

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

EXUBERA, 1 mg poudre pour inhalation en récipient unidose.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose sous plaquette thermoformée contient 1 mg d'insuline humaine.

L'administration de trois doses de 1 mg d'insuline humaine entraîne une exposition significativement plus importante que celle d'une seule dose de 3 mg. Par conséquent, une dose de 3 mg n'est pas interchangeable avec trois doses de 1 mg (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2).

Produite par la technique de l'ADN recombinant sur *Escherichia coli*.

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation en récipient unidose.

Poudre blanche.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

EXUBERA est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte insuffisamment contrôlé par des antidiabétiques oraux et nécessitant une insulinothérapie.

EXUBERA est également indiqué, en complément d'une insuline sous-cutanée d'action prolongée ou intermédiaire, dans le traitement du diabète de type 1 chez l'adulte pour lequel le rapport bénéfice/risque potentiel est en faveur de l'adjonction d'une insuline inhalée (voir rubrique 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

EXUBERA (insuline humaine inhalée) est une insuline humaine d'action rapide utilisée dans le traitement du diabète de type 1 ou de type 2. Afin d'optimiser le contrôle glycémique, l'insuline humaine inhalée peut être utilisée seule ou en association avec des antidiabétiques oraux et/ou des insulines d'action prolongée ou intermédiaire, administrées par voie sous-cutanée.

Le contenu des doses sous plaquettes thermoformées d'EXUBERA à 1 mg et à 3 mg est destiné à être administré par inhalation orale en utilisant exclusivement le dispositif inhalateur réservé à cet effet afin que l'insuline soit absorbée par voie pulmonaire.

L'inhalation consécutive de trois doses de 1 mg entraîne une exposition à l'insuline supérieure à celle provoquée par l'inhalation d'une dose de 3 mg. Par conséquent, trois doses de 1 mg ne doivent pas être substituées à une dose de 3 mg (voir rubriques 2, 4.4 et 5.2).

L'insuline humaine inhalée a un délai d'action plus rapide que celui de l'insuline humaine d'action rapide administrée par voie sous-cutanée. Compte-tenu de sa rapidité d'action, l'insuline humaine inhalée doit être administrée dans les 10 minutes qui précèdent le début du repas.

La posologie initiale et la posologie d'entretien (doses et heures d'administration) seront déterminées de manière individuelle par le médecin, et ajustées en fonction de la réponse individuelle et des besoins du patient (par exemple alimentation, activité physique et mode de vie).

Doses journalières et horaires d'administration

Il n'existe aucune règle établie pour la posologie de l'insuline. Cependant, la posologie quotidienne de départ recommandée est basée sur la formule suivante :

Poids corporel (kg) X 0,15 mg/kg = Posologie journalière totale (mg). La posologie journalière totale doit être répartie en trois prises administrées avant le repas.

Tableau 1. Recommandations des doses initiales d'EXUBERA à administrer avant les repas, en fonction du poids corporel du patient.

Poids du patient	Dosage initial par repas	Dose approximative en UI	Nombre de doses de 1 mg sous plaquette thermoformée	Nombre de doses de 3 mg sous plaquette thermoformée
30 à 39,9 kg	1 mg par repas	3 UI	1	-
40 à 59,9 kg	2 mg par repas	6 UI	2	-
60 à 79,9 kg	3 mg par repas	8 UI	-	1
80 à 99,9 kg	4 mg par repas	11 UI	1	1
100 à 119,9 kg	5 mg par repas	14 UI	2	1
120 à 139,9 kg	6 mg par repas	16 UI	-	2

Une dose de 1 mg d'insuline inhalée correspond approximativement à 3UI d'insuline humaine d'action rapide injectée par voie sous-cutanée. Une dose de 3 mg d'insuline inhalée correspond approximativement à 8UI d'insuline humaine d'action rapide injectée par voie sous-cutanée. Le tableau 1 ci-dessus présente la dose approximative en UI d'insuline humaine d'action rapide correspondant à des doses initiales d'EXUBERA en mg, administrées avant le repas.

Par conséquent, EXUBERA doit être utilisé avec précaution chez les patients de faible poids. L'utilisation d'EXUBERA chez des patients nécessitant une adaptation posologique (titration) à des doses inférieures à 1 mg n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Un ajustement posologique peut s'avérer nécessaire en fonction : de l'importance des repas et de leur composition nutritionnelle, de l'heure de la journée (les besoins en insuline sont plus élevés dans la matinée), des valeurs des glycémies avant le repas, et de la pratique récente ou prévue d'un effort physique.

En cas de maladie respiratoire concomitante (par ex. bronchite, infections des voies respiratoires supérieures), un contrôle strict des glycémies et des ajustements posologiques peuvent s'avérer nécessaires (voir rubrique 4.4).

Pour plus de détails sur l'utilisation de l'inhalateur d'insuline, se référer aux instructions d'utilisation (IDU).

Insuffisances hépatique et rénale

Les besoins en insuline peuvent être diminués chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

Enfants et adolescents

La sécurité d'emploi à long terme de l'insuline inhalée humaine n'a pas été établie pour les populations pédiatriques diabétiques ; par conséquent, l'utilisation de l'insuline inhalée humaine n'est pas recommandée chez les patients âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 5.2).

Sujets âgés

L'expérience avec l'insuline inhalée humaine est limitée chez les patients âgés de 75 ans et plus.

Insuffisance cardiaque

L'expérience avec l'insuline inhalée humaine étant très limitée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, son utilisation n'est par conséquent pas recommandée chez ces patients en particulier ceux présentant une fonction pulmonaire significativement altérée.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;

Hypoglycémie ;

Les patients ne doivent pas fumer au cours du traitement par EXUBERA, et doivent avoir arrêté de fumer au moins six mois avant le début du traitement par EXUBERA. Si un patient commence ou recommence à fumer, EXUBERA doit être interrompu immédiatement en raison du risque accru d'hypoglycémie, et un traitement alternatif doit être utilisé (voir rubrique 5.2).

Asthme sévère, instable ou insuffisamment contrôlé ;

BronchoPneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) sévère (stade III ou IV de la classification GOLD).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Des instructions précises concernant l'utilisation de l'inhalateur (voir IDU) doivent être données aux patients débutant un traitement par EXUBERA :

- La poudre d'insuline doit être inhalée de manière lente et régulière par l'embout buccal ;
 - Les patients doivent alors retenir leur respiration pendant 5 secondes et expirer normalement.
- Une bonne technique d'inhalation doit être employée afin d'assurer une délivrance du principe actif régulière et optimale.

Lors de l'administration, les patients doivent éviter d'exposer le produit à une forte humidité ou des conditions d'humidité relative élevées, par exemple une salle de bains embuée.

Si l'inhalateur d'insuline est exposé par inadvertance à des conditions extrêmes d'humidité pendant son utilisation, ceci conduit habituellement à une diminution de la dose d'insuline délivrée par l'inhalateur. Dans ce cas, le Dispositif de Libération de l'Insuline (D.L.I.) doit être remplacé avant l'inhalation suivante (voir rubrique 6.6).

Dosage

Tout changement de type ou de marque d'insuline doit se faire sous surveillance médicale stricte ; en effet, un changement de posologie peut s'avérer nécessaire.

L'inhalation consécutive de trois doses de 1 mg entraîne une exposition à l'insuline supérieure à celle provoquée par l'inhalation d'une dose de 3 mg. Par conséquent, trois doses de 1 mg ne doivent pas être substituées à une dose de 3 mg (voir rubriques 2, 4.2 et 5.2).

Si la dose de 3 mg est temporairement indisponible, deux doses de 1 mg peuvent lui être substituées ; dans ce cas, la glycémie devra être étroitement surveillée.

Une dose de 1 mg d'insuline inhalée correspond approximativement à 3UI d'insuline humaine d'action rapide injectée par voie sous-cutanée. Par conséquent, EXUBERA doit être utilisé avec précaution chez les patients de faible poids. L'utilisation d'EXUBERA chez des patients nécessitant une adaptation posologique (titration) avec des doses inférieures à 1 mg n'est pas recommandée (voir rubrique 4.2).

Hypoglycémie

L'hypoglycémie, en général l'effet indésirable le plus fréquent associé à une insulinothérapie (dont EXUBERA) et de nombreux antidiabétiques oraux, peut survenir si, par rapport aux besoins, la dose d'insuline administrée est trop élevée. Des hypoglycémies sévères, en particulier si elles sont récurrentes, peuvent entraîner des lésions neurologiques. Des épisodes prolongés ou sévères d'hypoglycémie peuvent menacer le pronostic vital.

Les symptômes d'hypoglycémie apparaissent généralement de manière brutale. Ils peuvent se traduire par : des sueurs froides, une peau froide et pâle, une fatigue, une nervosité ou des tremblements, une anxiété, une fatigue inhabituelle ou une faiblesse, une confusion, une difficulté de concentration, une somnolence, une faim excessive, des modifications de la vision, des céphalées, des nausées et des palpitations. Une hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de connaissance et/ou des convulsions et peut conduire à une altération temporaire ou permanente des fonctions cérébrales voire même au décès.

L'hypoglycémie peut généralement être corrigée par la prise immédiate d'hydrates de carbone. Afin de pouvoir agir immédiatement, les patients doivent porter du glucose en permanence sur eux.

L'omission d'un repas ou une activité physique intense non prévue peuvent entraîner une hypoglycémie.

Les signes annonciateurs d'hypoglycémie habituels peuvent être modifiés chez les patients pour lesquels le contrôle de la glycémie est considérablement amélioré comme par exemple par un traitement intensif par insuline ; ces patients doivent être informés de cette éventualité,

Chez les patients atteints d'un diabète ancien, les signes annonciateurs habituels peuvent disparaître.

Quelques patients ayant présenté des réactions hypoglycémiques lors du passage d'une insuline d'origine animale à une insuline humaine ont rapporté des signes annonciateurs précoces d'hypoglycémie moins prononcés ou différents de ceux rencontrés avec leur précédente insuline.

Avant d'entreprendre un voyage avec décalage horaire, le patient doit consulter un médecin ; en effet, la prise d'insuline et des repas peut se faire à des heures différentes.

Une posologie inadéquate ou une interruption du traitement en particulier chez les diabétiques insulino dépendants, peut entraîner une hyperglycémie ou une acidocétose diabétique, situations qui sont potentiellement létales.

En association avec d'autres agents hypoglycémisants, la posologie de chacun des médicaments doit être soigneusement ajustée afin de déterminer la dose optimale nécessaire et obtenir ainsi l'effet pharmacologique recherché.

Les besoins en insuline peuvent être modifiés au cours d'affections concomitantes, telles qu'une maladie, des troubles émotionnels ou un stress.

Sécurité pulmonaire

Affections respiratoires sous-jacentes

Les données concernant la sécurité d'utilisation chez les patients présentant une affection pulmonaire telle que l'asthme ou la BPCO étant limitées, EXUBERA ne doit pas être utilisé chez ces patients.

L'utilisation concomitante de bronchodilatateurs tels que le salbutamol, pour soulager des symptômes respiratoires aigus, peut augmenter l'absorption d'EXUBERA et majorer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.5).

Appareil respiratoire

Un bronchospasme peut rarement survenir. Si une telle réaction survient chez un patient, le patient devra interrompre l'administration d'EXUBERA et immédiatement consulter un médecin. La reprise du traitement par EXUBERA doit tenir soigneusement compte du risque encouru et ne sera réalisée que sous surveillance médicale étroite dans une structure appropriée.

Diminution de la fonction pulmonaire

Dans les essais cliniques, des différences faibles mais conséquentes sur la diminution de la fonction pulmonaire (en particulier le Volume Expiratoire Maximal Secondé (VEMS)) ont été observées entre les groupes de traitement, en faveur des sujets traités par le comparateur. Dans les essais cliniques de plus de 2 ans, il n'a pas été observé de diminution brutale au-delà de 3-6 mois. Après deux ans de traitement, ces faibles différences entre les groupes de traitement ont disparu dans les 6 semaines suivant l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Une évaluation initiale de la fonction pulmonaire (par ex. spirométrie pour mesurer le VEMS) doit être effectuée chez tous les patients démarrant un traitement par EXUBERA. L'efficacité et la sécurité de l'insuline humaine inhalée chez les patients ayant un VEMS < 70% de la capacité vitale n'ont pas été démontrées, par conséquent l'utilisation de l'insuline humaine inhalée chez ces patients n'est donc pas recommandée. Une mesure de suivi de la fonction pulmonaire est recommandée après les 6 premiers mois de traitement. Si à 6 mois une diminution du VEMS inférieure à 15% est constatée, une spirométrie doit être répétée à un an et ensuite annuellement. Si à 6 mois, une diminution de 15 à 20% ou de plus de 500 ml de la fonction pulmonaire initiale est observée, une spirométrie doit être répétée à 3 mois.

Chez les patients avec une diminution confirmée de la VEMS supérieure à 20% de l'état initial (constatée lors d'au moins deux examens consécutifs à 3-4 semaines d'intervalle), le traitement par EXUBERA doit être interrompu et le patient surveillé en tenant compte de son état clinique. Il n'existe pas de données sur la reprise du traitement par EXUBERA chez les patients dont la fonction pulmonaire est redevenue normale.

En cas de survenue d'une dyspnée chez des patients traités par EXUBERA, un examen clinique à la recherche d'une étiologie pulmonaire ou cardiaque doit être effectué. En cas de survenue d'un œdème pulmonaire ou d'une diminution de la fonction pulmonaire cliniquement significative, EXUBERA doit être arrêté et remplacé par une insuline injectable.

Affections respiratoires concomitantes

Au cours des études cliniques, EXUBERA a été administré à des patients présentant des affections respiratoires concomitantes (par exemple bronchite, infection des voies respiratoires supérieures). Dans ces essais, aucune augmentation du risque d'hypoglycémie ni de diminution du contrôle glycémique n'a été observée. En cas d'affection respiratoire concomitante, une surveillance étroite de la glycémie et un ajustement posologique peuvent s'avérer nécessaires en fonction des patients (voir rubrique 4.2). Aucune donnée n'est disponible sur EXUBERA chez les patients présentant une pneumonie.

Anciens fumeurs

Au cours des études cliniques d'EXUBERA, 6 nouveaux cas de cancer primitif du poumon ont été diagnostiqués chez les patients traités par EXUBERA, et 1 nouveau cas chez les patients traités par un comparateur. Un cas de cancer primitif du poumon a également été rapporté chez un patient traité par EXUBERA dans le cadre de la surveillance post-commercialisation. Dans les essais cliniques contrôlés d'EXUBERA, l'incidence des nouveaux cas de cancers primitif du poumon a été de 0,130 pour cent patient-années d'exposition au médicament étudié (5 cas pour 3800 patient-années) chez les patients traités par EXUBERA et de 0,03 (1 cas pour 3900 patient-années) pour les patients traités par un comparateur. Le nombre restreint de cas n'a pas permis de déterminer si l'apparition de ces événements était reliée à EXUBERA. Tous les patients chez qui un cancer du poumon a été diagnostiqué avaient un passé de fumeur de cigarettes.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Plusieurs substances affectent le métabolisme du glucose, et peuvent nécessiter un ajustement de la posologie d'insuline :

Les substances pouvant majorer l'effet hypoglycémiant et augmenter la susceptibilité à l'hypoglycémie incluent les antidiabétiques oraux, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), les agents bêta-bloquants non sélectifs, les salicylates et les antibiotiques de la classe des sulfamides.

L'administration de salbutamol avant la prise d'EXUBERA peut augmenter l'absorption d'insuline (voir rubrique 5.2).

L'administration de fluticasone avant la prise d'EXUBERA ne semble pas modifier l'absorption d'insuline (voir rubrique 5.2).

Le tabagisme actif augmente considérablement la vitesse et l'amplitude de l'absorption d'EXUBERA, alors que chez des non-fumeurs le tabagisme passif les diminue (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Les substances pouvant réduire les effets hypoglycémians incluent les corticoïdes, le danazol, les contraceptifs oraux, les hormones thyroïdiennes, les hormones de croissance, les sympathomimétiques et les thiazidiques. L'octréotide/lanréotide peuvent entraîner aussi bien une diminution qu'une augmentation des besoins en insuline.

Les bêta-bloquants peuvent masquer les symptômes d'une hypoglycémie. L'alcool peut intensifier et prolonger les effets hypoglycémians de l'insuline.

L'administration d'EXUBERA 10 minutes avant la prise de salbutamol n'a pas affecté la réponse bronchodilatatrice au salbutamol chez des sujets non diabétiques présentant un asthme léger à modéré.

Les autres médicaments susceptibles d'altérer l'absorption pulmonaire ou la perméabilité des poumons n'ont pas été étudiés. Chez ces patients, une surveillance étroite des glycémies et une adaptation progressive de la posologie en fonction de la réponse sont recommandées si l'insuline humaine inhalée est utilisée. L'utilisation concomitante d'EXUBERA avec ce type de médicaments devra être effectuée avec précaution.

