 90 x 1 perforierten PVC / Aluminium Einzeldosis-Blisterpackung (3 eingeschlechte Schalen) und 2 Ersatz-Freisetzungseinheiten

Packung mit 180 x 1 perforierten PVC / Aluminium Einzeldosis-Blisterpackung (6 eingeschlechte Schalen) und 2 Ersatz-Freisetzungseinheiten

Packung mit 270 x 1 perforierten PVC / Aluminium Einzeldosis-Blisterpackung (9 eingeschlechte Schalen) und 6 Ersatz-Freisetzungseinheiten

Packung mit 90 x 1 perforierten PVC / Aluminium Einzeldosis-Blisterpackung (3 eingeschlechte Schalen), 1 Insulin-Inhalationsgerät, 1 Ersatzkammer und 6 Ersatz-Freisetzungseinheiten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur Inhalation.

Nur mit dem Insulin-Inhalationsgerät verwenden.

Packungsbeilage und die Gebrauchsanweisung für das Inhalationsgerät beachten.

Eine 3-mg-Blisterpackung darf nicht durch drei 1-mg-Blisterpackungen ersetzt werden. Falls 3-mg-Blisterpackungen nicht zur Verfügung stehen, verwenden Sie ersatzweise nur zwei 1-mg-Blisterpackungen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {MM / JJJJ}

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Nach Öffnen der Folienhülle: Nicht über 25 °C lagern. Innerhalb von 3 Monaten nach dem Öffnen aufbrauchen.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B. {Nummer}

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

EXUBERA 3 mg

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

EXUBERA 1 mg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

EXUBERA 3 mg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation

Insulin human

Lesen Sie die gesamte Gebrauchsinformation sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, Ihre Diabetesberaterin oder Ihren Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben und darf nicht an Dritte weitergegeben werden. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind oder wenn Sie Erfahrungen mit einer der aufgeführten Nebenwirkungen gemacht haben, die schwerwiegend sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist EXUBERA und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von EXUBERA beachten?
3. Wie ist EXUBERA anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist EXUBERA aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

Die Inhalation von drei einzelnen 1-mg-Blisterpackungen führt zu einer höheren Aufnahme von Insulin über Ihre Lunge als die einer 3-mg-Blisterpackung. Eine 3-mg-Blisterpackung darf daher nicht durch drei 1-mg-Blisterpackungen ersetzt werden (siehe Abschnitt 2: „Was müssen Sie vor der Anwendung von EXUBERA beachten?“, Abschnitt 3: „Wie ist EXUBERA anzuwenden?“ und Abschnitt 6: „Weitere Angaben“).

Die Einzeldosis-Blisterpackung ist das Behältnis, in dem das Insulinpulver enthalten ist. Im weiteren Text dieser Gebrauchsinformation wird sie als Blisterpackung bezeichnet.

1. WAS IST EXUBERA UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

EXUBERA ist ein Pulver in Blisterpackungen zur Inhalation. Der Inhalt der Blisterpackung muss mit dem Insulin-Inhalationsgerät über den Mund in Ihre Lungen eingeatmet werden.

EXUBERA ist ein antidiabetisch wirksames Arzneimittel, das Ihren Blutzucker senkt.

EXUBERA ist ein schnell wirkendes Insulin. Das bedeutet, dass es 10 bis 20 Minuten, nachdem Sie es angewendet haben, beginnt Ihren Blutzucker abzusenken, sein Wirkmaximum nach 2 Stunden erreicht und etwa 6 Stunden wirken wird.

EXUBERA wird häufig in Kombination mit anderen Diabetes-Therapien angewendet.

EXUBERA wird angewendet, um bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus vom Typ 2, die eine Insulintherapie benötigen, einen zu hohen Blutzuckerspiegel zu senken.

EXUBERA kann auch bei erwachsenen Patienten mit Typ-1-Diabetes angewendet werden, die mit Insulinspritzen keine zufriedenstellende Blutzuckerkontrolle erzielen.

Diabetes ist eine Krankheit, bei der Ihr Körper nicht genug Insulin produziert, um den Blutzuckerspiegel zu kontrollieren.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON EXUBERA BEACHTEN?

EXUBERA darf nicht angewendet werden,

- **wenn Sie merken, dass Sie hypoglykämisch werden (zu niedrigen Blutzucker bekommen).** Beachten Sie bitte die Informationen am Ende von Abschnitt 4: „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ in dieser Gebrauchsinformation.
- **wenn Sie allergisch** auf Insulin, den Wirkstoff von EXUBERA, oder einen der sonstigen Bestandteile von EXUBERA **sind**. Wenn Sie vermuten, allergisch auf EXUBERA zu sein, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt.
- **wenn Sie rauchen oder in den vorangegangenen sechs Monaten geraucht haben**, dürfen Sie EXUBERA nicht anwenden, da Sie möglicherweise ein erhöhtes Risiko für eine Hypoglykämie (sehr niedriger Blutzucker) haben. Bitte sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn Sie EXUBERA anwenden und weiterhin rauchen oder in den letzten 6 Monaten vor Beginn der Behandlung mit EXUBERA geraucht haben.
- wenn Sie unter schlecht eingestelltem, schwer kontrollierbarem oder schwergradigem Asthma leiden.
- wenn Sie an einer schwergradigen (GOLD Stadium III oder IV), chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) leiden.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von EXUBERA ist erforderlich

Bitte halten Sie sich genau an die Anweisungen zu Dosierung, Kontrolluntersuchungen (Blut- und Urintests), Diät und körperlicher Aktivität (körperliche Belastung und Sport), wie es mit Ihrem Arzt oder der Diabetesberaterin besprochen wurde.

Vor der ersten Anwendung von EXUBERA wird Ihnen Ihr Arzt oder die Diabetesberaterin die richtige Anwendung des Inhalationsgeräts erklären. Lesen Sie zusätzlich auch die Gebrauchsanleitung des Inhalationsgeräts am Ende dieser Gebrauchsinformation sorgfältig durch, bevor Sie EXUBERA anwenden. Vergewissern Sie sich, dass Sie das Inhalationsgerät richtig anwenden können, da hierdurch die Insulinmenge, die Sie einatmen, beeinflusst wird.

Sie sollten vermeiden, EXUBERA in feuchter Umgebung anzuwenden (z. B. in einem feuchten Badezimmer nach dem Duschen), weil die abgegebene Insulindosis dann üblicherweise niedriger als notwendig ist (beachten Sie hierfür bitte auch die Gebrauchsanweisung des Inhalationsgeräts am Ende dieser Gebrauchsinformation).

Wenn das Inhalationsgerät versehentlich während der Inhalation mit größerer Feuchtigkeit in Kontakt kommt, wird dies üblicherweise die von Ihnen aufgenommene Dosis verringern. Sie müssen in diesem Fall vor der nächsten Inhalation die Freisetzungseinheit wechseln.

Dosierung

Abhängig von Ihrem Körpergewicht wird Ihnen Ihr Arzt die erste, vor der Mahlzeit einzunehmende, EXUBERA-Dosis verschreiben. Sie kann aus einer Mischung von 1-mg-Blisterpackungen (grün) und 3-mg-Blisterpackungen (blau) bestehen. Es ist wichtig, dass Sie diesen Anweisungen Ihres Arztes genau folgen.

Eine 1-mg-Blisterpackung entspricht etwa 3 Einheiten von subkutan (unter die Haut) injizierbarem, schnell wirkendem Insulin und eine 3-mg-Blisterpackung entspricht etwa 8 Einheiten von subkutan injizierbarem, schnell wirkendem Insulin.

Abhängig von der Nahrungsmenge und –zusammensetzung, der Tageszeit (höherer Insulinbedarf am Morgen), dem Blutzuckerspiegel vor der Mahlzeit oder einer gerade abgeschlossenen oder anstehenden körperlichen Anstrengung, kann eine Dosisanpassung nötig werden.

Verwenden Sie niemals drei einzelne 1-mg-Blisterpackungen als Ersatz für eine 3-mg-Blisterpackung, da Sie hierdurch eine deutlich höhere Insulindosis erhalten (siehe „Wie ist EXUBERA anzuwenden“ für weitergehende Hinweise).

Wenn Sie ein niedriges Körpergewicht haben, besprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, ob Sie EXUBERA verwenden können. Wenn Sie in kleineren Einheiten als 1 mg dosieren müssen, wird empfohlen, dass Sie EXUBERA nicht anwenden (siehe Abschnitt 3: „Wie ist EXUBERA anzuwenden“ für weitergehende Hinweise und Abschnitt 6: „Weitere Angaben“).

Besondere Patientengruppen

Sprechen Sie Ihren Arzt an, wenn Ihre Leber oder Nieren nicht richtig arbeiten. Möglicherweise wird er Ihnen dann niedrigere Insulin-Dosen verordnen.

Wenn Sie jünger als 18 Jahre sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, da die Anwendung von EXUBERA bei Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen wird.

Über die Anwendung von EXUBERA bei Patienten über 75 Jahren liegen nur geringe Erfahrungen vor.

Über die Anwendung von EXUBERA bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz (Herzmuskelschwäche mit Blutstau) liegen nur sehr geringe Erfahrungen vor. Wenn Sie Atembeschwerden mit kongestiver Herzinsuffizienz haben, kann die Anwendung von EXUBERA nicht empfohlen werden.

Lungenerkrankungen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie an einer Lungenerkrankung wie Asthma, einem Lungenemphysem oder chronischer Bronchitis leiden. Bei Patienten mit Lungenerkrankungen wird die Anwendung von EXUBERA nicht empfohlen. Auch wenn Sie Atemprobleme haben, die Sie bisher noch nicht mit Ihrem Arzt besprochen haben, sollten Sie diese vor dem Beginn der EXUBERA-Behandlung ansprechen.

Bevor Sie mit der EXUBERA-Therapie beginnen können, führt Ihr Arzt einen einfachen Test zur Bestimmung Ihrer Lungenfunktion durch, um zu prüfen, ob EXUBERA die richtige Behandlung für Sie darstellt. Nach 6-monatiger Behandlung und zu weiteren späteren Zeitpunkten wird Ihr Arzt überprüfen, wie gut Sie EXUBERA vertragen.

Wenn Sie gleich nach der Anwendung von EXUBERA eine sofortige und starke Verschlechterung Ihrer Atmung bemerken, dürfen Sie EXUBERA nicht weiter anwenden. Setzen Sie sich in diesem Fall sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung oder suchen Sie die Notfallambulanz des nächst gelegenen Krankenhauses auf.

Berichten Sie Ihrem Arzt auch, falls Sie irgendwelche anderen zunehmenden Atembeschwerden während der Behandlung mit EXUBERA entwickeln.

Krankheiten und Verletzungen

Wenn Sie krank sind oder eine größere Verletzung haben, kann Ihr Blutzuckerspiegel ansteigen (Hyperglykämie). Wenn Sie nicht genug essen, kann Ihr Blutzuckerspiegel zu niedrig werden (Hypoglykämie). In diesen Fällen kann die Kontrolle Ihres Diabetes viel Aufmerksamkeit erfordern. In den meisten Fällen werden Sie dann einen Arzt oder eine Diabetesberaterin benötigen.

Wenn Sie während der EXUBERA-Therapie an einer Infektion der Atemwege erkranken (z. B. Husten oder Infektionen der oberen Luftwege) müssen Sie Ihren Blutzucker häufig kontrollieren und Ihre EXUBERA-Dosis möglicherweise anpassen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Probleme haben EXUBERA anzuwenden, bzw. wenn Ihr Blutzucker nicht gut einzustellen ist. Es liegen keine Erfahrungen zum Einsatz von EXUBERA bei Patienten mit Lungenentzündung (Pneumonie) vor.

Bitte beachten Sie die wichtigen Informationen zu Hypo- und Hyperglykämie sowie zu deren Behandlung am Ende des 4. Abschnitts.

Reisen

Sprechen Sie vor Antritt einer Reise mit Ihrem Arzt oder der Diabetesberaterin über den Zeitpunkt von Mahlzeiten und Insulingaben während der Reise, mögliche Auswirkungen auf den Blutzuckerspiegel und seine Kontrolle beim Wechsel der Zeitzonen und die Verfügbarkeit von EXUBERA in den Ländern, die Sie besuchen werden.

Bei Anwendung von EXUBERA mit anderen Arzneimitteln

Einige Arzneimittel senken den Blutzuckerspiegel, einige erhöhen ihn und andere können, je nach der Situation, beides bewirken. In jedem Fall kann es notwendig werden, Ihre Insulindosis entsprechend anzupassen, um zu niedrige oder zu hohe Blutzuckerspiegel zu vermeiden. Achten Sie hierauf nicht nur, wenn Sie mit der Anwendung eines anderen Arzneimittels beginnen, sondern auch dann, wenn Sie die Anwendung beenden.

Informieren Sie Ihren Arzt über alle Arzneimittel, die Sie anwenden, auch über die, die Sie ohne Rezept gekauft haben (z. B. in der Apotheke oder einem anderen Geschäft). Bevor Sie ein Arzneimittel einnehmen, fragen Sie Ihren Arzt, ob es Ihren Blutzuckerspiegel beeinflussen kann und welche Maßnahmen Sie eventuell treffen müssen.

Arzneimittel, die Ihren Blutzuckerspiegel erniedrigen können, sind z. B. Tabletten gegen Diabetes, Angiotensin-Converting-Enzym(ACE)-Hemmer (bei bestimmten Herzerkrankungen, hohem Blutdruck oder erhöhtem Eiweiß- / Albuminwert im Urin), Monoamino-Oxidase(MAO)-Hemmer (gegen Depressionen), bestimmte Betablocker (gegen bestimmte Herzerkrankungen und hohen Blutdruck), Salizylate (z. B. Aspirin, gegen Schmerzen und Fieber) und Sulfonamid-Antibiotika.

Arzneimittel, die Ihren Blutzuckerspiegel erhöhen können, sind u. a. Kortikosteroide (gegen Entzündungen; außer bei lokaler Anwendung), Danazol (gegen bestimmte Hormonstörungen bei Frauen), orale Kontrazeptiva (Tabletten zur Empfängnisverhütung), Schilddrüsenhormone (gegen Schilddrüsenerkrankungen), Wachstumshormone (bei Erkrankungen der Hirnanhangsdrüse), Sympathomimetika (bei Asthma) und Thiazide (bei Erkrankungen bestimmter Drüsen).