4.6 Grossesse et allaitement

Aucune expérience clinique sur l'utilisation d'EXUBERA au cours de la grossesse n'est disponible. L'insuline inhalée induit fréquemment des anticorps anti-insuline pour lesquels le risque pour le fœtus n'est pas connu. Par conséquent, EXUBERA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. En cas de début de grossesse chez une patiente traitée par EXUBERA, une insuline sous-cutanée appropriée doit être administrée à la place de l'insuline inhalée.

Les femmes allaitant peuvent nécessiter des ajustements de la dose d'insuline et de l'alimentation.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Comme pour les autres insulines, les capacités de concentration et de réaction du patient peuvent être altérées en cas d'hypoglycémie. Cette situation peut constituer un risque important en particulier en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

La sécurité d'emploi d'EXUBERA seul ou en association avec une insuline sous-cutanée ou des hypoglycémifiants oraux a été évaluée dans des études cliniques comportant plus de 2700 patients diabétiques de type 1 ou de type 2, dont plus de 1975 adultes exposés pendant plus de 6 mois et plus de 745 adultes pendant plus de 2 ans.

Le tableau ci-dessous présente les effets secondaires observés dans les études cliniques contrôlées incluant plus de 1970 patients exposés à EXUBERA.

Système corporel	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100)
Infections et infestations			Pharyngite
Troubles du Métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Dyspnée Toux productive Irritation de la gorge Sécheresse de la gorge	Epistaxis Bronchospasme Respiration sifflante Dysphonie Douleur pharyngolaryngienne Affections des amygdales
Affections gastro-intestinales			Sécheresse buccale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Douleurs thoraciques

Remarque : Deux cas d'épanchement pleural pour lesquels un lien avec le traitement ne peut être exclu ont été observés au cours des études cliniques réalisées incluant les études d'extension non contrôlées,

Hypoglycémie

Comme avec les autres insulines, l'effet indésirable le plus fréquemment observé chez les patients traités par EXUBERA est l'hypoglycémie.

Toux

Une toux généralement peu sévère peut apparaître quelques secondes à quelques minutes après l'inhalation d'insuline. Cette toux diminue avec le temps mais a nécessité l'arrêt du traitement par EXUBERA chez 1 % des patients.

Dyspnée

La majorité (> 95%) des dyspnées observées était considérée comme étant légères à modérées. Chez les patients traités par EXUBERA, 0,4% ont arrêté le traitement en raison d'une dyspnée.

Douleur thoracique

Différents symptômes thoraciques ont été rapportés en tant qu'effet indésirable lié au traitement et ont été regroupés sous le terme de douleurs thoraciques non spécifiques. La majorité (> 95%) de ces événements a été considérée comme légers à modérés. Un patient traité par EXUBERA et un patient traité par un comparateur ont arrêté le traitement en raison de douleurs thoraciques. L'incidence des événements indésirables en relation avec une coronaropathie quelle qu'en soit la cause, comme l'angine de poitrine ou l'infarctus du myocarde, n'était cependant pas augmentée sous EXUBERA.

Autres réactions

Diminution du VEMS

Des différences considérées comme faibles de diminution du VEMS ont été observées entre les groupes patients traités par EXUBERA et ceux traités par un comparateur. Dans les études cliniques d'une durée jusqu'à 2 ans, aucune diminution brutale n'a été constatée au-delà de 3-6 mois. Après 2 ans de traitement, l'arrêt d'EXUBERA a entraîné une disparition des différences entre les groupes de traitement en moins de 6 semaines (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Une diminution du VEMS $\geq 15\%$ par rapport à l'état initial a été observée chez 1,3% des diabétiques de type 1 traités par EXUBERA et chez 5,0% des diabétiques de type 2 traités par EXUBERA.

Anticorps anti-insuline

Des anticorps anti-insuline peuvent se développer lors de tout traitement par insuline y compris par EXUBERA. Dans les essais cliniques, chez les patients qui ont remplacé leur insuline humaine sous-cutanée par EXUBERA, des anticorps anti-insuline se sont développés plus fréquemment et les taux moyens d'anticorps anti-insuline étaient supérieurs que chez les patients qui sont restés sous insuline humaine sous-cutanée. Chez les patients diabétiques de type 1, les taux d'anticorps anti-insuline étaient supérieurs à ceux de patients diabétiques de type 2 ; ces taux se stabilisaient en plateau dans les 6 à 12 mois d'exposition dans les deux groupes. Aucune significativité clinique de ces anticorps n'a été observée.

Réactions d'hypersensibilité

Comme avec d'autres insulines, de rares réactions allergiques généralisées peuvent se produire. Ces réactions à l'insuline ou aux excipients peuvent se traduire par des réactions cutanées généralisées, un œdème de Quincke, un bronchospasme, une hypotension voire un choc, et sont susceptibles d'engager le pronostic vital (voir rubrique 4.4 Appareil respiratoire).

Oedèmes et anomalies de réfraction oculaire

Un traitement par insuline peut entraîner une rétention sodée et des œdèmes. Des anomalies de la réfraction oculaire peuvent survenir au début d'une insulinothérapie. Ces effets sont généralement transitoires.

4.9 Surdosage

Une hypoglycémie peut survenir à la suite d'un apport excessif d'insuline par rapport à la consommation alimentaire, les dépenses énergétiques ou les deux.

Les épisodes d'hypoglycémie peu sévères peuvent généralement être traités par l'administration orale d'hydrates de carbone. Des ajustements de la posologie, de la répartition des repas ou de l'exercice physique peuvent s'avérer nécessaires.

Des épisodes plus sévères, avec coma, crises d'épilepsie ou troubles neurologiques, peuvent être traités par l'administration intramusculaire / sous-cutanée de glucagon (0,5 à 1 mg) ou par l'administration intraveineuse de glucose concentré. Si le patient ne répond pas au glucagon dans les 10 à 15 minutes, le glucose doit également être administré par voie intraveineuse.

Après reprise de la conscience, il est recommandé d'administrer des hydrates de carbone par voie orale pour prévenir une rechute du patient.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicament utilisé dans le traitement du diabète, code ATC : A10AF01

Mécanisme d'action

L'insuline humaine diminue la glycémie et favorise les effets anabolisants, tout en diminuant les effets catabolisants, augmente le transport du glucose dans les cellules ainsi que la formation du glycogène dans les muscles et dans le foie, et améliore l'utilisation du pyruvate. Elle inhibe la glycogénolyse et la néoglucogénèse, augmente la lipogenèse dans le foie et le tissu adipeux, et inhibe la lipolyse. Elle favorise également le captage des acides aminés dans les cellules ainsi que la synthèse des protéines, et elle augmente le captage du potassium dans les cellules.

L'insuline humaine inhalée, comme les analogues de l'insuline à action rapide, présente une apparition plus rapide de l'activité hypoglycémiante par rapport à l'insuline humaine soluble administrée par voie sous-cutanée. La durée de l'activité hypoglycémiante de l'insuline humaine inhalée est comparable à celle de l'insuline humaine d'action rapide administrée par voie sous-cutanée, et plus longue que celle des analogues de l'insuline à action rapide (voir Figure 1).

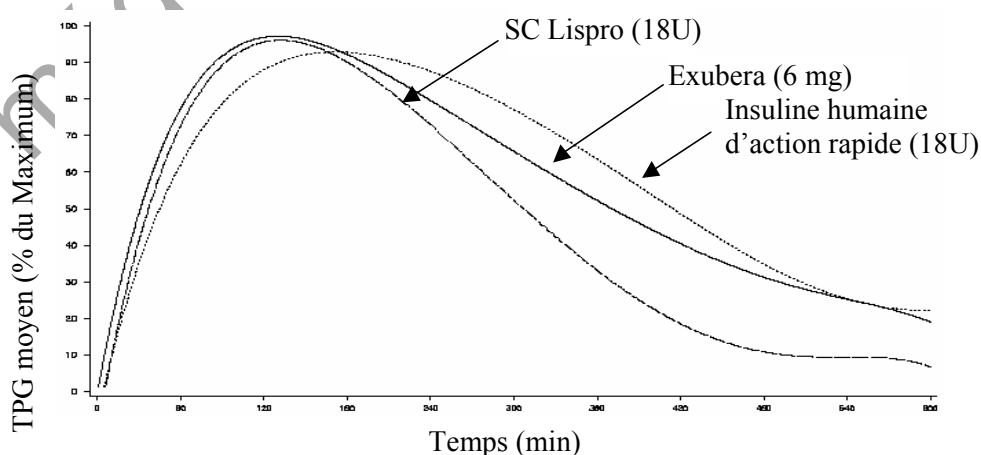


Figure 1. Taux de perfusion de glucose (TPG) moyen, normalisé par rapport au TPGmax pour chaque type de traitement, en fonction du temps chez des volontaires sains.

Lorsque l'insuline humaine est inhalée, le début de l'activité hypoglycémiant intervient en 10 à 20 minutes, l'effet maximum étant obtenu approximativement 2 heures après l'inhalation. La durée d'action est d'environ 6 heures.

Chez les sujets présentant un diabète de type 1 ou de type 2, dans les premières heures suivant l'administration, l'insuline humaine inhalée entraîne une apparition plus rapide de l'effet hypoglycémiant par rapport à l'insuline humaine d'action rapide administrée par voie sous-cutanée.

La variation intra-individuelle de l'activité hypoglycémiant de l'insuline humaine inhalée a été généralement comparable à celle de l'insuline humaine d'action rapide administrée par voie sous-cutanée chez des sujets diabétiques de type 1 et de type 2.

L'utilisation de l'insuline humaine inhalée est associée à une augmentation de la fréquence et des taux d'anticorps anti-insuline. Il n'a pas été observé d'altération des propriétés pharmacodynamiques du glucose avec l'insuline humaine inhalée au cours d'une étude exploratoire prospective de 6 mois effectuée chez des sujets diabétiques de type 1.

Informations sur les essais cliniques

Chez des patients diabétiques de type 1 ou de type 2, les essais cliniques contrôlés ont montré qu'EXUBERA permettait d'obtenir et de maintenir un contrôle efficace de la glycémie, comparable à celui obtenu avec l'insuline humaine d'action rapide administrée par voie sous-cutanée.

Diabète de type 1

Dans les essais cliniques réalisés chez des sujets diabétiques de type 1, les patients traités par EXUBERA en association avec une insuline d'action prolongée ou intermédiaire, ont présenté des réductions de l'HbA1c similaires à celles obtenues chez les patients traités par l'insuline sous-cutanée seule. Le pourcentage de patients ayant atteint une valeur cible d'HbA1c < 7,0 % était comparable dans les deux groupes de traitement.

Les glycémies à jeun chez les patients recevant des schémas thérapeutiques incluant EXUBERA ont été significativement inférieures à celles des patients traités exclusivement par insuline humaine d'action rapide par voie sous-cutanée.

Diabète de type 2

Dans un essai clinique réalisé chez des sujets diabétiques de type 2, les patients traités par EXUBERA en association avec une insuline d'action prolongée ou intermédiaire, ont présenté des variations similaires de l'HbA1c par rapport aux patients traités par l'insuline sous-cutanée seule.

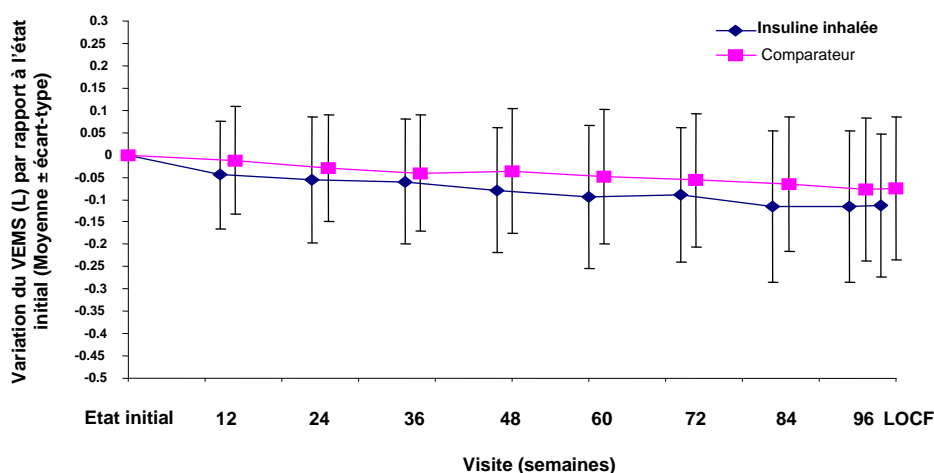
Les glycémies à jeun ont été significativement inférieures chez les patients traités par EXUBERA par rapport à ceux ayant reçu une insuline sous-cutanée.

Dans les essais cliniques incluant des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par des antidiabétiques oraux, les patients ayant reçu un traitement par EXUBERA seul ou en association avec des hypoglycémiant oraux ont présenté des améliorations supérieures de l'HbA1c par rapport aux patients traités uniquement par des hypoglycémiant oraux. Dans la plupart de ces études, le pourcentage de patients ayant obtenu des valeurs d'HbA1c < 7,0 % a été supérieur dans le groupe ayant inclus EXUBERA à celui des patients traités par hypoglycémiant oraux seuls. Chez les patients ayant reçu un traitement comprenant EXUBERA, les concentrations plasmatiques de glucose à jeun étaient similaires ou inférieures à celles des patients traités uniquement par des hypoglycémiant oraux. Chez les patients présentant un diabète de type 2 bien équilibré par des antidiabétiques oraux, le contrôle de la glycémie n'a pas été davantage amélioré par l'insuline inhalée.

Diminution du VEMS

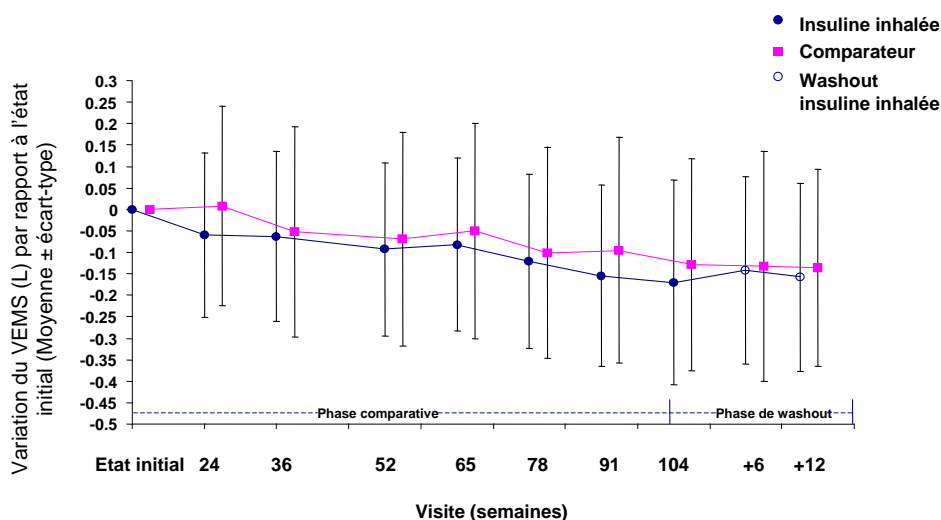
Chez des sujets diabétiques de type 1 ou 2, des études randomisées, en ouvert, en groupes parallèles ont été menées pour observer les modifications du VEMS après l'initiation d'un traitement par EXUBERA. Des diminutions de la fonction pulmonaire ont été observées chez les patients traités aussi bien par EXUBERA que par le comparateur pendant toute la durée des essais (Figures 2 et 3). Après un traitement de 2 ans, de faibles différences entre les groupes de traitement (en faveur du comparateur) ont été observées par rapport à l'état initial, de 0,034L dans le diabète de type 1 et de 0,039L dans le diabète de type 2.

Chez les diabétiques de type 1, par rapport à l'état initial, une diminution du VEMS $\geq 15\%$ a été observée chez 1,3% des sujets traités par EXUBERA et 1,0% des sujets traités par un comparateur ; chez les diabétiques de type 2, ces chiffres étaient de 5,0% chez les patients traités par EXUBERA et 3,4% chez les patients traités par un comparateur.



N=Nombre de sujets à l'état initial, semaine 12, semaine 24, semaine 36, semaine 48, semaine 60, semaine 72, semaine 84, semaine 96, dernière observation à reporter (LOCF).
 Insuline inhalée N = 236, 231, 233, 233, 235, 235, 226, 217, 208, 236. Comparateur N = 253, 238, 252, 248, 252, 249, 230, 224, 216, 253.

Figure 2 : Variation observée du VEMS (L) par rapport à l'état initial chez des patients diabétiques de type 1.



N = Nombre de sujets à l'état initial, semaine 52, semaine 104, semaine +6, semaine +12.
 Insuline inhalée et sevrage thérapeutique en insuline inhalée N=158, 155, 143, 139, 123. Comparateur N=145, 143, 125, 129, 120.