Bei Anwendung eines Bronchodilatators („Asthmaspray“) gegen Asthma oder andere Atemwegsbeschwerden kann es als Reaktion auf die Inhalation von Insulin zu einem stärkeren Abfall des Blutzuckers kommen (siehe auch Abschnitt 2: „EXUBERA darf nicht angewendet werden“ und „Besondere Vorsicht bei der Anwendung von EXUBERA ist erforderlich“).

Ihr Blutzuckerspiegel kann fallen oder steigen, wenn Sie Betablocker einnehmen oder Alkohol trinken. Betablocker können die Warnzeichen einer Unterzuckerung abschwächen oder sie völlig unterdrücken. Alkohol kann die Wirkung von Insulin verstärken und zu niedrigen Blutzuckerwerten führen. Octreotide / Lanreotide (bei Erkrankungen bestimmter Drüsen) können den Insulinbedarf verändern.

Wenn Sie rauchen, ist die Insulinmenge, die Ihr Körper durch die Lunge aufnimmt, erhöht und Sie haben ein höheres Risiko für Unterzuckerungen. Rauchen Sie nicht, solange Sie EXUBERA anwenden (siehe auch Abschnitt 2: „EXUBERA darf nicht angewendet werden“).

Im Gegensatz dazu kann das Einatmen von Zigarettenrauch anderer Raucher („Passivrauchen“) die Insulinmenge, die Ihr Körper aufnimmt, verringern.

Schwangerschaft und Stillzeit

Es gibt keine Erfahrungen mit der Anwendung von EXUBERA bei schwangeren Frauen. EXUBERA darf daher während einer Schwangerschaft nicht verwendet werden. Sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder Ihrer Diabetesberaterin, wenn Sie eine Schwangerschaft planen oder wenn Sie bereits schwanger sind. Ihr Arzt wird die EXUBERA-Therapie möglicherweise durch eine Insulin-Spritzentherapie gegen Ihren Diabetes ersetzen. Es kann notwendig werden, die Insulindosierung während der Schwangerschaft und unter der Geburt zu verändern. Eine sehr sorgfältige Einstellung Ihres Diabetes und das Vermeiden von Unterzuckerungen sind für die Gesundheit Ihres Kindes von besonderer Bedeutung.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie stillen, da Ihre Insulindosis und Ihre Ernährung dann möglicherweise angepasst werden müssen.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Wenn Sie einen zu niedrigen Blutzucker haben (Hypoglykämie), kann Ihre Konzentrations- oder Reaktionsfähigkeit eingeschränkt sein. Bedenken Sie dies stets in Situationen, in denen Sie sich oder andere gefährden könnten (z. B. beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen). Sie müssen mit Ihrem Arzt besprechen, ob Autofahren für Sie überhaupt ratsam ist, wenn

- Sie häufig an Hypoglykämien leiden,
- die Warnzeichen einer Hypoglykämie bei Ihnen nur schwach ausgeprägt sind oder völlig fehlen.

3. WIE IST EXUBERA ANZUWENDEN?

EXUBERA sollte innerhalb von 10 Minuten direkt vor Beginn einer Mahlzeit angewendet werden.

Abhängig von Ihrem Körpergewicht wird Ihr Arzt entscheiden, wie viel EXUBERA Sie anfangs benötigen und Abweichungen davon entsprechend Ihren Ernährungsgewohnheiten und Ihrer körperlichen Aktivität verordnen.

Mit einer 1-mg-Blisterpackung EXUBERA erhalten Sie ungefähr die gleiche Insulindosis wie mit 3 Einheiten von subkutan injizierbarem, schnell wirkenden Insulin human. Mit einer 3-mg-Blisterpackung EXUBERA erhalten Sie ungefähr die gleiche Insulindosis wie mit 8 Einheiten von subkutan injizierbarem, schnell wirkenden Insulin human. Wenn Sie ein niedriges Körpergewicht haben, besprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, ob Sie EXUBERA anwenden können. Wenn Sie Dosisanpassungen von weniger als 1 mg benötigen, wird eine Anwendung von EXUBERA nicht empfohlen.

Stellen Sie immer sicher, dass Sie die richtige Stärke und Anzahl der EXUBERA-Blisterpackungen vorliegen haben, bevor Sie Ihre Dosis anwenden. Dabei ist es wichtig, dass Sie die von Ihrem Arzt verordnete Anzahl an 1-mg- oder 3-mg-Blisterpackungen auch genau in der Kombination anwenden, die er verordnet hat.

Ersetzen Sie niemals eine 3-mg-Blisterpackung durch drei 1-mg-Blisterpackungen, da Sie hierdurch eine viel höhere Insulindosis erhalten. Wenn Sie vorübergehend keine 3-mg-Blisterpackungen haben, müssen Sie statt dessen zwei 1-mg-Blisterpackungen verwenden und Ihren Blutzuckerspiegel genau kontrollieren. Sie müssen so schnell wie möglich Kontakt mit Ihrem Arzt oder Apotheker aufnehmen, um neue 3-mg-Blisterpackungen zu bekommen. Wenn Sie sich unsicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Ihrer Diabetesberaterin oder Ihrem Apotheker.

Vorbereitung der Anwendung von EXUBERA

Um eine EXUBERA-Blisterpackung zu verwenden, trennen Sie sie zunächst entlang der Perforationslinie ab.

Die EXUBERA-Blisterpackung nicht öffnen, sie wird automatisch während des Inhalationsvorgangs im Inhalationsgerät geöffnet. Den Inhalt einer Blisterpackung nicht verschlucken.

Sie dürfen EXUBERA nur durch den Mund und über Ihr Insulin-Inhalationsgerät einatmen.

Beachten Sie stets die Anweisungen Ihres Arztes, wann und wie EXUBERA anzuwenden ist. Bitte beachten Sie die Gebrauchsanweisung für die Anwendung und Pflege Ihres Insulin-Inhalationsgeräts am Ende dieser Gebrauchsinformation. Wenn Sie Fragen zu EXUBERA oder dem Insulin-Inhalationsgerät haben, fragen Sie Ihren Arzt, Ihre Diabetesberaterin oder Ihren Apotheker.

Dosierungsfehler

Bitte besprechen Sie mit Ihrem Arzt, was zu tun ist, falls Sie zu viel oder zu wenig EXUBERA angewendet haben oder wenn Sie eine Anwendung ausgelassen haben, damit Sie entsprechend vorbereitet sind.

- **Wenn Sie zu viel Insulin genommen haben** können Sie eine Hypoglykämie bekommen. Kontrollieren Sie Ihren Blutzucker dann häufig. Um eine Hypoglykämie zu vermeiden, müssen Sie in der Regel mehr Kohlenhydrate (BE / KE) essen und Ihren Blutzucker beobachten. Für Informationen über die Behandlung einer Hypoglykämie lesen Sie das Ende des Abschnittes 4: „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“.

- **Wenn Sie eine Anwendung ausgelassen oder zu wenig Insulin genommen haben** können Ihre Blutzuckerspiegel zu hoch werden. Kontrollieren Sie Ihren Blutzucker dann häufig. Für weitere Informationen über eine Hyperglykämie lesen Sie das Ende des Abschnittes 4: „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann auch EXUBERA Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufige Nebenwirkungen

(bei mehr als 1 von 10 Behandelten)

Hypoglykämie - Wie bei jeder Insulin-Behandlung ist die häufigste Nebenwirkung von EXUBERA eine Hypoglykämie (zu niedriger Blutzucker). Bitte beachten Sie am Ende dieses Abschnittes weitere wichtige Informationen über Hypoglykämie und ihre Behandlung.

Husten - Husten kann innerhalb von Sekunden bis Minuten nach der Inhalation von EXUBERA auftreten. Der Husten ist üblicherweise leicht und bessert sich oft im Laufe der Zeit.

Häufige Nebenwirkungen

(bei weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten)

Häufig berichtete Nebenwirkungen sind leichte bis mäßige Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Husten mit Auswurf, Irritationen im Halsraum oder ein trockener Hals.

Gelegentliche Nebenwirkungen

(bei weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1.000 Behandelten)

Gelegentlich auftretende Nebenwirkungen sind Rachenkatarrh (Pharyngitis), Nasenbluten (Epistaxis), Verengung der Atemwege mit Atemnot (Bronchospasmen), pfeifender Atem, Veränderung der

Stimmelage (Dysphonie), Halsschmerzen (pharyngolaryngeale Schmerzen), Störungen der Rachenmandeln, Mundtrockenheit und Schmerzen im Brustbereich.

Andere Nebenwirkungen

Bei einigen Patienten kam es zu Einlagerung von Wasser im Brustraum (Pleuraerguss).

Die Behandlung mit Insulin kann den Körper anregen, Antikörper (Substanzen, die an Insulin anbinden) gegen Insulin zu bilden. Bei Patienten, die mit EXUBERA behandelt werden, wird die Bildung dieser Antikörper häufiger beobachtet, als bei einer Insulin-Spritzentherapie. Auch wenn diese Antikörper gebildet werden, hat dies keinen Einfluss auf Ihre Blutzucker-Einstellung.

Während der Behandlung mit EXUBERA kann es zu einer geringgradigen Abnahme Ihrer Lungenfunktion kommen, ohne dass Sie etwas davon bemerken. Diese Veränderungen treten während der ersten Behandlungsmonate auf und verschlechtern sich normalerweise nicht während der weiteren Behandlung. Nach Absetzen von EXUBERA wird sich Ihre Lungenfunktion üblicherweise wieder normalisieren. Sollten Sie während der EXUBERA-Behandlung Veränderungen Ihrer Atmung beobachten, so informieren Sie bitte umgehend Ihren Arzt.

Schwere allergische Reaktionen auf Insulin sind sehr selten. Derartige Reaktionen auf Insulin oder die anderen Bestandteile können Hautreaktionen, starke Schwellungen der Haut oder der Schleimhäute (Angioödeme), Kurzatmigkeit oder einen Blutdruckabfall auslösen und möglicherweise lebensbedrohlich sein.

Bei Beginn einer Behandlung mit Insulin kann es zu Sehstörungen kommen. Diese Störungen sind üblicherweise leicht und verschwinden mit der Zeit wieder.

Eine Insulin-Behandlung kann darüber hinaus zeitweise zu Wasseransammlungen im Körper mit Schwellungen der Waden und Knöchel führen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn sich eine der genannten Nebenwirkungen verschlimmert oder wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation erwähnt sind.

Ursachen und Zeichen zu niedriger Blutzuckerspiegel (Hypoglykämie)

Ihr Blutzuckerspiegel kann zu tief abfallen, wenn

- Sie zu viel Insulin nehmen,
- Sie Mahlzeiten auslassen oder verspätet zu sich nehmen,
- Sie zu wenig essen oder Speisen essen, die weniger Kohlenhydrate als üblich enthalten (Zucker und zuckerähnliche Substanzen heißen Kohlenhydrate; künstliche Süßstoffe sind KEINE Kohlenhydrate),
- Sie Kohlenhydrate verlieren oder nicht in der Lage sind, Kohlenhydrate aufzunehmen, z. B. bei Erbrechen oder Durchfall,
- Sie Alkohol trinken, besonders wenn Sie dabei nicht genug essen,
- Sie sich körperlich stärker als üblich anstrengen oder eine ungewohnte körperliche Betätigung ausüben,
- Sie sich von einer Verletzung, Operation oder anderem Stress erholen,
- Sie sich von einer fiebrigen Krankheit oder einer anderen Erkrankung erholen,
- Sie andere Arzneimittel nehmen oder die Einnahme bestimmter anderer Arzneimittel beendet haben (siehe Abschnitt 2 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln“).

Eine Hypoglykämie (zu niedriger Blutzuckerspiegel) kann ebenfalls auftreten, wenn

- Sie gerade mit der Insulin-Behandlung begonnen haben oder zu einem anderen Insulin-Präparat gewechselt haben,
- Ihre Blutzuckerwerte fast normal oder schwankend sind,
- Sie an einer schweren Nieren- oder Leberkrankheit oder einigen anderen Erkrankungen wie beispielsweise einer Unterfunktion der Schilddrüse leiden.

Symptome, die Ihnen anzeigen, dass Ihr Blutzuckerspiegel zu tief oder zu schnell abfällt, sind beispielsweise Schwitzen, feuchtkalte Haut, Angstgefühl, schneller Herzschlag, hoher Blutdruck, Herzklopfen und unregelmäßiger Herzschlag, Schmerzen im Brustbereich (Angina pectoris). Diese Beschwerden treten häufig auf, bevor sich der niedrige Zuckerspiegel im Gehirn bemerkbar macht.

Die folgenden Anzeichen weisen auf einen niedrigen Zuckerspiegel im Gehirn hin: Kopfschmerzen, starker Hunger, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Schläfrigkeit, Schlafstörungen, Ruhelosigkeit, aggressives Verhalten, Konzentrationsstörungen, herabgesetzte Reaktionsfähigkeit, Depression, Verwirrtheit, Sprachstörungen (manchmal auch Sprachverlust), Sehstörungen, Zittern, Nervenlähmung, Kribbeln (Parästhesie), Taubheitsgefühl und Kribbeln im Bereich des Mundes, Benommenheit, Verlust der Selbstkontrolle, Unfähigkeit für sich selbst zu sorgen, Krämpfe, Bewusstlosigkeit.

Die ersten Anzeichen, die Sie auf eine Unterzuckerung hinweisen („Warnzeichen“), können sich verändern, schwächer sein oder ganz fehlen, wenn

- Sie älter sind,
- seit langem Diabetes haben,
- Sie wegen Ihrem Diabetes an einer bestimmten Nervenkrankheit (autonome Neuropathie) leiden,
- Sie erst kürzlich (z. B. am Tag vorher) eine Hypoglykämie hatten oder wenn sich diese nur langsam entwickelt,
- Sie fast normale, oder zumindest deutlich verbesserte Blutzuckerwerte haben,
- Sie noch andere Arzneimittel nehmen oder genommen haben (lesen Sie hierzu den Abschnitt 2: „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln“).

In diesen Fällen können Sie eine schwere Hypoglykämie entwickeln (und sogar ohnmächtig werden) bevor Sie diese bemerken. Versuchen Sie stets auf Ihre Warnzeichen zu achten. Falls notwendig, kann eine häufigere Blutzuckerbestimmung dazu beitragen, auch leichtere hypoglykämische Phasen zu erkennen, die ansonsten übersehen worden wären. Vermeiden Sie Situationen, bei denen Sie sich oder andere durch eine Hypoglykämie gefährden (z. B. Autofahren), solange Sie sich nicht darauf verlassen können, dass Sie Ihre Warnzeichen erkennen.