Figure 3 : Variation observée du VEMS (L) par rapport à l'état initial chez des patients diabétiques de type 2.

Dans les essais de phase 2 et 3, 9 patients sur 2498 traités avec EXUBERA sont sortis des essais en raison d'une diminution de la fonction pulmonaire (caractérisée par un VEMS en fin d'étude diminué de 15% ou plus par rapport à l'état initial). Ces patients ont présenté une diminution moyenne du VEMS de 21% (de 16 à 33%) par rapport à l'état initial et étaient traités par EXUBERA durant 23 mois en moyenne. Des examens complémentaires de la fonction pulmonaire réalisés chez 6 des patients ayant arrêté le traitement ont montré une amélioration significative du VEMS après interruption du traitement chez 5 d'entre eux. Un seul patient n'a pas présenté de diminution supplémentaire par rapport à la valeur de fin d'étude. Aucune autre information n'est disponible sur les 3 patients restants qui ont arrêté leur traitement.

Réversibilité du VEMS

Chez les patients diabétiques de type 1, après 12 semaines de traitement, la faible différence de VEMS entre les groupes de traitement (0,010L en faveur du comparateur) a disparu en moins de 2 semaines après l'arrêt d'EXUBERA. Chez les patients diabétiques de type 2, après 2 ans de traitement, la faible différence de VEMS entre les groupes de traitement (0,039L en faveur du comparateur) a disparu en moins de 6 semaines après l'arrêt d'EXUBERA (Figure 3). Dans un groupe plus petit (n=36) de patients diabétiques de type 1 et 2 traités par EXUBERA pendant plus de 36 mois, l'arrêt du traitement a entraîné une augmentation moyenne du VEMS de 0,036L au cours des 6 mois suivants.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'insuline humaine inhalée est administrée par voie pulmonaire. L'insuline humaine inhalée est absorbée aussi rapidement que les analogues rapides de l'insuline et plus rapidement que l'insuline humaine d'action rapide administrée par voie sous-cutanée chez des sujets sains et chez des patients diabétiques de type 1 ou de type 2 (voir Figure 4).

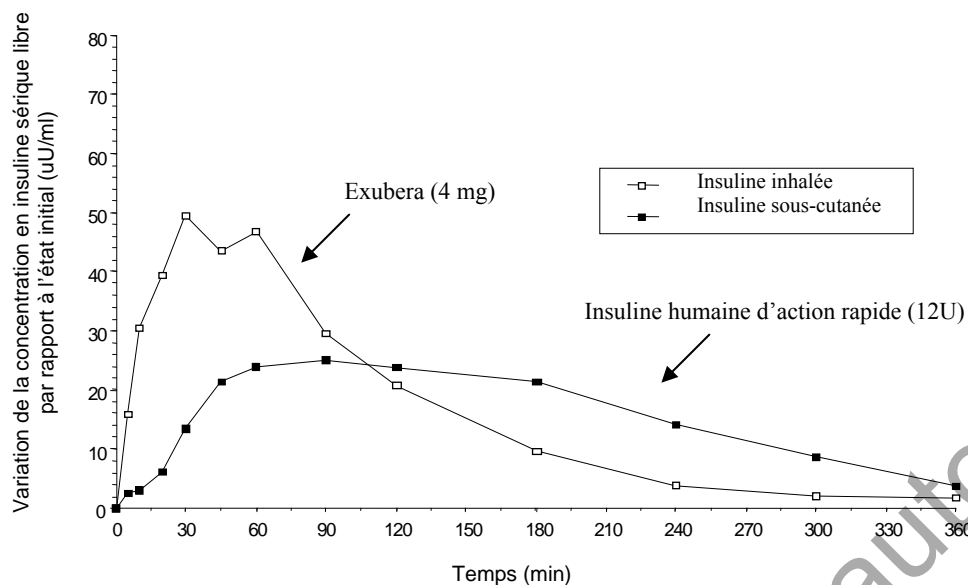


Figure 4 : Variation moyenne des concentrations sériques d'insuline libre ($\mu\text{U/ml}$) après inhalation de 4 mg d'insuline humaine ou après une injection sous-cutanée de 12 UI d'insuline humaine d'action rapide chez des sujets obèses atteints d'un diabète de type 2.

Le délai d'obtention du pic de concentration d'insuline (T_{max}) est généralement égal à la moitié de celui de l'insuline humaine d'action rapide administrée par voie sous-cutanée. Le pic de concentration d'insuline est généralement atteint dans un délai de 45 minutes pour l'insuline humaine inhalée. La variabilité intraindividuelle du délai d'obtention du pic de concentration d'insuline était moindre pour l'insuline humaine inhalée que pour l'insuline humaine sous-cutanée d'action rapide chez des patients diabétiques de type 1 ou de type 2.

Chez les patients diabétiques de type 1, une variabilité intraindividuelle de l'ASC comparable à celle obtenue pour l'insuline humaine d'action rapide administrée par voie sous-cutanée a été observée avec l'insuline humaine inhalée. Concernant la C_{max} , la variabilité intraindividuelle est plus importante avec l'insuline inhalée qu'avec l'insuline humaine d'action rapide administrée par voie sous-cutanée. Chez les patients diabétiques de type 2 obèses, la variabilité intraindividuelle de la C_{max} et de l'ASC a été comparable ou moindre par rapport à l'insuline humaine d'action rapide administrée par voie sous-cutanée.

La biodisponibilité relative d'EXUBERA par rapport à celle de l'insuline humaine sous cutanée d'action rapide est approximativement de 10%. Contrairement aux préparations sous-cutanées d'insuline, la biodisponibilité d'EXUBERA n'est pas influencée par l'Index de Masse corporelle (IMC).

Dans une étude réalisée chez des sujets sains, l'exposition systémique (ASC et C_{max}) de l'insuline humaine inhalée a augmenté de manière approximativement proportionnelle à la dose de 1 mg à 6 mg lorsqu'un maximum de deux plaquettes thermoformées d'un dosage quelconque ou leur association ont été administrées. Dans une étude au cours de laquelle l'administration de trois plaquettes thermoformées de 1 mg a été comparée à celle d'une plaquette thermoformée de 3 mg, les valeurs de C_{max} et ASC obtenues après l'inhalation de 3 plaquettes thermoformées de 1 mg ont été respectivement supérieures d'environ 30% et de 40% par rapport aux valeurs obtenues après l'inhalation d'une plaquette thermoformée de 3 mg. Ces résultats montrent que trois plaquettes thermoformées de 1 mg ne sont pas remplaçables par une plaquette thermoformée de 3 mg (voir rubriques 2, 4.2 et 4.4).

Chez des sujets sains, trois doses de 1 mg sous plaquette thermoformée ont entraîné une biodisponibilité supérieure d'approximativement 40% à celle d'une dose de 3 mg sous plaquette thermoformée. La différence du rapport énergie sur masse entre les doses de 1 mg et 3 mg sous plaquette thermoformée pourrait expliquer ces différences de biodisponibilité ; en effet, avec moins de

poudre dans la plaquette thermoformée, l'inhalateur est plus efficace pour disperser ou désagglomérer la poudre, entraînant une proportion plus importante de particules aérodynamique de plus petite taille pour la dose de 1 mg (voir rubriques 2 et 4.4).

Distribution

Après l'inhalation orale d'une dose unique d'insuline humaine, environ 30% du contenu total de la dose sous plaquette thermoformée restent dans la plaquette thermoformée ou l'inhalateur, 20% sont déposés dans l'oropharynx, 10% dans les voies aériennes supérieures et 40% atteignent les zones profondes du tissu pulmonaire.

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'accumulation pulmonaire de l'insuline humaine inhalée.

Populations particulières

Tabagisme

Le tabagisme augmente fortement la vitesse et l'amplitude d'absorption de l'insuline humaine inhalée (C_{\max} environ 3 à 5 fois plus élevée et ASC environ 2 à 3 fois plus élevée) et peut ainsi augmenter le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Quand EXUBERA est administré à des volontaires sains soumis à 2 heures d'exposition passive à la fumée de cigarette dans un cadre expérimental contrôlé, l'ASC et la C_{\max} de l'insuline diminuent approximativement de 17 et de 30% respectivement (voir rubrique 4.5).

Affections respiratoires (pneumopathie sous-jacente)

Chez des sujets non diabétiques présentant un asthme léger à modéré, l'ASC et la C_{\max} de l'insuline humaine inhalée en l'absence de traitement par bronchodilatateur sont légèrement inférieures à celles de sujets non asthmatiques.

Chez des sujets non diabétiques souffrant de BPCO, l'absorption de l'insuline humaine inhalée est supérieure à celle observée chez les sujets ne présentant pas de BPCO (voir rubrique 4.4).

Chez des sujets non diabétiques présentant un asthme léger à modéré, l'administration de salbutamol 30 minutes avant la prise d'EXUBERA entraîne une augmentation de l'ASC et de la C_{\max} de l'insuline de 25 à 51% par rapport aux valeurs observées lorsqu'EXUBERA est administré seul (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Chez des sujets non diabétiques avec un asthme léger à modéré, l'administration de fluticasone 30 minutes avant la prise d'EXUBERA n'affecte pas la pharmacocinétique d'EXUBERA (voir rubrique 4.5).

Insuffisance rénale

Les effets de l'insuffisance rénale sur l'absorption de l'insuline humaine inhalée n'ont pas été étudiés (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Les effets de l'insuffisance hépatique sur l'absorption de l'insuline humaine inhalée n'ont pas été étudiés (voir rubrique 4.2).

Sexe

Chez des patients diabétiques et non diabétiques, aucune différence apparente de l'absorption de l'insuline humaine inhalée n'est observée entre les hommes et les femmes.

Enfants et adolescents

Chez l'enfant (6 à 11 ans) et l'adolescent (12 à 17 ans) diabétiques de type 1, l'insuline humaine inhalée est absorbée plus rapidement que l'insuline humaine d'action rapide. La biodisponibilité de l'insuline humaine inhalée rapportée à l'insuline humaine d'action rapide administrée par voie sous-cutanée est comparable à celle des patients diabétiques de type 1 adultes (voir rubrique 4.2).

Sujets âgés

Chez le patient diabétique de type 2 âgé, l'insuline humaine inhalée a été absorbée plus rapidement que l'insuline humaine d'action rapide administrée par voie sous-cutanée. La biodisponibilité de l'insuline humaine inhalée rapportée à l'insuline humaine d'action rapide administrée par voie sous-cutanée est comparable à celle observée chez des patients adultes diabétiques de type 2 plus jeunes.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les études de toxicité d'inhalation chez les rats et les singes d'une durée maximale de 6 mois n'ont pas montré de risque particulier pour les voies respiratoires, dû à l'inhalation de la poudre d'insuline.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Glycine
Citrate de sodium (sous forme de dihydrate)
Hydroxyde de sodium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Après la première ouverture du sachet d'emballage en aluminium : 3 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Après ouverture du sachet d'emballage en aluminium : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ne pas mettre au réfrigérateur ni congeler les plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité.

L'inhalateur et ses composants doivent être conservés et utilisés dans un endroit sec.

Ne pas mettre au réfrigérateur ou congeler l'inhalateur d'insuline.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Une carte contient 6 doses sous plaquettes thermoformées prédécoupées (PVC/Aluminium). Cinq cartes sont contenues dans une boîte en plastique transparent thermoformé (PET) avec un dessiccant et recouverte d'un couvercle en plastique transparent (PET). Cette boîte est emballée hermétiquement dans un sachet laminé en aluminium contenant un dessiccant.

Tailles de conditionnement disponibles :

- Boîte en carton de 30 x 1 dose sous plaquette thermoformée prédécoupée en PVC/Aluminium (1 sachet)
- Boîte en carton de 60 x 1 dose sous plaquette thermoformée prédécoupée en PVC/Aluminium (2 sachets)
- Boîte en carton de 90 x 1 dose sous plaquette thermoformée prédécoupée en PVC/Aluminium (3 sachets)
- Boîte en carton de 180 x 1 dose sous plaquette thermoformée prédécoupée en PVC/Aluminium (6 sachets)
- Boîte en carton de 270 x 1 dose sous plaquette thermoformée prédécoupée en PVC/Aluminium (9 sachets)
- Boîte en carton de 60 x 1 dose sous plaquette thermoformée prédécoupée en PVC/Aluminium (2 sachets) et 2 Dispositifs de Libération d'Insuline (DLI) de rechange
- Boîte en carton de 270 x 1 dose sous plaquette thermoformée prédécoupée en PVC/Aluminium (9 sachets) et 6 Dispositifs de Libération d'Insuline (DLI) de rechange
- Un kit contenant 90 x 1 dose sous plaquette thermoformée prédécoupée en PVC/Aluminium (3 sachets), 1 inhalateur d'insuline, 1 chambre d'inhalation de rechange et 6 Dispositifs de Libération d'Insuline (DLI) de rechange

Des conditionnements supplémentaires d'inhalateur d'insuline, de dispositifs de libération d'insuline et de chambre sont disponibles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité d'EXUBERA ne doivent être utilisées qu'avec l'inhalateur d'insuline.

L'inhalateur d'insuline doit être remplacé une fois par an.

Le Dispositif de Libération d'Insuline (DLI) doit être remplacé toutes les deux semaines.

Si l'inhalateur d'insuline est exposé par inadvertance à des conditions extrêmes d'humidité durant son utilisation, ceci conduit habituellement à une diminution de la dose d'insuline délivrée par l'inhalateur. Dans ce cas, le Dispositif de Libération d'Insuline (DLI) doit être changé avant l'inhalation suivante (voir rubrique 4.4).

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Limited
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13, 9NJ
Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

24/01/2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

EXUBERA, 3 mg de poudre pour inhalation en récipient unidose.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose sous plaquette thermoformée contient 3 mg d'insuline humaine.

L'administration de trois doses de 1 mg d'insuline humaine entraîne une exposition significativement plus importante que celle d'une seule dose de 3 mg. Par conséquent, une dose de 3 mg n'est pas interchangeable avec trois doses de 1 mg (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2).

Produite par la technique de l'ADN recombinant sur *Escherichia coli*.

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation en récipient unidose.

Poudre blanche.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

EXUBERA est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte insuffisamment contrôlé par des antidiabétiques oraux et nécessitant une insulinothérapie.

EXUBERA est également indiqué, en complément d'une insuline sous-cutanée d'action prolongée ou intermédiaire, dans le traitement du diabète de type 1 chez l'adulte pour lequel le rapport bénéfice/risque potentiel est en faveur de l'adjonction d'une insuline inhalée (voir rubrique 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

EXUBERA (insuline humaine inhalée) est une insuline humaine d'action rapide utilisée dans le traitement du diabète de type 1 ou de type 2. Afin d'optimiser le contrôle glycémique, l'insuline humaine inhalée peut être utilisée seule ou en association avec des antidiabétiques oraux et/ou des insulines d'action prolongée ou intermédiaire, administrées par voie sous-cutanée.

Le contenu des doses sous plaquettes thermoformées d'EXUBERA à 1 mg et à 3 mg est destiné à être administré par inhalation orale en utilisant exclusivement le dispositif inhalateur réservé à cet effet afin que l'insuline soit absorbée par voie pulmonaire.

L'inhalation consécutive de trois doses de 1 mg entraîne une exposition à l'insuline supérieure à celle provoquée par l'inhalation d'une dose de 3 mg. Par conséquent, trois doses de 1 mg ne doivent pas être substituées à une dose de 3 mg (voir rubriques 2, 4.4 et 5.2).

L'insuline humaine inhalée a un délai d'action plus rapide que celui de l'insuline humaine d'action rapide administrée par voie sous-cutanée. Compte-tenu de sa rapidité d'action, l'insuline humaine inhalée doit être administrée dans les 10 minutes qui précèdent le début du repas.

La posologie initiale et la posologie d'entretien (doses et heures d'administration) seront déterminées de manière individuelle par le médecin, et ajustées en fonction de la réponse individuelle et des besoins du patient (par exemple alimentation, activité physique et mode de vie).

Doses journalières et horaires d'administration

Il n'existe aucune règle établie pour la posologie de l'insuline. Cependant, la posologie quotidienne de départ recommandée est basée sur la formule suivante :

Poids corporel (kg) X 0,15 mg/kg = Posologie journalière totale (mg). La posologie journalière totale doit être répartie en trois prises administrées avant le repas.

Tableau 1. Recommandations des doses initiales d'EXUBERA à administrer avant les repas, en fonction du poids corporel du patient.

Poids du patient	Dosage initial par repas	Dose approximative en UI	Nombre de doses de 1 mg sous plaquette thermoformée	Nombre de doses de 3 mg sous plaquette thermoformée
30 à 39,9 kg	1 mg par repas	3 UI	1	-
40 à 59,9 kg	2 mg par repas	6 UI	2	-
60 à 79,9 kg	3 mg par repas	8 UI	-	1
80 à 99,9 kg	4 mg par repas	11 UI	1	1
100 à 119,9 kg	5 mg par repas	14 UI	2	1
120 à 139,9 kg	6 mg par repas	16 UI	-	2

Une dose de 1 mg d'insuline inhalée correspond approximativement à 3UI d'insuline humaine d'action rapide injectée par voie sous-cutanée. Une dose de 3 mg d'insuline inhalée correspond approximativement à 8UI d'insuline humaine d'action rapide injectée par voie sous-cutanée. Le tableau 1 ci-dessus présente la dose approximative en UI d'insuline humaine d'action rapide correspondant à des doses initiales d'EXUBERA en mg, administrées avant le repas.