Was im Fall einer Unterzuckerung zu tun ist

1. Nehmen Sie nicht noch mehr Insulin. Nehmen Sie sofort 10 bis 20 Gramm Zucker zu sich, z. B. als Traubenzucker, Würfelzucker oder in einem mit Zucker gesüßten Getränk (um zu wissen, wie viel das ist, messen Sie einmal die entsprechende Anzahl Teelöffel oder Stücke Würfelzucker bzw. Traubenzuckertäfelchen ab). Vorsicht: Bitte denken Sie daran, dass künstliche Süßstoffe und Nahrungsmittel mit künstlichen Süßstoffen (z. B. Diätgetränke) bei Hypoglykämie nicht helfen.
2. Essen Sie dann etwas, das einen lang anhaltenden Einfluss auf die Erhöhung Ihres Blutzuckers bewirkt (z. B. Brot). Ihr Arzt oder Ihre Diabetesberaterin werden das bereits mit Ihnen besprochen haben.
3. Wenn die Hypoglykämie wieder auftritt, nehmen Sie nochmals 10 bis 20 Gramm Zucker.
4. Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn es Ihnen nicht gelingt, die Hypoglykämie zu beheben oder wenn sie wiederholt auftritt.

Tragen Sie stets etwas Traubenzucker (mindestens 20 Gramm) bei sich.

Wenn Sie nicht schlucken können oder bewusstlos sind, benötigen Sie eine Glukose- oder Glucagon-Injektion (ein Arzneimittel, das den Blutzucker erhöht). Diese Injektionen sind möglicherweise auch dann gerechtfertigt, wenn nicht genau feststeht, ob Sie eine Hypoglykämie haben.

Es empfiehlt sich, unmittelbar nachdem Sie die Glukose zu sich genommen haben, Ihren Blutzucker zu bestimmen, um festzustellen, ob Sie wirklich eine Hypoglykämie haben.

Ursachen und Zeichen zu hoher Blutzuckerspiegel (Hyperglykämie)

Ihr Blutzuckerspiegel kann beispielsweise zu hoch sein, wenn

- Sie nicht genug Insulin genommen haben oder wenn es, z. B. durch falsche Lagerung, seine Wirksamkeit eingebüßt hat,

- Sie körperlich weniger aktiv sind, unter psychischer Anspannung stehen (Kummer haben, aufgeregt sind) oder wenn Sie eine Verletzung haben, operiert werden, eine fiebrige Erkrankung oder bestimmte andere Krankheiten haben,
- Sie bestimmte andere Arzneimittel einnehmen oder eingenommen haben (lesen Sie hierzu den Abschnitt 2: „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln“).

Anzeichen für einen zu hohen Blutzucker können sein:

Durst, verstärkter Harndrang, Müdigkeit, trockene Haut, Gesichtsröte, Appetitlosigkeit, niedriger Blutdruck, Herzrasen, Zucker und Ketonkörper im Urin. Magenschmerzen, schnelle und tiefe Atemzüge, Schläfrigkeit oder sogar Bewusstlosigkeit können Anzeichen für eine ernsthafte Schädigung sein (Ketoazidose), die bei Insulinmangel entstehen kann.

Bestimmen Sie Ihren Blutzuckerspiegel und untersuchen Sie Ihren Urin auf Ketonkörper, sobald eines dieser Symptome auftritt. Eine schwere Hyperglykämie oder Ketoazidose muss stets von einem Arzt, normalerweise im Krankenhaus, behandelt werden.

Tragen Sie stets eine Information bei sich, aus der hervorgeht, dass Sie Diabetiker sind.

5. WIE IST EXUBERA AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Nachdem die Folienhülle geöffnet wurde: Nicht über 25 °C lagern und innerhalb von 3 Monaten nach Öffnen aufbrauchen.

Die Blisterpackungen nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Wenn Sie bemerken, dass eine Blisterpackung nicht richtig versiegelt oder beschädigt ist, verwenden Sie EXUBERA nicht.

Verwenden Sie EXUBERA nicht mehr nach dem auf der Packung (Verwendbar bis) bzw. der Einzeldosis-Blisterpackung (EXP) angegebenen Verfallsdatum.

Bitte beachten Sie die Gebrauchsanweisung Ihres Insulin-Inhalationsgeräts am Ende dieser Gebrauchsinformation.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was EXUBERA enthält

- Der Wirkstoff ist Insulin human. Eine Einzeldosis-Blisterpackung enthält 1 mg bzw. 3 mg des Wirkstoffs Insulin human.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol (Ph.Eur.), Glycin, Natriumcitrat 2 H₂O und Natriumhydroxid.

Die Inhalation von drei einzelnen 1-mg-Blisterpackungen führt zu einer höheren Aufnahme von Insulin über Ihre Lunge als die einer 3-mg-Blisterpackung. Eine 3-mg-Blisterpackung darf daher nicht durch drei 1-mg-Blisterpackungen ersetzt werden (siehe Abschnitt 2: „Was müssen Sie vor der Anwendung von EXUBERA beachten?“ und Abschnitt 3: „Wie ist EXUBERA anzuwenden?“).

Wie EXUBERA aussieht und Inhalt der Packung

EXUBERA ist ein einzeldosiertes Pulver zur Inhalation und wird in abreibbaren Einzeldosis-Blisterpackungen angeboten, die entweder mit „1 mg EXUBERA“ in grüner Farbe oder mit „3 mg EXUBERA“ in blauer Farbe beschriftet sind. Bei der 1-mg-Stärke befindet sich am Rand der Blisterkarte 1 erhabener Markierungsstrich und auf jedem der einzelnen Blister ein erhabener Markierungspunkt. Bei der 3-mg-Stärke befinden sich am Rand der Blisterkarte 3 erhabene Markierungsstriche und auf jedem der einzelnen Blister drei erhabene Markierungspunkte. Jeweils 6 Blisterpackungen befinden sich auf einer Blisterkarte und je 5 Blisterkarten sind in einer Schale. Diese Schale ist in einer Hülle aus Plastikfolie eingeschiegelt zusammen mit einem Trockenmittel, welches das Arzneimittel trocken hält und das nicht verschluckt werden darf.

EXUBERA gibt es in den folgenden Packungsgrößen:

- Faltschachteln mit 30, 60, 90, 180 und 270 x 1 perforierte PVC / Aluminium Einzeldosis-Blisterpackung zu 1 mg
- Faltschachteln mit 30, 60, 90, 180 und 270 x 1 perforierte PVC / Aluminium Einzeldosis-Blisterpackung zu 3 mg
- Faltschachtel mit 60 x 1 perforierte PVC / Aluminium Einzeldosis-Blisterpackung zu 1 mg (2 eingeschiegelte Schalen) und 2 Ersatz-Freisetzungseinheiten
- Faltschachtel mit 270 x 1 perforierte PVC / Aluminium Einzeldosis-Blisterpackung zu 1 mg (9 eingeschiegelte Schalen) und 6 Ersatz-Freisetzungseinheiten
- Faltschachtel mit 60 x 1 perforierte PVC / Aluminium Einzeldosis-Blisterpackung zu 3 mg (2 eingeschiegelte Schalen) und 2 Ersatz-Freisetzungseinheiten
- Faltschachtel mit 90 x 1 perforierte PVC / Aluminium Einzeldosis-Blisterpackung zu 3 mg (3 eingeschiegelte Schalen) und 2 Ersatz-Freisetzungseinheiten
- Faltschachtel mit 180 x 1 perforierte PVC / Aluminium Einzeldosis-Blisterpackung zu 3 mg (6 eingeschiegelte Schalen) und 2 Ersatz-Freisetzungseinheiten
- Faltschachtel mit 270 x 1 perforierte PVC / Aluminium Einzeldosis-Blisterpackung zu 3 mg (9 eingeschiegelte Schalen) und 6 Ersatz-Freisetzungseinheiten
- Kit mit 90 x 1 perforierte PVC / Aluminium Einzeldosis-Blisterpackung zu 1 mg (3 eingeschiegelte Schalen), 1 Insulin-Inhalationsgerät, 1 Ersatzkammer und 6 Ersatz-Freisetzungseinheiten
- Kit mit 90 x 1 perforierte PVC / Aluminium Einzeldosis-Blisterpackung zu 3 mg (3 eingeschiegelte Schalen), 1 Insulin-Inhalationsgerät, 1 Ersatzkammer und 6 Ersatz-Freisetzungseinheiten

Zusätzliche Packungen des Insulin-Inhalationsgeräts, der Insulin-Freisetzungseinheit und der Ersatzkammer stehen zur Verfügung.

Es sind möglicherweise nicht alle Packungsgrößen erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Der pharmazeutische Unternehmer ist Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Vereinigtes Königreich.

Der Hersteller ist Heinrich Mack Nachf. GmbH & Co. KG, Heinrich Mack Str. 35, 89257 Illertissen, Deutschland.

Falls Informationen über diese Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit Ihrem lokalen EXUBERA-Service-Center in Verbindung.

België / Belgique / Belgien

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

Luxembourg / Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

EXUBERA Kliendi Tugikeskus
Tel: + 372 6 405 328

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Ísland

EXUBERA neytendabjónusta
Tel: 044 20 11 00
Tel: + 354 535 7000

Italia

Customer Care locale di EXUBERA
Tel: 0800 021354
Tel: + 39 06 33 18 21

Κύπρος

Κέντρο Εξυπηρέτησης και Ενημέρωσης
Πελατών του EXUBERA
Τηλ: 800 92656
Τηλ: +30 210 6785 798

Latvija

EXUBERA pacientu atbalsta centrs
Tel: + 371 670 35 775

Lietuva

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

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

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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Gebrauchsanweisung für das Insulin-Inhalationsgerät

Lesen Sie die gesamte Gebrauchsanweisung sorgfältig durch, bevor Sie das Insulin-Inhalationsgerät zum ersten Mal benutzen.

Bewahren Sie die Gebrauchsanweisung auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.

Vergewissern Sie sich stets, dass Sie die richtige Insulin-Blisterpackung bereit haben, bevor Sie das Insulin-Inhalationsgerät benutzen.

Lesen Sie ebenfalls die Gebrauchsinformation für EXUBERA 1 mg und 3 mg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation.

AUSWECHSELN DES INHALATIONSGERÄTS UND DER INSULIN-FREISETZUNGSEINHEIT

Ihr Insulin-Inhalationsgerät muss ein Jahr nach Beginn der Benutzung ausgetauscht werden.

Die Insulin-Freisetzungseinheit Ihres Insulin-Inhalationsgeräts muss alle 2 Wochen ausgewechselt werden oder wenn sie versehentlich extrem hoher Luftfeuchtigkeit (z. B. in einem feuchten Badezimmer) ausgesetzt war.

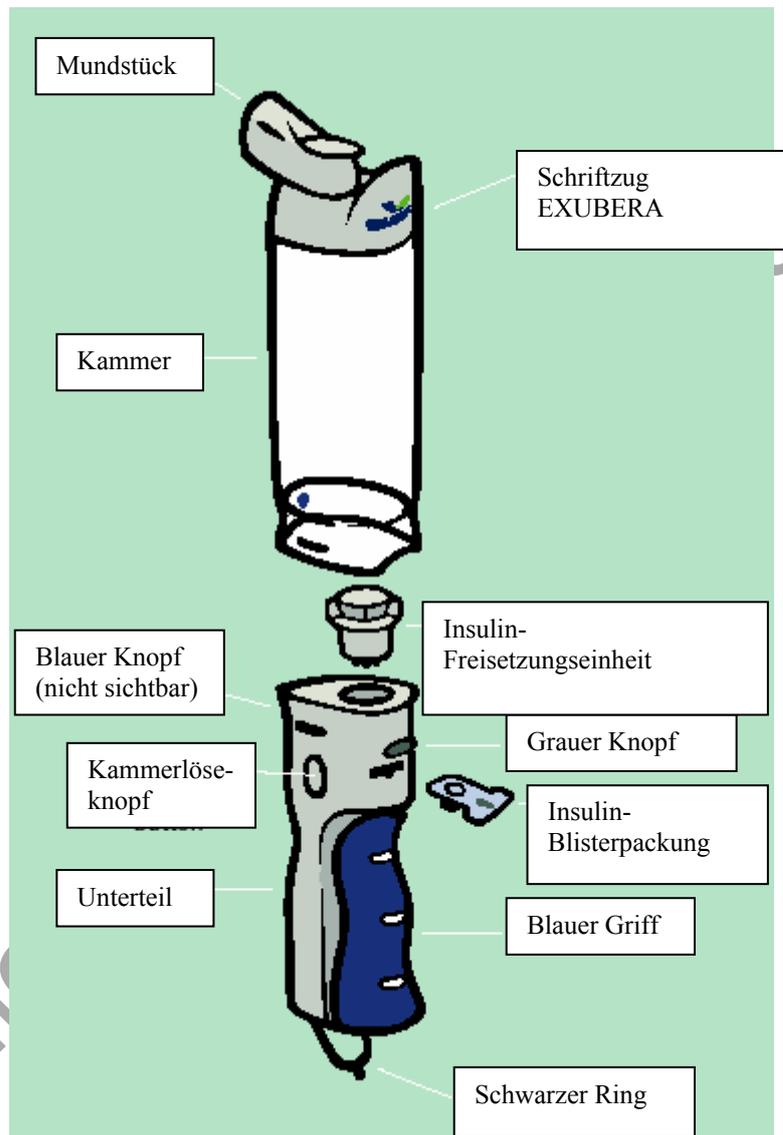
WIE IST IHR INSULIN-INHALATIONSGERÄT AUFZUBEWAHREN?

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Das Insulin-Inhalationsgerät bei Raumtemperatur trocken aufbewahren.

Das Insulin-Inhalationsgerät nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

**DIE TEILE IHRES
INSULIN-
INHALATIONSGERÄTS**

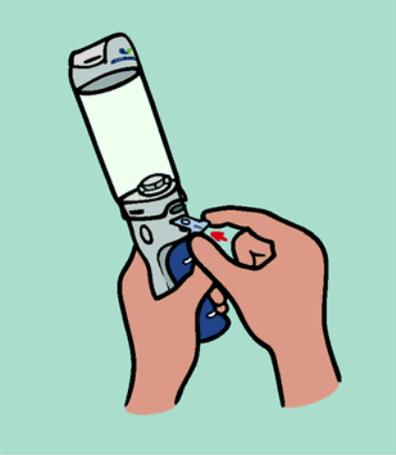


SO WENDEN SIE ES AN

1. So bereiten Sie Ihr Insulin-Inhalationsgerät vor

Nehmen Sie das Insulin-Inhalationsgerät in die Hand. Achten Sie darauf, dass Ihnen der Aufdruck „EXUBERA“ am oberen Teil direkt zugewandt ist.