Par conséquent, EXUBERA doit être utilisé avec précaution chez les patients de faible poids. L'utilisation d'EXUBERA chez des patients nécessitant une adaptation posologique (titration) à des doses inférieures à 1 mg n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Un ajustement posologique peut s'avérer nécessaire en fonction : de l'importance des repas et de leur composition nutritionnelle, de l'heure de la journée (les besoins en insuline sont plus élevés dans la matinée), des valeurs des glycémies avant le repas, et de la pratique récente ou prévue d'un effort physique.

En cas de maladie respiratoire concomitante (par ex. bronchite, infections des voies respiratoires supérieures), un contrôle strict des glycémies et des ajustements posologiques peuvent s'avérer nécessaires (voir rubrique 4.4).

Pour plus de détails sur l'utilisation de l'inhalateur d'insuline, se référer aux instructions d'utilisation (IDU).

Insuffisances hépatique et rénale

Les besoins en insuline peuvent être diminués chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

Enfants et adolescents

La sécurité d'emploi à long terme de l'insuline inhalée humaine n'a pas été établie pour les populations pédiatriques diabétiques ; par conséquent, l'utilisation de l'insuline inhalée humaine n'est pas recommandée chez les patients âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 5.2).

Sujets âgés

L'expérience avec l'insuline inhalée humaine est limitée chez les patients âgés de 75 ans et plus.

Insuffisance cardiaque

L'expérience avec l'insuline inhalée humaine étant très limitée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, son utilisation n'est par conséquent pas recommandée chez ces patients en particulier ceux présentant une fonction pulmonaire significativement altérée.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;

Hypoglycémie ;

Les patients ne doivent pas fumer au cours du traitement par EXUBERA, et doivent avoir arrêté de fumer au moins six mois avant le début du traitement par EXUBERA. Si un patient commence ou recommence à fumer, EXUBERA doit être interrompu immédiatement en raison du risque accru d'hypoglycémie, et un traitement alternatif doit être utilisé (voir rubrique 5.2).

Asthme sévère, instable ou insuffisamment contrôlé ;

BronchoPneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) sévère (stade III ou IV de la classification GOLD).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Des instructions précises concernant l'utilisation de l'inhalateur (voir IDU) doivent être données aux patients débutant un traitement par EXUBERA :

- La poudre d'insuline doit être inhalée de manière lente et régulière par l'embout buccal ;
 - Les patients doivent alors retenir leur respiration pendant 5 secondes et expirer normalement.
- Une bonne technique d'inhalation doit être employée afin d'assurer une délivrance du principe actif régulière et optimale.

Lors de l'administration, les patients doivent éviter d'exposer le produit à une forte humidité ou des conditions d'humidité relative élevées, par exemple une salle de bains embuée.

Si l'inhalateur d'insuline est exposé par inadvertance à des conditions extrêmes d'humidité pendant son utilisation, ceci conduit habituellement à une diminution de la dose d'insuline délivrée par l'inhalateur. Dans ce cas, le Dispositif de Libération de l'Insuline (D.L.I.) doit être remplacé avant l'inhalation suivante (voir rubrique 6.6).

Dosage

Tout changement de type ou de marque d'insuline doit se faire sous surveillance médicale stricte ; en effet, un changement de posologie peut s'avérer nécessaire.

L'inhalation consécutive de trois doses de 1 mg entraîne une exposition à l'insuline supérieure à celle provoquée par l'inhalation d'une dose de 3 mg. Par conséquent, trois doses de 1 mg ne doivent pas être substituées à une dose de 3 mg (voir rubriques 2, 4.2 et 5.2).

Si la dose de 3 mg est temporairement indisponible, deux doses de 1 mg peuvent lui être substituées ; dans ce cas, la glycémie devra être étroitement surveillée.

Une dose de 1 mg d'insuline inhalée correspond approximativement à 3UI d'insuline humaine d'action rapide injectée par voie sous-cutanée. Par conséquent, EXUBERA doit être utilisé avec précaution chez les patients de faible poids. L'utilisation d'EXUBERA chez des patients nécessitant une adaptation posologique (titration) avec des doses inférieures à 1 mg n'est pas recommandée (voir rubrique 4.2).

Hypoglycémie

L'hypoglycémie, en général l'effet indésirable le plus fréquent associé à une insulinothérapie (dont EXUBERA) et de nombreux antidiabétiques oraux, peut survenir si, par rapport aux besoins, la dose d'insuline administrée est trop élevée. Des hypoglycémies sévères, en particulier si elles sont récurrentes, peuvent entraîner des lésions neurologiques. Des épisodes prolongés ou sévères d'hypoglycémie peuvent menacer le pronostic vital.

Les symptômes d'hypoglycémie apparaissent généralement de manière brutale. Ils peuvent se traduire par : des sueurs froides, une peau froide et pâle, une fatigue, une nervosité ou des tremblements, une anxiété, une fatigue inhabituelle ou une faiblesse, une confusion, une difficulté de concentration, une somnolence, une faim excessive, des modifications de la vision, des céphalées, des nausées et des palpitations. Une hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de connaissance et/ou des convulsions et peut conduire à une altération temporaire ou permanente des fonctions cérébrales voire même au décès.

L'hypoglycémie peut généralement être corrigée par la prise immédiate d'hydrates de carbone. Afin de pouvoir agir immédiatement, les patients doivent porter du glucose en permanence sur eux.

L'omission d'un repas ou une activité physique intense non prévue peuvent entraîner une hypoglycémie.

Les signes annonciateurs d'hypoglycémie habituels peuvent être modifiés chez les patients pour lesquels le contrôle de la glycémie est considérablement amélioré comme par exemple par un traitement intensif par insuline ; ces patients doivent être informés de cette éventualité.

Chez les patients atteints d'un diabète ancien, les signes annonciateurs habituels peuvent disparaître.

Quelques patients ayant présenté des réactions hypoglycémiques lors du passage d'une insuline d'origine animale à une insuline humaine ont rapporté des signes annonciateurs précoces d'hypoglycémie moins prononcés ou différents de ceux rencontrés avec leur précédente insuline.

Avant d'entreprendre un voyage avec décalage horaire, le patient doit consulter un médecin ; en effet, la prise d'insuline et des repas peut se faire à des heures différentes.

Une posologie inadéquate ou une interruption du traitement en particulier chez les diabétiques insulino dépendants, peut entraîner une hyperglycémie ou une acidocétose diabétique, situations qui sont potentiellement létales.

En association avec d'autres agents hypoglycémisants, la posologie de chacun des médicaments doit être soigneusement ajustée afin de déterminer la dose optimale nécessaire et obtenir ainsi l'effet pharmacologique recherché.

Les besoins en insuline peuvent être modifiés au cours d'affections concomitantes, telles qu'une maladie, des troubles émotionnels ou un stress.

Sécurité pulmonaire

Affections respiratoires sous-jacentes

Les données concernant la sécurité d'utilisation chez les patients présentant une affection pulmonaire telle que l'asthme ou la BPCO étant limitées, EXUBERA ne doit pas être utilisé chez ces patients.

L'utilisation concomitante de bronchodilatateurs tels que le salbutamol, pour soulager des symptômes respiratoires aigus, peut augmenter l'absorption d'EXUBERA et majorer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.5).

Appareil respiratoire

Un bronchospasme peut rarement survenir. Si une telle réaction survient chez un patient, le patient devra interrompre l'administration d'EXUBERA et immédiatement consulter un médecin. La reprise du traitement par EXUBERA doit tenir soigneusement compte du risque encouru et ne sera réalisée que sous surveillance médicale étroite dans une structure appropriée.

Diminution de la fonction pulmonaire

Dans les essais cliniques, des différences faibles mais conséquentes sur la diminution de la fonction pulmonaire (en particulier le Volume Expiratoire Maximal Secondé (VEMS)) ont été observées entre les groupes de traitement, en faveur des sujets traités par le comparateur. Dans les essais cliniques de plus de 2 ans, il n'a pas été observé de diminution brutale au-delà de 3-6 mois. Après deux ans de traitement, ces faibles différences entre les groupes de traitement ont disparu dans les 6 semaines suivant l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Une évaluation initiale de la fonction pulmonaire (par ex. spirométrie pour mesurer le VEMS) doit être effectuée chez tous les patients démarrant un traitement par EXUBERA. L'efficacité et la sécurité de l'insuline humaine inhalée chez les patients ayant un VEMS < 70% de la capacité vitale n'ont pas été démontrées, par conséquent l'utilisation de l'insuline humaine inhalée chez ces patients n'est donc pas recommandée. Une mesure de suivi de la fonction pulmonaire est recommandée après les 6 premiers mois de traitement. Si à 6 mois une diminution du VEMS inférieure à 15% est constatée, une spirométrie doit être répétée à un an et ensuite annuellement. Si à 6 mois, une diminution de 15 à 20% ou de plus de 500 ml de la fonction pulmonaire initiale est observée, une spirométrie doit être répétée à 3 mois.

Chez les patients avec une diminution confirmée de la VEMS supérieure à 20% de l'état initial (constatée lors d'au moins deux examens consécutifs à 3-4 semaines d'intervalle), le traitement par EXUBERA doit être interrompu et le patient surveillé en tenant compte de son état clinique. Il n'existe pas de données sur la reprise du traitement par EXUBERA chez les patients dont la fonction pulmonaire est redevenue normale.

En cas de survenue d'une dyspnée chez des patients traités par EXUBERA, un examen clinique à la recherche d'une étiologie pulmonaire ou cardiaque doit être effectué. En cas de survenue d'un œdème pulmonaire ou d'une diminution de la fonction pulmonaire cliniquement significative, EXUBERA doit être arrêté et remplacé par une insuline injectable.

Affections respiratoires concomitantes

Au cours des études cliniques, EXUBERA a été administré à des patients présentant des affections respiratoires concomitantes (par exemple bronchite, infection des voies respiratoires supérieures). Dans ces essais, aucune augmentation du risque d'hypoglycémie ni de diminution du contrôle glycémique n'a été observée. En cas d'affection respiratoire concomitante, une surveillance étroite de la glycémie et un ajustement posologique peuvent s'avérer nécessaires en fonction des patients (voir rubrique 4.2). Aucune donnée n'est disponible sur EXUBERA chez les patients présentant une pneumonie.

Anciens fumeurs

Au cours des études cliniques d'EXUBERA, 6 nouveaux cas de cancer primitif du poumon ont été diagnostiqués chez les patients traités par EXUBERA, et 1 nouveau cas chez les patients traités par un comparateur. Un cas de cancer primitif du poumon a également été rapporté chez un patient traité par EXUBERA dans le cadre de la surveillance post-commercialisation. Dans les essais cliniques contrôlés d'EXUBERA, l'incidence des nouveaux cas de cancers primitif du poumon a été de 0,130 pour cent patient-années d'exposition au médicament étudié (5 cas pour 3800 patient-années) chez les patients traités par EXUBERA et de 0,03 (1 cas pour 3900 patient-années) pour les patients traités par un comparateur. Le nombre restreint de cas n'a pas permis de déterminer si l'apparition de ces événements était reliée à EXUBERA. Tous les patients chez qui un cancer du poumon a été diagnostiqué avaient un passé de fumeur de cigarettes.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Plusieurs substances affectent le métabolisme du glucose, et peuvent nécessiter un ajustement de la posologie d'insuline :

Les substances pouvant majorer l'effet hypoglycémiant et augmenter la susceptibilité à l'hypoglycémie incluent les antidiabétiques oraux, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), les agents bêta-bloquants non sélectifs, les salicylates et les antibiotiques de la classe des sulfamides.

L'administration de salbutamol avant la prise d'EXUBERA peut augmenter l'absorption d'insuline (voir rubrique 5.2).

L'administration de fluticasone avant la prise d'EXUBERA ne semble pas modifier l'absorption d'insuline (voir rubrique 5.2).

Le tabagisme actif augmente considérablement la vitesse et l'amplitude de l'absorption d'EXUBERA, alors que chez des non-fumeurs le tabagisme passif les diminue (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Les substances pouvant réduire les effets hypoglycémians incluent les corticoïdes, le danazol, les contraceptifs oraux, les hormones thyroïdiennes, les hormones de croissance, les sympathomimétiques et les thiazidiques. L'octréotide/lanréotide peuvent entraîner aussi bien une diminution qu'une augmentation des besoins en insuline.

Les bêta-bloquants peuvent masquer les symptômes d'une hypoglycémie. L'alcool peut intensifier et prolonger les effets hypoglycémians de l'insuline.

L'administration d'EXUBERA 10 minutes avant la prise de salbutamol n'a pas affecté la réponse bronchodilatatrice au salbutamol chez des sujets non diabétiques présentant un asthme léger à modéré.

Les autres médicaments susceptibles d'altérer l'absorption pulmonaire ou la perméabilité des poumons n'ont pas été étudiés. Chez ces patients, une surveillance étroite des glycémies et une adaptation progressive de la posologie en fonction de la réponse sont recommandées si l'insuline humaine inhalée est utilisée. L'utilisation concomitante d'EXUBERA avec ce type de médicaments devra être effectuée avec précaution.

4.6 Grossesse et allaitement

Aucune expérience clinique sur l'utilisation d'EXUBERA au cours de la grossesse n'est disponible. L'insuline inhalée induit fréquemment des anticorps anti-insuline pour lesquels le risque pour le fœtus n'est pas connu. Par conséquent, EXUBERA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. En cas de début de grossesse chez une patiente traitée par EXUBERA, une insuline sous-cutanée appropriée doit être administrée à la place de l'insuline inhalée.

Les femmes allaitant peuvent nécessiter des ajustements de la dose d'insuline et de l'alimentation.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Comme pour les autres insulines, les capacités de concentration et de réaction du patient peuvent être altérées en cas d'hypoglycémie. Cette situation peut constituer un risque important en particulier en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

La sécurité d'emploi d'EXUBERA seul ou en association avec une insuline sous-cutanée ou des hypoglycémifiants oraux a été évaluée dans des études cliniques comportant plus de 2700 patients diabétiques de type 1 ou de type 2, dont plus de 1975 adultes exposés pendant plus de 6 mois et plus de 745 adultes pendant plus de 2 ans.

Le tableau ci-dessous présente les effets secondaires observés dans les études cliniques contrôlées incluant plus de 1970 patients exposés à EXUBERA.

Système corporel	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100)
Infections et infestations			Pharyngite
Troubles du Métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Dyspnée Toux productive Irritation de la gorge Sécheresse de la gorge	Epistaxis Bronchospasme Respiration sifflante Dysphonie Douleur pharyngolaryngienne Affections des amygdales
Affections gastro-intestinales			Sécheresse buccale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Douleurs thoraciques

Remarque : Deux cas d'épanchement pleural pour lesquels un lien avec le traitement ne peut être exclu ont été observés au cours des études cliniques réalisées incluant les études d'extension non contrôlées,

Hypoglycémie

Comme avec les autres insulines, l'effet indésirable le plus fréquemment observé chez les patients traités par EXUBERA est l'hypoglycémie.

Toux

Une toux généralement peu sévère peut apparaître quelques secondes à quelques minutes après l'inhalation d'insuline. Cette toux diminue avec le temps mais a nécessité l'arrêt du traitement par EXUBERA chez 1% des patients.

Dyspnée

La majorité (> 95%) des dyspnées observées était considérée comme étant légères à modérées. Chez les patients traités par EXUBERA, 0,4% ont arrêté le traitement en raison d'une dyspnée.

Douleur thoracique

Différents symptômes thoraciques ont été rapportés en tant qu'effet indésirable lié au traitement et ont été regroupés sous le terme de douleurs thoraciques non spécifiques. La majorité (> 95%) de ces événements a été considérée comme légers à modérés. Un patient traité par EXUBERA et un patient traité par un comparateur ont arrêté le traitement en raison de douleurs thoraciques. L'incidence des événements indésirables en relation avec une coronaropathie quelle qu'en soit la cause, comme l'angine de poitrine ou l'infarctus du myocarde, n'était cependant pas augmentée sous EXUBERA.

Autres réactions

Diminution du VEMS

Des différences considérées comme faibles de diminution du VEMS ont été observées entre les groupes patients traités par EXUBERA et ceux traités par un comparateur. Dans les études cliniques d'une durée jusqu'à 2 ans, aucune diminution brutale n'a été constatée au-delà de 3-6 mois. Après 2 ans de traitement, l'arrêt d'EXUBERA a entraîné une disparition des différences entre les groupes de traitement en moins de 6 semaines (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Une diminution du VEMS $\geq 15\%$ par rapport à l'état initial a été observée chez 1,3% des diabétiques de type 1 traités par EXUBERA et chez 5,0% des diabétiques de type 2 traités par EXUBERA.