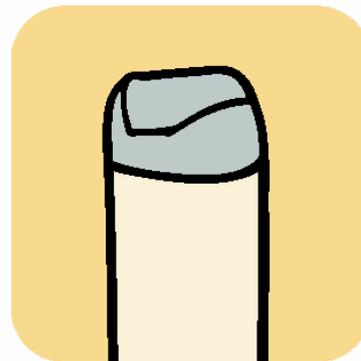
<p>Halten Sie den schwarzen Ring an der Unterseite fest und ziehen Sie damit das Unterteil aus der Kammer heraus.</p>	
<p>Sobald das Inhalationsgerät vollständig auseinandergezogen und eingerastet ist, hören Sie ein leises Klicken. Der untere Rand der Kammer MUSS sich dann oberhalb der grauen Knöpfe befinden.</p>	
<p>2. So schieben Sie Ihre Insulin-Blisterpackung ein</p>	
<p>Halten Sie die Insulin-Blisterpackung am verbreiterten Ende mit der bedruckten Seite nach oben, sodass die Aussparung zum Insulin-Inhalationsgerät zeigt. Schieben Sie die Insulin-Blisterpackung ein.</p> <p>Die 1-mg-Blisterpackung ist in grüner Farbe bedruckt und hat einen erhabenen Markierungspunkt am überstehenden Ende jedes einzelnen Blisters. Die 3-mg-Blisterpackung ist in blauer Farbe bedruckt und hat drei erhabene Markierungspunkte am überstehenden Ende jedes einzelnen Blisters. Um sich zu vergewissern, dass die richtige Dosis angewendet wird, sind die erhabenen Markierungspunkte selbst dann noch fühlbar, wenn die Blisterpackung bereits eingeschoben ist.</p>	

Führen Sie die Insulin-Bli-ster-packung gerade bis zum Anschlag in den Bli-ster-Schlitz ein.



3. So bereiten Sie die Inhalation vor

Achten Sie darauf, dass das Mundstück geschlossen ist.

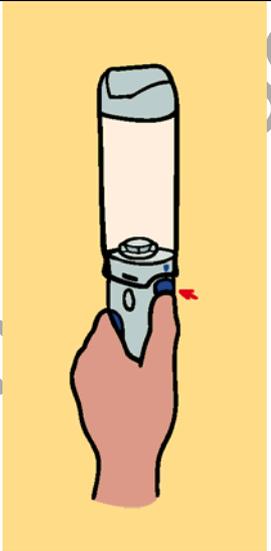
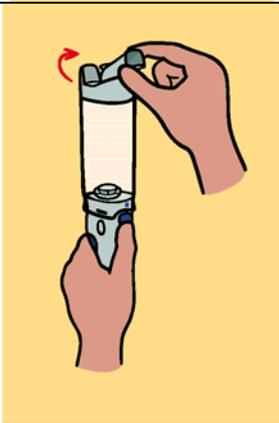
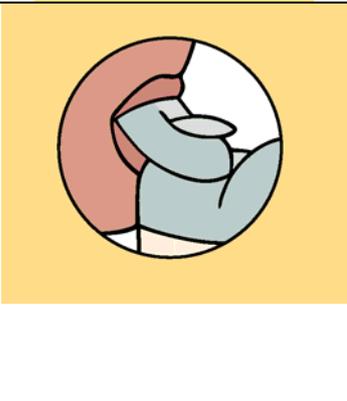


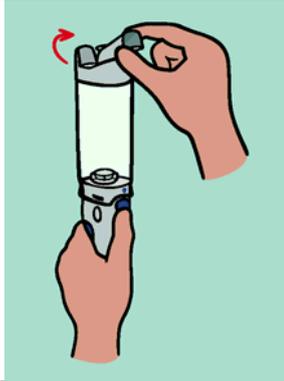
Klappen Sie den blauen Griff so weit wie möglich aus.



Drücken Sie ihn wieder zusammen, bis er in der Ausgangsstellung einrastet.



<p>Stehen oder sitzen Sie in aufrechter Position.</p> <p>Atmen Sie normal aus.</p>	
<p>4. So inhalieren Sie Ihr Insulin</p>	
<p>Führen Sie die jetzt folgenden Schritte bitte unmittelbar nacheinander aus.</p> <p>Halten Sie das Insulin-Inhalationsgerät senkrecht, sodass der blaue Knopf Ihnen zugewandt ist. Drücken Sie dann auf den blauen Knopf, bis er einklickt, und warten Sie, bis die Insulinwolke in der Kammer sichtbar wird.</p>	
<p>Wenn die Insulinwolke sichtbar ist, drehen Sie das Mundstück sofort seitlich herum. Das Mundstück muss nun zu Ihnen zeigen.</p>	
<p>Umschließen Sie umgehend das Mundstück fest mit den Lippen, damit kein Insulin entweichen kann.</p> <p>Verschließen Sie die Öffnung des Mundstücks nicht mit der Zunge oder den Zähnen. Blasen Sie nicht in das Mundstück hinein. Atmen Sie die Insulinwolke <u>langsam</u> und tief mit einem Atemzug durch den Mund ein.</p>	

<p>Blasen Sie nicht in das Mundstück hinein.</p> <p>Nehmen Sie das Mundstück aus dem Mund.</p> <p>Schließen Sie den Mund und halten Sie den Atem 5 Sekunden lang an.</p> <p>Atmen Sie jetzt normal aus.</p>	
<p>5. Nach der Inhalation</p> <p>Drehen Sie das Mundstück in die geschlossene Stellung zurück.</p>	
<p>Drücken Sie auf den grauen Knopf und ziehen Sie die Insulin-Blisterverpackung heraus.</p> <p>Falls Sie für Ihre Gesamtdosis eine weitere Blisterverpackung (bzw. mehrere) benötigen, wiederholen Sie jetzt die Schritte 2, 3 und 4.</p>	
<p>6. Nach der Einnahme</p> <p>Drücken Sie am Unterteil die beiden seitlichen Kammerlöseknöpfe gleichzeitig zusammen. Schieben Sie das Unterteil zur Aufbewahrung in die Kammer zurück.</p>	
<p>PFLEGE DES INSULIN-INHALATIONSGERÄTS</p>	
<p>Es ist wichtig, dass Sie die einzelnen Schritte befolgen, damit das Insulin-Inhalationsgerät sauber bleibt und richtig funktioniert.</p>	
<p>So zerlegen Sie Ihr Insulin-Inhalationsgerät</p>	

Nehmen Sie das Insulin-Inhalationsgerät in die Hand. Achten Sie darauf, dass Ihnen der Aufdruck „EXUBERA“ am oberen Teil direkt zugewandt ist.



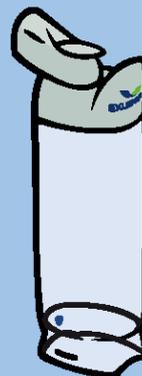
Halten Sie den schwarzen Ring an der Unterseite fest und ziehen Sie damit das Unterteil aus der Kammer heraus.