Anticorps anti-insuline

Des anticorps anti-insuline peuvent se développer lors de tout traitement par insuline y compris par EXUBERA. Dans les essais cliniques, chez les patients qui ont remplacé leur insuline humaine sous-cutanée par EXUBERA, des anticorps anti-insuline se sont développés plus fréquemment et les taux moyens d'anticorps anti-insuline étaient supérieurs que chez les patients qui sont restés sous insuline humaine sous-cutanée. Chez les patients diabétiques de type 1, les taux d'anticorps anti-insuline étaient supérieurs à ceux de patients diabétiques de type 2 ; ces taux se stabilisaient en plateau dans les 6 à 12 mois d'exposition dans les deux groupes. Aucune significativité clinique de ces anticorps n'a été observée.

Réactions d'hypersensibilité

Comme avec d'autres insulines, de rares réactions allergiques généralisées peuvent se produire. Ces réactions à l'insuline ou aux excipients peuvent se traduire par des réactions cutanées généralisées, un œdème de Quincke, un bronchospasme, une hypotension voire un choc, et sont susceptibles d'engager le pronostic vital (voir rubrique 4.4 Appareil respiratoire).

Oedèmes et anomalies de réfraction oculaire

Un traitement par insuline peut entraîner une rétention sodée et des œdèmes. Des anomalies de la réfraction oculaire peuvent survenir au début d'une insulinothérapie. Ces effets sont généralement transitoires.

4.9 Surdosage

Une hypoglycémie peut survenir à la suite d'un apport excessif d'insuline par rapport à la consommation alimentaire, les dépenses énergétiques ou les deux.

Les épisodes d'hypoglycémie peu sévères peuvent généralement être traités par l'administration orale d'hydrates de carbone. Des ajustements de la posologie, de la répartition des repas ou de l'exercice physique peuvent s'avérer nécessaires.

Des épisodes plus sévères, avec coma, crises d'épilepsie ou troubles neurologiques, peuvent être traités par l'administration intramusculaire / sous-cutanée de glucagon (0,5 à 1 mg) ou par l'administration intraveineuse de glucose concentré. Si le patient ne répond pas au glucagon dans les 10 à 15 minutes, le glucose doit également être administré par voie intraveineuse.

Après reprise de la conscience, il est recommandé d'administrer des hydrates de carbone par voie orale pour prévenir une rechute du patient.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicament utilisé dans le traitement du diabète, code ATC : A10AF01

Mécanisme d'action

L'insuline humaine diminue la glycémie et favorise les effets anabolisants, tout en diminuant les effets catabolisants, augmente le transport du glucose dans les cellules ainsi que la formation du glycogène dans les muscles et dans le foie, et améliore l'utilisation du pyruvate. Elle inhibe la glycogénolyse et la néoglucogénèse, augmente la lipogenèse dans le foie et le tissu adipeux, et inhibe la lipolyse. Elle favorise également le captage des acides aminés dans les cellules ainsi que la synthèse des protéines, et elle augmente le captage du potassium dans les cellules.

L'insuline humaine inhalée, comme les analogues de l'insuline à action rapide, présente une apparition plus rapide de l'activité hypoglycémiant par rapport à l'insuline humaine soluble administrée par voie sous-cutanée. La durée de l'activité hypoglycémiant de l'insuline humaine inhalée est comparable à celle de l'insuline humaine d'action rapide administrée par voie sous-cutanée, et plus longue que celle des analogues de l'insuline à action rapide (voir Figure 1).

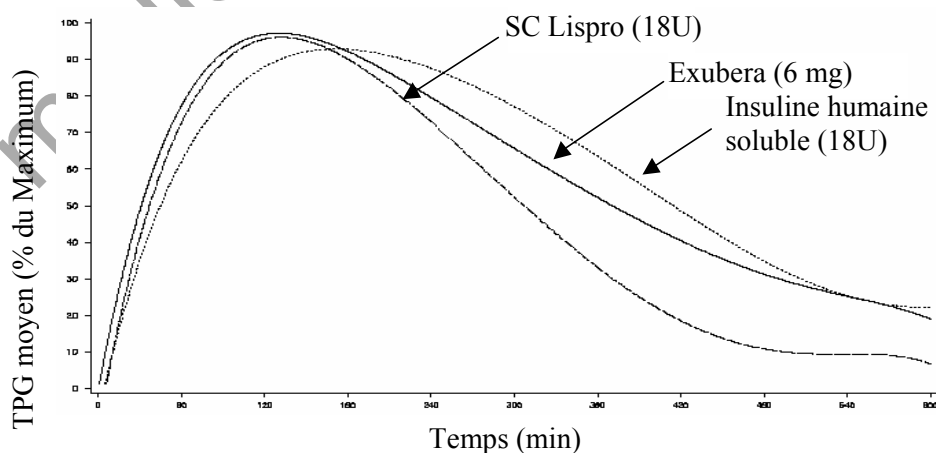


Figure 1. Taux de perfusion de glucose (TPG) moyen, normalisé par rapport au TPGmax pour chaque type de traitement, en fonction du temps chez des volontaires sains.

Lorsque l'insuline humaine est inhalée, le début de l'activité hypoglycémiant intervient en 10 à 20 minutes, l'effet maximum étant obtenu approximativement 2 heures après l'inhalation. La durée d'action est d'environ 6 heures.

Chez les sujets présentant un diabète de type 1 ou de type 2, dans les premières heures suivant l'administration, l'insuline humaine inhalée entraîne une apparition plus rapide de l'effet hypoglycémiant par rapport à l'insuline humaine d'action rapide administrée par voie sous-cutanée.

La variation intra-individuelle de l'activité hypoglycémiant de l'insuline humaine inhalée a été généralement comparable à celle de l'insuline humaine d'action rapide administrée par voie sous-cutanée chez des sujets diabétiques de type 1 et de type 2.

L'utilisation de l'insuline humaine inhalée est associée à une augmentation de la fréquence et des taux d'anticorps anti-insuline. Il n'a pas été observé d'altération des propriétés pharmacodynamiques du glucose avec l'insuline humaine inhalée au cours d'une étude exploratoire prospective de 6 mois effectuée chez des sujets diabétiques de type 1.

Informations sur les essais cliniques

Chez des patients diabétiques de type 1 ou de type 2, les essais cliniques contrôlés ont montré qu'EXUBERA permettait d'obtenir et de maintenir un contrôle efficace de la glycémie, comparable à celui obtenu avec l'insuline humaine d'action rapide administrée par voie sous-cutanée.

Diabète de type 1

Dans les essais cliniques réalisés chez des sujets diabétiques de type 1, les patients traités par EXUBERA en association avec une insuline d'action prolongée ou intermédiaire, ont présenté des réductions de l'HbA1c similaires à celles obtenues chez les patients traités par l'insuline sous-cutanée seule. Le pourcentage de patients ayant atteint une valeur cible d'HbA1c < 7,0 % était comparable dans les deux groupes de traitement.

Les glycémies à jeun chez les patients recevant des schémas thérapeutiques incluant EXUBERA ont été significativement inférieures à celles des patients traités exclusivement par insuline humaine d'action rapide par voie sous-cutanée.

Diabète de type 2

Dans un essai clinique réalisé chez des sujets diabétiques de type 2, les patients traités par EXUBERA en association avec une insuline d'action prolongée ou intermédiaire, ont présenté des variations similaires de l'HbA1c par rapport aux patients traités par l'insuline sous-cutanée seule.

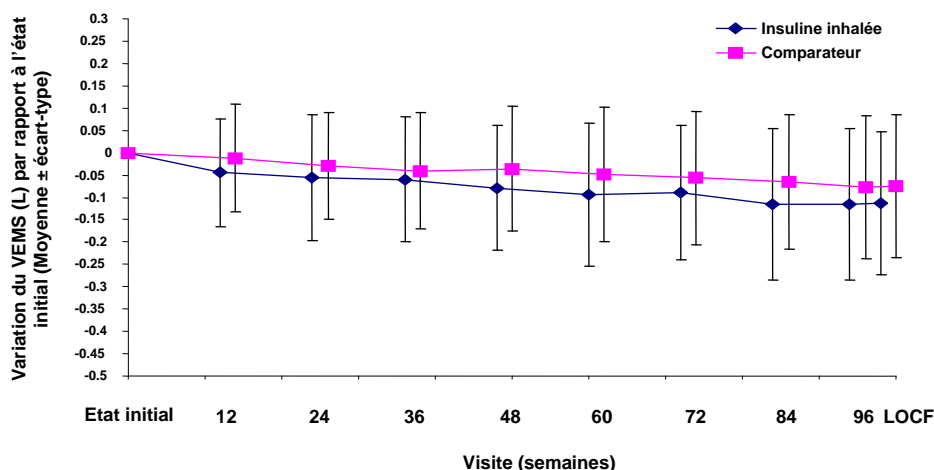
Les glycémies à jeun ont été significativement inférieures chez les patients traités par EXUBERA par rapport à ceux ayant reçu une insuline sous-cutanée.

Dans les essais cliniques incluant des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par des antidiabétiques oraux, les patients ayant reçu un traitement par EXUBERA seul ou en association avec des hypoglycémiant oraux ont présenté des améliorations supérieures de l'HbA1c par rapport aux patients traités uniquement par des hypoglycémiant oraux. Dans la plupart de ces études, le pourcentage de patients ayant obtenu des valeurs d'HbA1c < 7,0 % a été supérieur dans le groupe ayant inclus EXUBERA à celui des patients traités par hypoglycémiant oraux seuls. Chez les patients ayant reçu un traitement comprenant EXUBERA, les concentrations plasmatiques de glucose à jeun étaient similaires ou inférieures à celles des patients traités uniquement par des hypoglycémiant oraux. Chez les patients présentant un diabète de type 2 bien équilibré par des antidiabétiques oraux, le contrôle de la glycémie n'a pas été davantage amélioré par l'insuline inhalée.

Diminution du VEMS

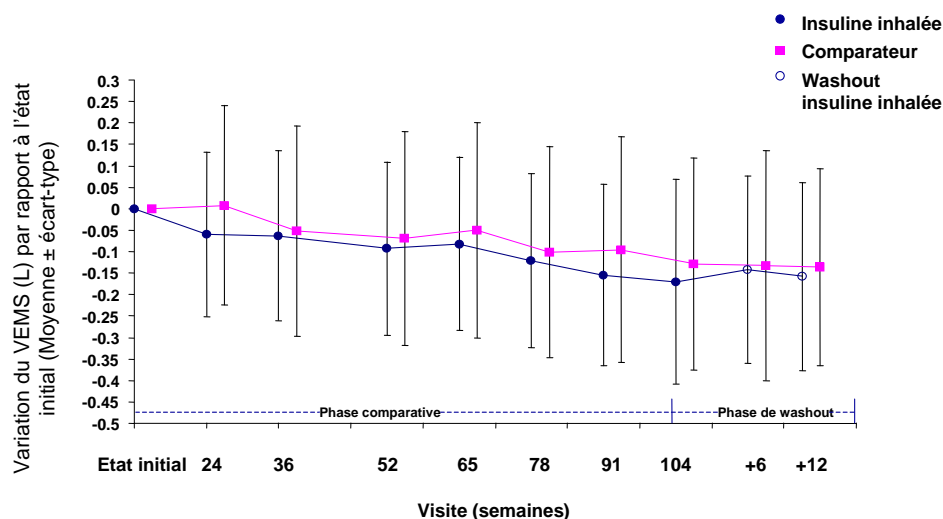
Chez des sujets diabétiques de type 1 ou 2, des études randomisées, en ouvert, en groupes parallèles ont été menées pour observer les modifications du VEMS après l'initiation d'un traitement par EXUBERA. Des diminutions de la fonction pulmonaire ont été observées chez les patients traités aussi bien par EXUBERA que par le comparateur pendant toute la durée des essais (Figures 2 et 3). Après un traitement de 2 ans, de faibles différences entre les groupes de traitement (en faveur du comparateur) ont été observées par rapport à l'état initial, de 0,034L dans le diabète de type 1 et de 0,039L dans le diabète de type 2.

Chez les diabétiques de type 1, par rapport à l'état initial, une diminution du VEMS $\geq 15\%$ a été observée chez 1,3% des sujets traités par EXUBERA et 1,0% des sujets traités par un comparateur ; chez les diabétiques de type 2, ces chiffres étaient de 5,0% chez les patients traités par EXUBERA et 3,4% chez les patients traités par un comparateur.



N=Nombre de sujets à l'état initial, semaine 12, semaine 24, semaine 36, semaine 48, semaine 60, semaine 72, semaine 84, semaine 96, dernière observation à reporter (LOCF).
 Insuline inhalée N = 236, 231, 233, 233, 235, 235, 226, 217, 208, 236. Comparateur N = 253, 238, 252, 248, 252, 249, 230, 224, 216, 253.

Figure 2 : Variation observée du VEMS (L) par rapport à l'état initial chez des patients diabétiques de type 1



N = Nombre de sujets à l'état initial, semaine 52, semaine 104, semaine +6, semaine +12.
 Insuline inhalée et sevrage thérapeutique en insuline inhalée N=158, 155, 143, 139, 123. Comparateur N=145, 143, 125, 129, 120.

Figure 3 : Variation observée du VEMS (L) par rapport à l'état initial chez des patients diabétiques de type 2

Dans les essais de phase 2 et 3, 9 patients sur 2498 traités avec EXUBERA sont sortis des essais en raison d'une diminution de la fonction pulmonaire (caractérisée par un VEMS en fin d'étude diminué de 15% ou plus par rapport à l'état initial). Ces patients ont présenté une diminution moyenne du VEMS de 21% (de 16 à 33%) par rapport à l'état initial et étaient traités par EXUBERA durant 23 mois en moyenne. Des examens complémentaires de la fonction pulmonaire réalisés chez 6 des patients ayant arrêté le traitement ont montré une amélioration significative du VEMS après interruption du traitement chez 5 d'entre eux. Un seul patient n'a pas présenté de diminution supplémentaire par rapport à la valeur de fin d'étude. Aucune autre information n'est disponible sur les 3 patients restants qui ont arrêté leur traitement.

Réversibilité du VEMS

Chez les patients diabétiques de type 1, après 12 semaines de traitement, la faible différence de VEMS entre les groupes de traitement (0,010L en faveur du comparateur) a disparu en moins de 2 semaines après l'arrêt d'EXUBERA. Chez les patients diabétiques de type 2, après 2 ans de traitement, la faible différence de VEMS entre les groupes de traitement (0,039L en faveur du comparateur) a disparu en moins de 6 semaines après l'arrêt d'EXUBERA (Figure 3). Dans un groupe plus petit (n=36) de patients diabétiques de type 1 et 2 traités par EXUBERA pendant plus de 36 mois, l'arrêt du traitement a entraîné une augmentation moyenne du VEMS de 0,036L au cours des 6 mois suivants.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'insuline humaine inhalée est administrée par voie pulmonaire. L'insuline humaine inhalée est absorbée aussi rapidement que les analogues rapides de l'insuline et plus rapidement que l'insuline humaine d'action rapide administrée par voie sous-cutanée chez des sujets sains et chez des patients diabétiques de type 1 ou de type 2 (voir Figure 4).

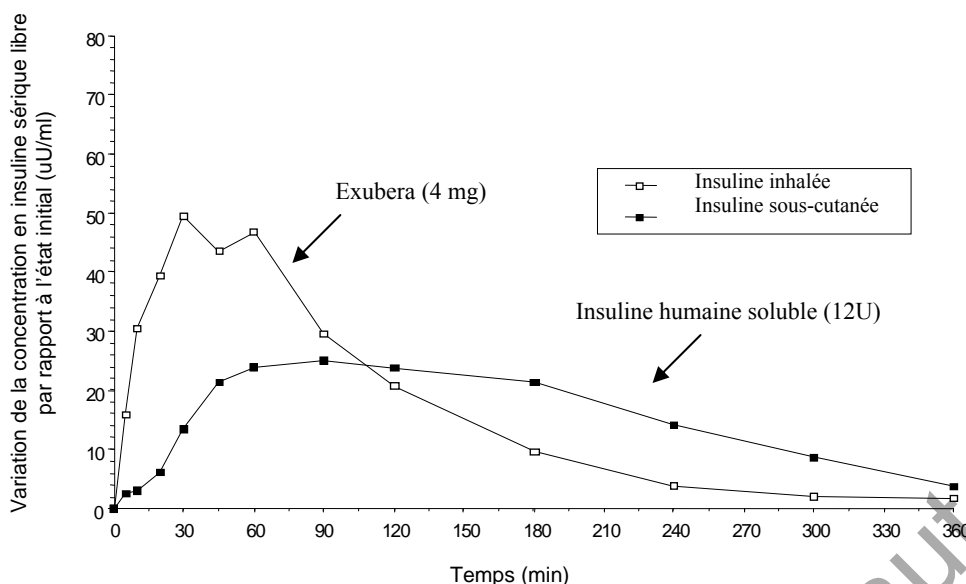


Figure 4 : Variation moyenne des concentrations sériques d'insuline libre ($\mu\text{U/ml}$) après inhalation de 4 mg d'insuline humaine ou après une injection sous-cutanée de 12 UI d'insuline humaine d'action rapide chez des sujets obèses atteints d'un diabète de type 2.

Le délai d'obtention du pic de concentration d'insuline (T_{max}) est généralement égal à la moitié de celui de l'insuline humaine d'action rapide administrée par voie sous-cutanée. Le pic de concentration d'insuline est généralement atteint dans un délai de 45 minutes pour l'insuline humaine inhalée. La variabilité intraindividuelle du délai d'obtention du pic de concentration d'insuline était moindre pour l'insuline humaine inhalée que pour l'insuline humaine sous-cutanée d'action rapide chez des patients diabétiques de type 1 ou de type 2.

Chez les patients diabétiques de type 1, une variabilité intraindividuelle de l'ASC comparable à celle obtenue pour l'insuline humaine d'action rapide administrée par voie sous-cutanée a été observée avec l'insuline humaine inhalée. Concernant la C_{max} , la variabilité intraindividuelle est plus importante avec l'insuline inhalée qu'avec l'insuline humaine d'action rapide administrée par voie sous-cutanée. Chez les patients diabétiques de type 2 obèses, la variabilité intraindividuelle de la C_{max} et de l'ASC a été comparable ou moindre par rapport à l'insuline humaine d'action rapide administrée par voie sous-cutanée.

La biodisponibilité relative d'EXUBERA par rapport à celle de l'insuline humaine sous cutanée d'action rapide est approximativement de 10%. Contrairement aux préparations sous-cutanées d'insuline, la biodisponibilité d'EXUBERA n'est pas influencée par l'Index de Masse corporelle (IMC).

Dans une étude réalisée chez des sujets sains, l'exposition systémique (ASC et C_{max}) de l'insuline humaine inhalée a augmenté de manière approximativement proportionnelle à la dose de 1 mg à 6 mg lorsqu'un maximum de deux plaquettes thermoformées d'un dosage quelconque ou leur association ont été administrées. Dans une étude au cours de laquelle l'administration de trois plaquettes thermoformées de 1 mg a été comparée à celle d'une plaquette thermoformée de 3 mg, les valeurs de C_{max} et ASC obtenues après l'inhalation de 3 plaquettes thermoformées de 1 mg ont été respectivement supérieures d'environ 30% et de 40% par rapport aux valeurs obtenues après l'inhalation d'une plaquette thermoformée de 3 mg. Ces résultats montrent que trois plaquettes thermoformées de 1 mg ne sont pas remplaçables par une plaquette thermoformée de 3 mg (voir rubriques 2, 4.2 et 4.4).

Chez des sujets sains, trois doses de 1 mg sous plaquette thermoformée ont entraîné une biodisponibilité supérieure d'approximativement 40% à celle d'une dose de 3 mg sous plaquette thermoformée. La différence du rapport énergie sur masse entre les doses de 1 mg et 3 mg sous plaquette thermoformée pourrait expliquer ces différences de biodisponibilité ; en effet, avec moins de poudre dans la plaquette thermoformée, l'inhalateur est plus efficace pour disperser ou désagglomérer

la poudre, entraînant une proportion plus importante de particules aérodynamique de plus petite taille pour la dose de 1 mg (voir rubriques 2 et 4.4).

Distribution

Après l'inhalation orale d'une dose unique d'insuline humaine, environ 30% du contenu total de la dose sous plaquette thermoformée restent dans la plaquette thermoformée ou l'inhalateur, 20% sont déposés dans l'oropharynx, 10% dans les voies aériennes supérieures et 40% atteignent les zones profondes du tissu pulmonaire.

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'accumulation pulmonaire de l'insuline humaine inhalée.

Populations particulières

Tabagisme

Le tabagisme augmente fortement la vitesse et l'amplitude d'absorption de l'insuline humaine inhalée (C_{\max} environ 3 à 5 fois plus élevée et ASC environ 2 à 3 fois plus élevée) et peut ainsi augmenter le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Quand EXUBERA est administré à des volontaires sains soumis à 2 heures d'exposition passive à la fumée de cigarette dans un cadre expérimental contrôlé, l'ASC et la C_{\max} de l'insuline diminuent approximativement de 17 et de 30% respectivement (voir rubrique 4.5).

Affections respiratoires (pneumopathie sous-jacente)

Chez des sujets non diabétiques présentant un asthme léger à modéré, l'ASC et la C_{\max} de l'insuline humaine inhalée en l'absence de traitement par bronchodilatateur sont légèrement inférieures à celles de sujets non asthmatiques.

Chez des sujets non diabétiques souffrant de BPCO, l'absorption de l'insuline humaine inhalée est supérieure à celle observée chez les sujets ne présentant pas de BPCO (voir rubrique 4.4).

Chez des sujets non diabétiques présentant un asthme léger à modéré, l'administration de salbutamol 30 minutes avant la prise d'EXUBERA entraîne une augmentation de l'ASC et de la C_{\max} de l'insuline de 25 à 51% par rapport aux valeurs observées lorsqu'EXUBERA est administré seul (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Chez des sujets non diabétiques avec un asthme léger à modéré, l'administration de fluticasone 30 minutes avant la prise d'EXUBERA n'affecte pas la pharmacocinétique d'EXUBERA (voir rubrique 4.5).

Insuffisance rénale

Les effets de l'insuffisance rénale sur l'absorption de l'insuline humaine inhalée n'ont pas été étudiés (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Les effets de l'insuffisance hépatique sur l'absorption de l'insuline humaine inhalée n'ont pas été étudiés (voir rubrique 4.2).

Sexe

Chez des patients diabétiques et non diabétiques, aucune différence apparente de l'absorption de l'insuline humaine inhalée n'est observée entre les hommes et les femmes.

Enfants et adolescents

Chez l'enfant (6 à 11 ans) et l'adolescent (12 à 17 ans) diabétiques de type 1, l'insuline humaine inhalée est absorbée plus rapidement que l'insuline humaine d'action rapide. La biodisponibilité de l'insuline humaine inhalée rapportée à l'insuline humaine d'action rapide administrée par voie sous-cutanée est comparable à celle des patients diabétiques de type 1 adultes (voir rubrique 4.2).

Sujets âgés

Chez le patient diabétique de type 2 âgé, l'insuline humaine inhalée a été absorbée plus rapidement que l'insuline humaine d'action rapide administrée par voie sous-cutanée. La biodisponibilité de l'insuline humaine inhalée rapportée à l'insuline humaine d'action rapide administrée par voie sous-cutanée est comparable à celle observée chez des patients adultes diabétiques de type 2 plus jeunes.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les études de toxicité d'inhalation chez les rats et les singes d'une durée maximale de 6 mois n'ont pas montré de risque particulier pour les voies respiratoires, dû à l'inhalation de la poudre d'insuline.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Glycine
Citrate de sodium (sous forme de dihydrate)
Hydroxyde de sodium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Après la première ouverture du sachet d'emballage en aluminium : 3 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Après ouverture du sachet d'emballage en aluminium : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ne pas mettre au réfrigérateur ni congeler les plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité.

L'inhalateur et ses composants doivent être conservés et utilisés dans un endroit sec.

Ne pas mettre au réfrigérateur ou congeler l'inhalateur d'insuline.

6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur

Une carte contient 6 doses sous plaquettes thermoformées prédécoupées (PVC/Aluminium). Cinq cartes sont contenues dans une boîte en plastique transparent thermoformé (PET) avec un dessiccant et recouverte d’un couvercle en plastique transparent (PET). Cette boîte est emballée hermétiquement dans un sachet laminé en aluminium contenant un dessiccant.

Tailles de conditionnement disponibles :

- Boîte en carton de 30 x 1 dose sous plaquette thermoformée prédécoupée en PVC/Aluminium (1 sachet)
- Boîte en carton de 60 x 1 dose sous plaquette thermoformée prédécoupée en PVC/Aluminium (2 sachets)
- Boîte en carton de 90 x 1 dose sous plaquette thermoformée prédécoupée en PVC/Aluminium (3 sachets)
- Boîte en carton de 180 x 1 dose sous plaquette thermoformée prédécoupée en PVC/Aluminium (6 sachets)
- Boîte en carton de 270 x 1 dose sous plaquette thermoformée prédécoupée en PVC/Aluminium (9 sachets)
- Boîte en carton de 60 x 1 dose sous plaquette thermoformée prédécoupée en PVC/Aluminium (2 sachets) et 2 Dispositifs de Libération d’Insuline (DLI) de rechange
- Boîte en carton de 90 x 1 dose sous plaquette thermoformée prédécoupée en PVC/Aluminium (3 sachets) et 2 Dispositifs de Libération d’Insuline (DLI) de rechange
- Boîte en carton de 180 x 1 dose sous plaquette thermoformée prédécoupée en PVC/Aluminium (6 sachets) et 2 Dispositifs de Libération d’Insuline (DLI) de rechange
- Boîte en carton de 270 x 1 dose sous plaquette thermoformée prédécoupée en PVC/Aluminium (9 sachets) et 6 Dispositifs de Libération d’Insuline (DLI) de rechange
- Un kit contenant 90 x 1 dose sous plaquette thermoformée prédécoupée en PVC/Aluminium (3 sachets), 1 inhalateur d’insuline, 1 chambre d’inhalation de rechange et 6 Dispositifs de Libération d’Insuline (DLI) de rechange

Des conditionnements supplémentaires d’inhalateur d’insuline, de dispositifs de libération d’insuline et de chambre sont disponibles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d’élimination et manipulation

Les plaquettes thermoformées pour délivrance à l’unité d’EXUBERA ne doivent être utilisées qu’avec l’inhalateur d’insuline.

L’inhalateur d’insuline doit être remplacé une fois par an.

Le Dispositif de Libération d’Insuline (DLI) doit être remplacé toutes les deux semaines.

Si l'inhalateur d'insuline est exposé par inadvertance à des conditions extrêmes d'humidité durant son utilisation, ceci conduit habituellement à une diminution de la dose d'insuline délivrée par l'inhalateur. Dans ce cas, le Dispositif de Libération d'Insuline (DLI) doit être changé avant l'inhalation suivante (voir rubrique 4.4).

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Limited
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13, 9NJ
Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

24/01/2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE(S) DE
L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE(S) DE
LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHÉ**

A. FABRICANT(S) DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSÉES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Médicament soumis à prescription médicale.

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

- Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) doit mettre en place dans chaque pays un plan de formation avant la mise sur le marché, et en accord avec les autorités compétentes dans les Etats membres.

Dans le cadre de ce plan, le titulaire de l'AMM fournira aux professionnels de santé des supports de formation destinés aux professionnels de santé et aux patients, dont le but est de minimiser le risque et permettre une utilisation sûre et efficace du produit par le patient.

Les supports de formation délivreront une information destinée à minimiser les effets indésirables et à permettre une utilisation efficace par une formation adéquate sur :

- a) la nécessité d'une technique d'inhalation correcte afin d'assurer une délivrance régulière et optimale du produit
- b) les précautions particulières à prendre avec l'inhalateur d'insuline
- c) l'hypoglycémie
- d) la non équivalence des doses de 1 mg et 3 mg
- e) l'ordre de grandeur de l'ajustement posologique et les précautions en résultant
- f) les modifications de la fonction pulmonaire et la nécessité d'une surveillance de la fonction pulmonaire
- g) le tabagisme en corrélation avec les modifications de pharmacocinétique
- h) les effets pulmonaires rares
- i) l'augmentation des taux d'anticorps anti-insuline
- j) les recommandations pour les populations particulières ; affections respiratoires sous-jacentes telles que l'asthme et la BPCO, insuffisance cardiaque, grossesse, enfants et adolescents

- **AUTRES CONDITIONS**

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que le système de pharmacovigilance est en place et fonctionne avant la mise sur le marché du produit.

Le titulaire de l'AMM s'engage à conduire des études et des actions de pharmacovigilance complémentaires détaillées dans le Plan de Pharmacovigilance.

Un Plan de Gestion du Risque mis à jour, suivant la directive du CHMP sur les Systèmes de Gestion du Risque des médicaments destinés à l'usage humain, doit être soumis de façon concomitante aux Rapports périodiques de Tolérance (PSURs), dans un délai de 60 jours après l'atteinte d'une étape importante (Pharmacovigilance ou Minimisation du risque) ou lorsque les résultats d'une étude sont disponibles ou à la demande d'une autorité compétente.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Boîte / Plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité (30, 60, 90, 180 et 270)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

EXUBERA 1 mg poudre pour inhalation en récipient unidose
Insuline humaine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque dose sous plaquette thermoformée contient 1 mg d'insuline humaine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : mannitol, glycine, citrate de sodium (sous forme de dihydrate), hydroxyde de sodium

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour inhalation en récipient unidose

30 x 1 dose sous plaquette thermoformée prédécoupée
60 x 1 dose sous plaquette thermoformée prédécoupée
90 x 1 dose sous plaquette thermoformée prédécoupée
180 x 1 dose sous plaquette thermoformée prédécoupée
270 x 1 dose sous plaquette thermoformée prédécoupée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie inhalée.

A utiliser uniquement avec l'inhalateur d'insuline prévu à cet effet.

Lire la notice et les instructions d'utilisation de l'inhalateur avant utilisation.

Ne pas remplacer une dose de 3 mg par trois doses de 1 mg. Si les doses de 3 mg ne sont pas disponibles, n'utilisez que deux doses de 1 mg en remplacement.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP : {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Après ouverture du sachet d'emballage en aluminium : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A utiliser dans les 3 mois suivant l'ouverture.

Ne pas mettre au réfrigérateur ni congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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. NUMERO DU LOT

Lot : {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

EXUBERA 1 mg

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES
--

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

EXUBERA 1 mg poudre pour inhalation en récipient unidose
Insuline humaine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

Pfizer Limited

3. DATE DE PEREMPTION

EXP{MMAAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot{numéro}

5. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES CONDITIONNEMENTS
INTERMEDIAIRES
SACHET LAMINE EN ALUMINIUM**

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

EXUBERA 1 mg poudre pour inhalation en récipient unidose
Insuline humaine

2. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour inhalation en récipient unidose
30 x 1 dose sous plaquette thermoformée prédécoupée

3. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie inhalée.

Ne pas remplacer une dose de 3 mg par trois doses de 1 mg. Si les doses de 3 mg ne sont pas disponibles, n'utilisez que deux doses de 1 mg en remplacement.

4. DATE DE PEREMPTION

EXP : {MM/AAAA}

5. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Limited

6. NUMERO DU LOT

Lot : {numéro}

7. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Boîte/Plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité (60, 90, 270)****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

EXUBERA 1 mg poudre pour inhalation en récipient unidose
Insuline humaine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque dose sous plaquette thermoformée contient 1 mg d'insuline humaine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : mannitol, glycine, citrate de sodium (sous forme de dihydrate), hydroxyde de sodium

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour inhalation en récipient unidose

Boîte contenant : 60 x 1 dose sous plaquette thermoformée prédécoupée en PVC/Aluminium (2 sachets) et 2 Dispositifs de Libération d'Insuline (DLI) de rechange

Boîte contenant : 270 x 1 dose sous plaquette thermoformée prédécoupée en PVC/Aluminium (9 sachets) et 6 Dispositifs de Libération d'Insuline (DLI) de rechange

Boîte contenant : 90 x 1 dose sous plaquette thermoformée prédécoupée en PVC/Aluminium (3 sachets), 1 inhalateur d'insuline, 1 chambre d'inhalation de rechange et 6 Dispositifs de Libération d'Insuline (DLI) de rechange

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie inhalée.

A utiliser uniquement avec l'inhalateur d'insuline prévu à cet effet.

Lire la notice et les instructions d'utilisation de l'inhalateur avant utilisation.

Ne pas remplacer une dose de 3 mg par trois doses de 1 mg. Si les doses de 3 mg ne sont pas disponibles, n'utilisez que deux doses de 1 mg en remplacement.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP : {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Après ouverture du sachet d'emballage en aluminium : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A utiliser dans les 3 mois suivant l'ouverture.

Ne pas mettre au réfrigérateur ni congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

13. NUMERO DU LOT

Lot : {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

EXUBERA 1 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Boite/ Plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité (30, 60, 90, 180 et 270)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

EXUBERA 3 mg poudre pour inhalation en récipient unidose
Insuline humaine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque dose sous plaquette thermoformée contient 3 mg d'insuline humaine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : mannitol, glycine, citrate de sodium (sous forme de dihydrate), hydroxyde de sodium

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour inhalation en récipient unidose

30 x 1 dose sous plaquette thermoformée prédécoupée
60 x 1 dose sous plaquette thermoformée prédécoupée
90 x 1 dose sous plaquette thermoformée prédécoupée
180 x 1 dose sous plaquette thermoformée prédécoupée
270 x 1 dose sous plaquette thermoformée prédécoupée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie inhalée.