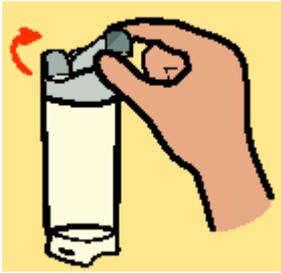
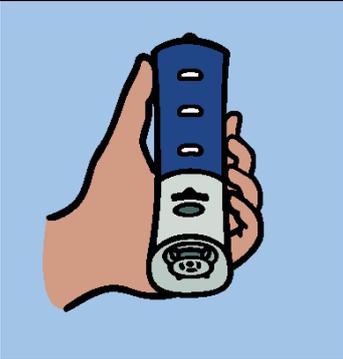
Drücken Sie mit einer Hand gleichzeitig die beiden seitlichen Kammerlöseknöpfe am Unterteil und ziehen Sie das Unterteil vollständig aus der Kammer heraus.



Reinigung
Kammer und Mundstück:
einmal wöchentlich



Vorgehensweise

<p>Zerlegen Sie das Insulin-Inhalationsgerät.</p>	
<p>Drehen Sie das Mundstück in die geöffnete Stellung (siehe oben).</p>	
<p>Befeuchten Sie ein sauberes, weiches Tuch und benutzen Sie milde Flüssigseife (z. B. Spülmittel) um die Außen- und Innenseite von Kammer und Mundstück auszuwischen. Reinigen Sie die Kammer NICHT im Geschirrspüler.</p>	
<p>Spülen Sie die Seife mit warmem Wasser gründlich aus Kammer und Mundstück.</p>	
<p>An der Luft trocknen lassen. Überzeugen Sie sich, dass keine Wassertropfen mehr vorhanden sind und schließen Sie dann das Mundstück. Befestigen Sie die Kammer wieder auf dem Unterteil.</p>	
<p>Eine Anleitung, wie die Kammer auf dem Unterteil befestigt wird, finden Sie im Abschnitt „So setzen Sie Ihr Insulin-Inhalationsgerät zusammen“.</p>	
<p>Benutzen Sie Ihre Ersatzkammer, wenn die gereinigte Kammer vor der nächsten Anwendung noch nicht trocken sein sollte.</p>	
<p>Unterteil: einmal wöchentlich</p>	
<p>Vorgehensweise</p>	

Legen Sie das Unterteil nie ins Wasser.

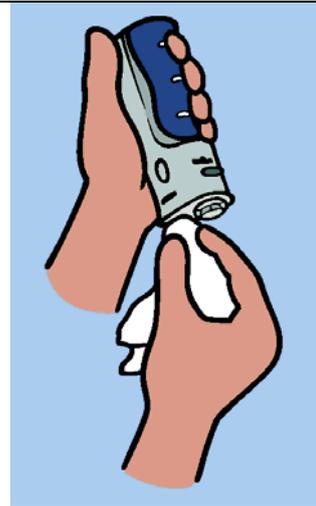
Die Insulin-Freisetzungseinheit darf keinesfalls innen nass werden.

Verwenden Sie keine Seife oder andere Reinigungsmittel.

Befeuchten Sie ein sauberes, weiches Tuch mit Wasser.

Achten Sie darauf, dass bei der Reinigung der Oberseite des Unterteils keine Feuchtigkeit in die Insulin-Freisetzungseinheit gerät. Nehmen Sie die Insulin-Freisetzungseinheit hierbei nicht heraus. Halten Sie den blauen Griff geschlossen.

Wischen Sie die Oberfläche des Unterteils nur OBEN und AUSSEN ab. Den Blister-Schlitz nicht auswischen.



So setzen Sie Ihr Insulin-Inhalationsgerät zusammen

Führen Sie das obere Ende des Unterteils zum offenen Ende der Kammer. Dabei muss sich der blaue Punkt unten an der Kammer auf der gleichen Seite befinden wie der blaue Knopf. Drücken Sie am Unterteil die beiden seitlichen Kammerlöseknöpfe gleichzeitig zusammen. Schieben Sie das Unterteil zur Aufbewahrung in die Kammer zurück.



Bewahren Sie das Insulin-Inhalationsgerät bei Zimmertemperatur und trocken auf.

AUSWECHSELN DER INSULIN-FREISETZUNGSEINHEIT

Wechseln Sie die Insulin-Freisetzungseinheit alle zwei Wochen. Sie sollten vermeiden, EXUBERA in feuchter Umgebung anzuwenden, z. B. nicht in einem feuchten Badezimmer nach dem Duschen, weil dann die



<p>abgegebene Dosis üblicherweise niedriger als notwendig ist (beachten Sie hierfür bitte auch die Hinweise in der Gebrauchsinformation der Blisterpackungen).</p> <p>Wenn das Inhalationsgerät versehentlich während der Inhalation mit größerer Feuchtigkeit in Kontakt kommt, wird dies üblicherweise die von Ihnen aufgenommene Dosis verringern. Sie müssen in diesem Fall vor der nächsten Inhalation die Insulin-Freisetzung-Einheit wechseln.</p>	
<p>Vorgehensweise</p> <p><u>So nehmen Sie die gebrauchte Insulin-Freisetzung-Einheit heraus</u> Nach Entfernen der Kammer (siehe „So zerlegen Sie Ihr Insulin-Inhalationsgerät“) halten Sie das Unterteil so in der Hand, dass der graue Knopf zu Ihnen zeigt. Dann drehen Sie die gebrauchte Insulin-Freisetzung-Einheit etwa eine Vierteldrehung gegen den Uhrzeigersinn auf das Entriegelungs-Symbol zu.</p>	
<p>Ziehen Sie die gebrauchte Insulin-Freisetzung-Einheit nach oben aus dem Unterteil heraus und entsorgen Sie sie.</p> <p>Halten Sie sich bei der sicheren Beseitigung der gebrauchten Insulin-Freisetzung-Einheit bitte an die örtlichen Vorschriften oder fragen Sie das medizinische Fachpersonal.</p>	
<p><u>So setzen Sie eine neue Insulin-Freisetzung-Einheit ein</u></p> <p>Nehmen Sie die Insulin-Freisetzung-Einheit aus der Verpackung.</p> <p>Halten Sie die Insulin-Freisetzung-Einheit so, dass Ihnen die Oberseite zugewandt ist. Sie sehen darauf einen blauen Strich. Halten Sie jetzt die Insulin-Freisetzung-Einheit mit einer Hand fest und drehen Sie das</p>	

<p>Oberteil bis zum Anschlag gegen den Uhrzeigersinn.</p>	
<p>Richten Sie jetzt den blauen Strich auf der Oberseite der Insulin-Freisetzungseinheit auf das Entriegelungs-Symbol auf der Oberseite des Unterteils aus.</p> <p>Schieben Sie die Insulin-Freisetzungseinheit vorsichtig in das Unterteil hinein. Wenden Sie keine Gewalt an, sie sollte mühelos hineingleiten. (Falls die neue Insulin-Freisetzungseinheit sich nicht leicht einschieben lässt oder klemmt, nehmen Sie sie nochmals heraus und versuchen Sie es erneut.)</p>	
<p>Drehen Sie das Oberteil der Insulin-Freisetzungseinheit im Uhrzeigersinn, bis der blaue Strich auf das Verriegelungs-Symbol auf der Oberseite des Unterteils zeigt. Jetzt ist die neue Insulin-Freisetzungseinheit richtig eingerastet.</p>	

Arzneimittel nicht lä... gelassen