A utiliser uniquement avec l'inhalateur d'insuline prévu à cet effet.

Lire la notice et les instructions d'utilisation de l'inhalateur avant utilisation.

Ne pas remplacer une dose de 3 mg par trois doses de 1 mg. Si les doses de 3 mg ne sont pas disponibles, n'utilisez que deux doses de 1 mg en remplacement.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP : {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Après ouverture du sachet d'emballage en aluminium : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A utiliser dans les 3 mois suivant l'ouverture.

Ne pas mettre au réfrigérateur ni congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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. NUMERO DU LOT

Lot : {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

EXUBERA 3 mg

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES
--

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

EXUBERA 3 mg poudre pour inhalation en récipient unidose
Insuline humaine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

Pfizer Limited

3. DATE DE PEREMPTION

EXP{MMAAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot{numéro}

5. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES CONDITIONNEMENTS
INTERMEDIAIRES
SACHET LAMINE EN ALUMINIUM**

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

EXUBERA 3 mg poudre pour inhalation en récipient unidose
Insuline humaine

2. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour inhalation en récipient unidose
30 x 1 dose sous plaquette thermoformée prédécoupée

3. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie inhalée.

Ne pas remplacer une dose de 3 mg par trois doses de 1 mg. Si les doses de 3 mg ne sont pas disponibles, n'utilisez que deux doses de 1 mg en remplacement.

4. DATE DE PEREMPTION

EXP : {MM/AAAA}

5. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Limited

6. NUMERO DU LOT

Lot : {numéro}

7. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Boîte/Plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité (60, 90, 180, 270)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

EXUBERA 3 mg poudre pour inhalation en récipient unidose
Insuline humaine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque dose sous plaquette thermoformée contient 3 mg d'insuline humaine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : mannitol, glycine, citrate de sodium (sous forme de dihydrate), hydroxyde de sodium

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour inhalation en récipient unidose

Boîte contenant : 60 x 1 dose sous plaquette thermoformée prédécoupée en PVC/Aluminium (2 sachets) et 2 Dispositifs de Libération d'Insuline (DLI) de rechange

Boîte contenant : 90 x 1 dose sous plaquette thermoformée prédécoupée en PVC/Aluminium (3 sachets) et 2 Dispositifs de Libération d'Insuline (DLI) de rechange

Boîte contenant : 180 x 1 dose sous plaquette thermoformée prédécoupée en PVC/Aluminium (6 sachets) et 2 Dispositifs de Libération d'Insuline (DLI) de rechange

Boîte contenant : 270 x 1 dose sous plaquette thermoformée prédécoupée en PVC/Aluminium (9 sachets) et 6 Dispositifs de Libération d'Insuline (DLI) de rechange

Boîte contenant : 90 x 1 dose sous plaquette thermoformée prédécoupée en PVC/Aluminium (3 sachets), 1 inhalateur d'insuline, 1 chambre d'inhalation de rechange et 6 Dispositifs de Libération d'Insuline (DLI) de rechange

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie inhalée.

A utiliser uniquement avec l'inhalateur d'insuline prévu à cet effet.

Lire la notice et les instructions d'utilisation de l'inhalateur avant utilisation.

Ne pas remplacer une dose de 3 mg par trois doses de 1 mg. Si les doses de 3 mg ne sont pas disponibles, n'utilisez que deux doses de 1 mg en remplacement.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP : {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Après ouverture du sachet d'emballage en aluminium : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A utiliser dans les 3 mois suivant l'ouverture.

Ne pas mettre au réfrigérateur ni congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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. NUMERO DU LOT

Lot : {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

EXUBERA 3 mg

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

EXUBERA 1 mg, poudre pour inhalation en récipient unidose

EXUBERA 3 mg, poudre pour inhalation en récipient unidose

Insuline humaine

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce qu'EXUBERA et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre EXUBERA
3. Comment prendre EXUBERA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver EXUBERA
6. Informations supplémentaires

Trois doses séparées de 1 mg délivrent plus d'insuline dans les poumons qu'une seule dose de 3 mg. Une dose de 3 mg ne doit pas être remplacée par trois doses de 1 mg (voir rubrique 2 « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Exubera », rubrique 3 « Comment prendre EXUBERA » et rubrique 6 « Informations supplémentaires »)

Une dose sous plaquette thermoformée est le récipient individuel dans lequel la poudre d'insuline est conditionnée et sera appelée plaquette thermoformée dans le reste de cette notice.

1. QU'EST-CE QU'EXUBERA ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

EXUBERA est une poudre pour inhalation conditionnée dans des plaquettes thermoformées. Le contenu des plaquettes thermoformées doit être inspiré de la bouche aux poumons en utilisant l'inhalateur d'insuline.

EXUBERA est un antidiabétique qui diminue le taux de sucre dans le sang. Le diabète est une maladie où l'organisme ne produit pas assez d'insuline pour contrôler le taux de sucre dans le sang.

EXUBERA est une insuline d'action rapide. Ceci signifie qu'elle commencera à diminuer votre taux de sucre dans le sang 10 à 20 minutes après l'avoir prise avec un effet maximal en deux heures. Au total, l'effet de la prise durera environ 6 heures.

EXUBERA est souvent donné en association avec d'autres traitements du diabète.

EXUBERA est indiqué pour diminuer le taux de sucre dans le sang (glycémie) des patients diabétiques de type 2 adultes qui nécessitent un traitement par de l'insuline.

EXUBERA est également indiqué dans le traitement du diabète de type 1 chez l'adulte dont le taux de sucre dans le sang (glycémie) n'est pas suffisamment contrôlé par des injections d'insuline.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE EXUBERA

Ne prenez jamais EXUBERA :

- **Si vous ressentez les premiers symptômes d'une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang).** Référez-vous à la fin de la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels » de cette notice pour tout renseignement complémentaire.
- **Si vous êtes allergique** à l'insuline, la substance active contenue dans EXUBERA ou à l'un des autres composants d'EXUBERA. Si vous suspectez une allergie à EXUBERA, parlez-en à votre médecin immédiatement.
- **Si vous fumez, ou si vous avez fumé au cours des six derniers mois,** vous ne devez pas prendre EXUBERA car vous pouvez présenter un risque supplémentaire d'hypoglycémie (taux de sucre dans le sang très faible). Veuillez consulter votre médecin immédiatement si vous prenez EXUBERA et si vous recommencez à fumer ou si vous avez fumé au cours des six derniers mois précédant le début du traitement.
- **Si vous présentez un asthme sévère, instable ou insuffisamment contrôlé.**
- **Si vous présentez une BronchoPneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) sévère (stade III ou IV de la classification GOLD).**

Prendre des précautions particulières avec EXUBERA

Veuillez suivre attentivement les instructions de votre médecin ou infirmière concernant la posologie, la surveillance (contrôles sanguins et urinaires), le régime alimentaire et l'activité physique (travail et exercices physiques).

Avant de commencer à prendre EXUBERA, votre médecin ou votre infirmière vous dira comment utiliser correctement l'inhalateur. Veuillez lire également attentivement les « Instructions d'Utilisation » de l'inhalateur à la fin de la notice avant de prendre EXUBERA. Assurez-vous de pouvoir utiliser l'inhalateur correctement car ceci pourrait affecter la quantité d'insuline que vous inspirez.

Vous devez éviter de prendre EXUBERA dans des conditions d'humidité, par exemple une salle de bains après une douche, car la dose d'insuline va en effet être plus faible que celle dont vous avez besoin (voir les « Instructions d'Utilisation » à la fin de la notice pour information).

Si vous exposez accidentellement votre inhalateur à des conditions d'humidité pendant son utilisation, ceci va diminuer la dose d'insuline que vous prenez. Dans ce cas, vous devez changer votre Dispositif de Libération d'Insuline (DLI) avant l'inhalation suivante.

Précautions relatives au Dosage

Votre médecin vous prescrira une posologie de départ d'EXUBERA avant les repas basée sur votre poids corporel. Celle-ci peut inclure un mélange de doses de 1 mg (de couleur verte) et de doses de 3 mg (de couleur bleue). Il est important de suivre précisément les instructions de votre médecin.

Une dose de 1 mg sous plaquette thermoformée équivaut approximativement à la même quantité d'insuline que 3UI d'insuline humaine d'action rapide injectée par voie sous-cutanée. Une dose de 3 mg sous plaquette thermoformée équivaut approximativement à la même quantité d'insuline que 8UI d'insuline humaine d'action rapide injectée par voie sous-cutanée.

Des ajustements de la posologie peuvent être requis en fonction de l'importance du repas et de sa valeur nutritionnelle, du moment de la journée (besoins en insuline plus élevés le matin), du taux de sucre dans le sang avant les repas, d'un exercice récent ou planifié.

N'utilisez jamais trois plaquettes thermoformées séparées de 1 mg à la place d'une plaquette thermoformée de 3 mg. En effet, ceci vous donnera une dose d'insuline beaucoup plus élevée que ce que vous a prescrit votre médecin. (voir « Comment prendre EXUBERA » pour plus d'informations).

Si votre poids corporel est faible, vérifiez avec votre médecin que vous pouvez utiliser EXUBERA. Si vous avez besoin d'une posologie inférieure à 1 mg, il est recommandé de ne pas utiliser EXUBERA (voir rubrique 3 « Comment prendre EXUBERA » pour plus d'informations et rubrique 6 « Informations supplémentaires »).

Populations particulières de patients

Si vous présentez une anomalie du fonctionnement de votre foie (insuffisance hépatique) ou de vos reins (insuffisance rénale), consultez votre médecin qui pourra vous recommander d'utiliser des doses d'insuline plus faibles.

L'utilisation d'EXUBERA n'est pas recommandée chez les patients âgés de moins de 18 ans.

L'expérience chez les sujets âgés de plus de 75 ans avec EXUBERA est limitée.

L'expérience chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque avec EXUBERA est très limitée. EXUBERA n'est pas recommandé en cas de difficultés respiratoires associées à une insuffisance cardiaque.

Affections pulmonaires

Prévenez votre médecin si vous présentez une affection pulmonaire telle que : asthme, emphysème ou bronchite chronique. En effet, EXUBERA n'est pas recommandé chez les patients présentant une maladie pulmonaire. Avant tout démarrage d'un traitement par EXUBERA, prévenez également votre médecin si vous ressentez des difficultés respiratoires.

Avant de débiter le traitement, votre médecin effectuera un examen simple de votre fonction pulmonaire afin d'évaluer si le traitement par EXUBERA peut vous être prescrit. Une fois le traitement commencé, votre médecin réalisera des examens de la fonction pulmonaire à nouveau au bout de 6 mois et à plusieurs reprises par la suite afin d'étudier comment vous tolérez EXUBERA.

Si vous remarquez une dégradation immédiate et sévère de votre respiration peu après la prise d'une dose d'EXUBERA, vous devez arrêter EXUBERA et consulter votre médecin immédiatement ou vous rendre dans le service des urgences de l'hôpital le plus proche.

Vous devez également consulter votre médecin si vous présentez toute autre difficulté respiratoire pendant un traitement par EXUBERA.

Maladies et traumatismes

En cas de maladie ou de traumatisme important, votre taux de sucre dans le sang peut être trop élevé (hyperglycémie). En revanche, ce taux peut devenir trop faible (hypoglycémie) si vous ne mangez pas assez. Dans de telles situations, la prise en charge de votre diabète nécessite des soins importants ainsi que l'avis de votre médecin ou infirmière.

Si vous présentez une infection des voies aériennes (comme une bronchite ou une infection des voies respiratoires supérieures) alors que vous prenez EXUBERA, vous devez contrôler fréquemment votre taux de sucre dans le sang (glycémie) ; un ajustement de la dose d'EXUBERA peut en effet être nécessaire. En cas de problèmes d'administration d'EXUBERA ou de problème pour contrôler votre taux de sucre dans le sang, veuillez consulter votre médecin. Aucune donnée sur EXUBERA n'est disponible chez les patients présentant une pneumonie (infection des zones profondes du poumon).

Veillez vous reporter à la fin de la rubrique 4 pour les informations importantes relatives aux hypoglycémies et à l'hyperglycémie ainsi qu'à leur traitement respectif.

Voyages

Avant de voyager, consultez votre médecin ou votre infirmière pour avoir plus d'informations en ce qui concerne les horaires des repas et l'administration d'insuline pendant le voyage, les effets possibles que peut avoir le changement de fuseau horaire sur le taux et le contrôle de votre glycémie. Assurez vous enfin qu'EXUBERA est disponible dans le pays que vous visitez.

Prise d'autres médicaments

Certains médicaments entraînent une baisse du taux de sucre dans le sang, d'autres en revanche l'augmentent, certains autres médicaments exercent ces deux effets en fonction de la situation. Dans chaque cas, il peut être nécessaire d'ajuster votre dose d'insuline afin d'éviter que votre taux de sucre dans le sang ne soit ni trop faible ni trop élevé. Soyez attentifs non seulement lorsque vous commencez un autre médicament, mais également lorsque vous l'interrompez.

Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux que vous avez achetés sans ordonnance (par exemple dans une pharmacie ou un autre commerce). Avant de prendre un médicament, consultez votre médecin pour savoir s'il est susceptible de modifier votre taux de sucre dans le sang et pour connaître les mesures qui doivent être prises le cas échéant.

Les médicaments qui peuvent provoquer une diminution du taux de sucre dans le sang sont notamment les antidiabétiques oraux, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (utilisés pour le traitement de certaines maladies cardiaques, d'une hypertension artérielle ou d'un taux élevé de protéine/albumine dans les urines), les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (utilisés pour le traitement de la dépression), certains bêta-bloquants (utilisés pour le traitement de certaines maladies cardiaques et de l'hypertension artérielle), les salicylates (par exemple l'aspirine, utilisée pour soulager la douleur et diminuer la fièvre) et les antibiotiques de la classe des sulfamides.

Les médicaments qui peuvent provoquer une augmentation du sucre dans le sang sont notamment les corticoïdes (utilisés en cas d'inflammation excepté ceux administrés par voie locale), le danazol (utilisé pour le traitement de certains troubles hormonaux féminins), les contraceptifs oraux (utilisés pour prévenir une grossesse), les hormones thyroïdiennes (utilisées pour le traitement d'un dysfonctionnement de la glande thyroïde), les hormones de croissance (utilisées dans les maladies endocriniennes), les sympathomimétiques (utilisés pour le traitement de l'asthme) et les thiazidiques (utilisés dans certaines maladies endocriniennes).

L'utilisation d'un bronchodilatateur (inhalateur destiné au soulagement des crises) pour l'asthme ou pour d'autres affections des voies respiratoires peut entraîner une diminution plus prononcée du taux de sucre dans le sang en réponse à l'insuline inhalée (voir rubrique 2 « Ne prenez jamais EXUBERA » et rubrique 2 « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre EXUBERA »).

Votre taux de sucre dans le sang peut également diminuer ou augmenter si vous prenez des bêtabloquants ou si vous buvez de l'alcool. Les bêtabloquants peuvent atténuer les signes annonciateurs d'une réaction hypoglycémique ou les supprimer totalement. L'alcool peut augmenter l'action de l'insuline et entraîner une baisse du taux de sucre dans le sang. L'octréotide/lanréotide (utilisés dans certaines maladies endocriniennes) peut modifier le besoin en insuline.

Si vous fumez, la quantité d'insuline absorbée par votre organisme sera augmentée ainsi que votre risque d'hypoglycémie. Vous ne devez pas fumer si vous suivez un traitement par EXUBERA (voir rubrique 2, « Ne prenez jamais EXUBERA »).

Au contraire, l'exposition à la fumée de cigarettes d'autres personnes peut diminuer la quantité d'insuline absorbée par votre organisme.

Grossesse et Allaitement

Il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation d'EXUBERA chez la femme enceinte. EXUBERA ne doit pas être administré au cours de la grossesse. Prévenez votre médecin ou votre infirmière si vous envisagez une grossesse ou si vous êtes enceinte. Votre médecin remplacera EXUBERA par une insuline injectable pour le traitement de votre diabète. Il peut être nécessaire de modifier la posologie de votre insuline pendant la grossesse et après l'accouchement. Un contrôle étroit de votre diabète et une prévention de l'hypoglycémie sont importants pour la santé de votre enfant.

Si vous allaitez, consultez votre médecin car il peut être nécessaire d'ajuster vos doses d'insuline et votre alimentation.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Votre aptitude à vous concentrer ou à réagir peut être diminuée si votre taux de sucre dans le sang est trop faible (hypoglycémie). Vous devez y penser dans toutes les circonstances qui vous mettraient, vous-même et les autres, en danger (par exemple conduire un véhicule ou utiliser une machine). Vous devez contacter votre médecin sur votre capacité à conduire si vous avez :

- des épisodes fréquents d'hypoglycémie,
- des signes annonciateurs d'hypoglycémie diminués ou absents.

3. COMMENT PRENDRE EXUBERA

EXUBERA doit être pris dans les 10 minutes qui précèdent un repas.

Votre médecin devra décider de la quantité d'EXUBERA dont vous aurez besoin initialement en fonction de votre poids et vous recommandera ensuite certains changements en fonction de votre régime alimentaire et de votre activité physique.

Une dose de 1 mg d'EXUBERA sous plaquette thermoformée équivaut approximativement à la même quantité d'insuline que 3UI d'insuline humaine d'action rapide injectée par voie sous-cutanée. Une dose de 3 mg d'EXUBERA sous plaquette thermoformée équivaut approximativement à la même quantité d'insuline que 8UI d'insuline humaine d'action rapide injectée par voie sous-cutanée. Si votre poids corporel est faible, vérifiez avec votre médecin que vous pouvez utiliser EXUBERA. Si vous avez besoin d'une posologie inférieure à 1 mg, il est recommandé de ne pas utiliser EXUBERA.

Assurez-vous toujours que vous disposez du bon dosage et du bon nombre de plaquettes thermoformées avant de prendre votre dose. Il est important que vous preniez le nombre de plaquettes thermoformées de 1 mg et de 3 mg que vous recommande votre médecin selon l'association qu'il vous a prescrite.

Ne pas utiliser trois plaquettes thermoformées de 1 mg à la place d'une plaquette thermoformée de 3 mg, car vous recevrez une dose d'insuline beaucoup plus élevée. Si vous êtes en rupture de stock temporaire de plaquettes thermoformées de 3 mg, vous devez utiliser deux plaquettes thermoformées de 1 mg et contrôler étroitement votre glucose sanguin. Vous devez contacter votre médecin ou votre pharmacien dès que possible afin d'obtenir plus de plaquettes thermoformées de 3 mg. Si vous avez un doute, consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

Préparer l'administration d'EXUBERA

Pour utiliser une dose d'EXUBERA sous plaquette thermoformée, séparez tout d'abord le jeu de plaquettes thermoformées de la tige en déchirant le long de la ligne de détachement (perforation).

Ne pas ouvrir les plaquettes thermoformées contenant EXUBERA ; la plaquette thermoformée sera perforée à l'intérieur de l'inhalateur lorsque vous l'utiliserez. Ne pas avaler le contenu des doses sous plaquettes thermoformées.

EXUBERA doit être exclusivement inspiré par la bouche et administré uniquement avec votre inhalateur d'insuline.

Vous devez toujours suivre les instructions de votre médecin en ce qui concerne le moment et les modalités d'administration d'EXUBERA. Veuillez lire les « Instructions d'Utilisation » à la fin de la notice pour plus d'informations sur la manière d'utiliser l'inhalateur d'insuline, et sur les mesures relatives à son entretien. Vérifiez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien que vous n'avez aucune question à propos d'EXUBERA ou de l'inhalateur d'insuline.

Erreurs de posologie

Il est recommandé de discuter avec votre médecin de ce que vous devez faire si vous prenez trop ou pas assez d'EXUBERA, ou si vous oubliez une dose, afin de connaître la marche à suivre.

- Si **vous avez pris plus d'insuline que vous n'auriez dû**, vous pouvez présenter une hypoglycémie. Vérifiez fréquemment votre taux de sucre dans le sang. En général, pour prévenir une hypoglycémie, vous devez manger davantage de nourriture et contrôler votre taux de sucre dans le sang. Pour des informations sur le traitement de l'hypoglycémie, veuillez vous reporter à la fin de la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ».
- Si **vous oubliez de prendre une dose d'insuline ou si vous prenez une dose trop faible**, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop important. Vérifiez fréquemment votre taux de sucre dans le sang. Pour des informations complémentaires sur l'hyperglycémie, veuillez vous reporter à la fin de la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ».

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, EXUBERA peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables rapportés très fréquemment

(observés chez plus d'un patient sur 10)

Hypoglycémie - Comme avec tout traitement par l'insuline, l'effet indésirable le plus fréquemment observé avec EXUBERA est l'hypoglycémie (taux de sucre dans le sang trop faible). Veuillez vous reporter à la fin de cette rubrique pour des informations complémentaires importantes sur l'hypoglycémie et son traitement.

Toux - Une toux peut survenir quelques secondes ou quelques minutes après avoir inhalé EXUBERA. Généralement, la toux est légère et s'améliore souvent avec le temps.

Effets indésirables rapportés fréquemment

(observés chez moins d'un patient sur 10 mais plus d'un patient sur 100)

Les effets indésirables fréquemment rapportés sont un essoufflement léger à modéré (dyspnée), une toux productive, une irritation de la gorge et une sécheresse de la gorge.

Effets indésirables rapportés peu fréquemment

(observés chez moins d'un patient sur 100 mais plus d'un patient sur 1000)

Les effets indésirables peu fréquents sont une inflammation de la gorge (pharyngite), des saignements de nez (épistaxis), une constriction des voies respiratoires accompagnée de difficultés respiratoires

(bronchospasme), une respiration sifflante, une modification de la voix (dysphonie), une douleur de la gorge (douleur pharyngolaryngienne), des affections des amygdales, une sécheresse de la bouche et une douleur thoracique.

Autres effets indésirables

Certains patients ont présenté du liquide dans la paroi pulmonaire (épanchement pleural).

Le traitement par insuline peut provoquer la formation par l'organisme d'anticorps dirigés contre l'insuline (substances qui se lient à l'insuline). Le développement de tels anticorps est observé plus fréquemment chez les patients traités avec EXUBERA que chez ceux traités par une insuline sous-cutanée. Malgré cette possible production d'anticorps, le contrôle du sucre dans le sang n'est pas affecté.

Une légère diminution de votre fonction pulmonaire peut survenir durant le traitement par EXUBERA, cependant vous pouvez ne pas ressentir ces symptômes. Ce changement intervient durant les premiers mois de traitement et ne s'aggrave pas si vous continuez le traitement. Si vous arrêtez le traitement par EXUBERA, votre fonction pulmonaire retrouvera généralement son état normal. Si vous notez une modification de votre fonction respiratoire pendant la prise d'EXUBERA, veuillez en informer votre médecin.

Les réactions allergiques sévères à l'insuline sont très rares. Les réactions de ce type à l'insuline ou aux autres ingrédients peuvent se traduire par des réactions cutanées, un gonflement important de la peau et des muqueuses (œdème de Quincke), un essoufflement, une chute de la pression artérielle et peuvent mettre la vie en danger.

Des modifications de votre vue peuvent survenir au début d'un traitement par l'insuline. Ces changements sont généralement légers et disparaissent avec le temps.

Le traitement par l'insuline peut également provoquer l'accumulation temporaire de liquide dans l'organisme, s'accompagnant d'un gonflement des mollets et des chevilles.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Si votre taux de sucre dans le sang est trop faible (hypoglycémie)

Votre taux de sucre dans le sang peut diminuer de manière excessive si par exemple :

- vous prenez trop d'insuline,
- vous oubliez des repas ou vous les retardez,
- vous ne mangez pas assez, ou vous mangez des aliments contenant moins d'hydrates de carbone que la normale (le sucre et les substances similaires au sucre sont appelés hydrates de carbone ; cependant, les édulcorants artificiels NE SONT PAS des hydrates de carbone),
- vous perdez ou vous n'êtes pas en mesure de consommer des hydrates de carbone à cause de vomissements ou de diarrhée,
- vous buvez de l'alcool, en particulier si vous ne mangez pas beaucoup,
- vous faites plus d'exercice physique que d'habitude ou un type d'activité physique différent,
- vous êtes en convalescence d'une blessure, d'une opération ou d'un autre stress,
- vous êtes en convalescence d'une maladie s'étant accompagnée de fièvre ou d'une autre maladie,
- vous prenez ou vous avez arrêté la prise de certains autres médicaments (voir rubrique 2 « Prise d'autres médicaments »).

Une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) peut également être observée si :

- vous venez juste de commencer un traitement par l'insuline ou vous venez de passer à une autre préparation d'insuline,
- vos taux de sucre sanguins sont presque normaux ou sont instables,

- vous souffrez d'une maladie rénale ou hépatique sévère, ou de certaines autres pathologies comme l'hypothyroïdie.

Les symptômes qui vous indiquent que votre taux de sucre sanguin diminue de manière excessive ou trop rapidement peuvent être par exemple: sueurs, peau moite, anxiété, fréquence cardiaque rapide, augmentation de la pression artérielle, palpitations et battements cardiaques irréguliers, douleur thoracique (angine de poitrine). Ces symptômes précèdent souvent ceux dus à un manque de sucre dans le cerveau.

Les symptômes suivants indiquent un taux de sucre insuffisant dans le cerveau : maux de tête, faim intense, nausées, vomissements, fatigue, somnolence, troubles du sommeil, agitation, comportement agressif, troubles de la concentration, altération des réactions, dépression, confusion, troubles de la parole (parfois perte totale de la parole), troubles visuels, tremblements, paralysie, sensations de fourmillements (paresthésie), sensation d'engourdissement et de fourmillements dans la zone de la bouche, vertiges, perte du contrôle de soi, incapacité à prendre soin de soi, convulsions, perte de conscience.

Les premiers symptômes qui vous alertent en cas d'hypoglycémie (« signes annonciateurs ») peuvent changer, être moins intenses ou peuvent également être complètement absents si :

- vous êtes une personne âgée,
- vous présentez un diabète depuis longtemps,
- vous souffrez d'un certain type de maladie neurologique due au diabète (neuropathie autonome ou diabétique),
- vous avez récemment présenté une hypoglycémie (par exemple la veille), ou elle se développe lentement,
- vous avez des taux de sucre dans le sang presque normaux ou au moins fortement améliorés,
- vous prenez ou vous avez pris certains autres médicaments (voir rubrique 2, « Prise d'autres médicaments »).

Dans ce cas, vous pouvez présenter une hypoglycémie sévère (voire une perte de conscience) sans vous en apercevoir. Essayez toujours de reconnaître vos signes annonciateurs. Si cela est nécessaire, des dosages plus fréquents de la glycémie peuvent vous aider à identifier les épisodes hypoglycémiques discrets qui pourraient autrement être ignorés. Si vous n'êtes pas sûr de reconnaître vos signes annonciateurs, évitez les situations au cours desquelles vous ou d'autres personnes sont susceptibles d'être soumis à des risques à cause d'une hypoglycémie (par exemple conduire une voiture).

Que faire en cas d'hypoglycémie ?

1. Ne prenez pas plus d'insuline. Absorbez immédiatement environ 10 à 20 g de sucre, par exemple du glucose, du sucre en morceaux ou une boisson sucrée. (Mesurez une fois le nombre de cuillerées ou de morceaux de sucre ou de comprimés de glucose pour savoir à quelle quantité cela correspond). Attention : rappelez-vous que les édulcorants artificiels et les aliments qui en contiennent (par exemple des boissons allégées) ne sont d'aucune aide en cas d'hypoglycémie.
2. Mangez ensuite un aliment qui augmentera durablement votre taux de sucre dans le sang (par exemple du pain). Votre médecin ou votre infirmière vous auront préalablement informé.
3. Si l'hypoglycémie recommence, prenez à nouveau 10 à 20 g de sucre.
4. Consultez immédiatement un médecin si vous n'êtes pas en mesure de contrôler l'hypoglycémie ou si elle récidive.

Emportez toujours du sucre avec vous (au moins 20 g).

Si vous n'êtes pas en mesure d'avaler quelque chose ou si vous êtes inconscient, il peut être nécessaire de vous faire une injection de glucose ou de glucagon (un médicament qui augmente le taux de sucre sanguin). Ces injections peuvent être justifiées même s'il n'est pas certain que vous présentez une hypoglycémie.

Il est conseillé de doser votre sucre sanguin immédiatement après avoir pris le glucose afin de vérifier que vous présentez réellement une hypoglycémie.

Si votre taux de sucre dans le sang est trop élevé (hyperglycémie)

Votre taux de sucre sanguin peut être trop élevé si par exemple :

- vous n'avez pas pris assez d'insuline, ou si elle devient moins efficace, du fait par exemple d'une mauvaise conservation,
- vous faites moins d'efforts physiques, vous êtes stressé (bouleversement émotionnel, excitation), ou vous souffrez d'une blessure, vous avez subi une opération, vous présentez une maladie qui s'accompagne d'une fièvre ou certaines autres maladies,
- vous prenez ou vous avez pris d'autres médicaments (voir rubrique 2, « Prise d'autres médicaments »).

Les symptômes qui peuvent vous indiquer que votre taux de glucose sanguin est trop élevé sont : la soif, une augmentation du besoin d'uriner, la fatigue, la sécheresse de la peau, la rougeur du visage, la perte d'appétit, la baisse de la pression artérielle, l'augmentation de la fréquence cardiaque, et la présence de sucre et de corps cétoniques dans les urines peuvent être des signes d'un taux de sucre dans le sang trop élevé. Une douleur à l'estomac, une respiration rapide et profonde, une somnolence ou même une perte de conscience peuvent être les signes d'une affection grave (l'acidocétose) causée par un manque d'insuline.

Contrôlez votre glycémie et la présence de corps cétoniques dans vos urines dès que des symptômes d'hyperglycémie tels que décrits ci-dessus apparaissent. Une hyperglycémie ou une acidocétose sévères doivent toujours être traitées par un médecin, en règle générale à l'hôpital.

Portez sur vous un document indiquant que vous êtes diabétique.

5. COMMENT CONSERVER EXUBERA

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Après ouverture du sachet d'emballage en aluminium : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C et à utiliser dans les 3 mois suivant l'ouverture.

Ne pas mettre au réfrigérateur ni congeler les plaquettes thermoformées.

Ne pas utiliser le produit si une plaquette thermoformée n'est pas fermée convenablement ou est endommagée.

Ne pas utiliser EXUBERA après la date de péremption mentionnée sur la boîte (EXP) ou sur les doses sous plaquettes thermoformées.

Pour les instructions d'entretien de votre inhalateur d'insuline, veuillez vous reporter aux « Instructions d'Utilisation » à la fin de la notice.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient EXUBERA

- La substance active est l'insuline humaine. Chaque dose sous plaquette thermoformée contient 1 mg ou 3 mg de substance active, l'insuline humaine.
- Les autres composants d'EXUBERA sont : mannitol, glycine, citrate de sodium (sous forme de dihydrate) et hydroxyde de sodium.

Trois doses séparées de 1 mg délivrent plus d'insuline dans les poumons qu'une seule dose de 3mg. Une dose de 3 mg ne doit pas être remplacée par trois doses de 1 mg (voir rubrique 2, « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre EXUBERA », rubrique 3 « Comment prendre EXUBERA »)

A quoi ressemble EXUBERA et contenu de l'emballage extérieur

EXUBERA est une poudre pour inhalation en récipient unidose, et se présente sous forme de plaquettes thermoformées détachables sur lesquelles est imprimé soit « EXUBERA 1 mg » à l'encre verte soit « EXUBERA 3 mg » à l'encre bleue. Pour EXUBERA 1 mg, le dos de la carte des plaquettes thermoformées comporte une strie saillante, les plaquettes étant chacune marquées d'un point en relief. Pour EXUBERA 3 mg, le dos de la carte des plaquettes thermoformées comporte trois stries saillantes, les plaquettes étant chacune marquées de trois points en relief. Chaque carte contient six doses sous plaquettes thermoformées et la boîte contient 5 cartes. Cette boîte est fermée hermétiquement dans un sachet en plastique et aluminium contenant un dessiccant, qui permet de maintenir le médicament au sec et ne doit pas être ingéré.

EXUBERA est disponible sous les présentations suivantes :

- Un conditionnement contenant 30, 60, 90, 180 et 270 x 1 dose de 1 mg sous plaquette thermoformée prédécoupée en PVC/Aluminium
- Un conditionnement contenant 30, 60, 90, 180 et 270 x 1 dose de 3 mg sous plaquette thermoformée prédécoupée en PVC/Aluminium
- Un conditionnement contenant 60 x 1 dose de 1 mg sous plaquette thermoformée prédécoupée en PVC/Aluminium (2 sachets) et 2 Dispositifs de Libération d'Insuline (DLI) de rechange
- Un conditionnement contenant 270 x 1 dose de 1 mg sous plaquette thermoformée prédécoupée en PVC/Aluminium (9 sachets) et 6 Dispositifs de Libération d'Insuline (DLI) de rechange
- Un conditionnement contenant 60 x 1 dose de 3 mg sous plaquette thermoformée prédécoupée en PVC/Aluminium (2 sachets) et 2 Dispositifs de Libération d'Insuline (DLI) de rechange
- Un conditionnement contenant 90 x 1 dose de 3 mg sous plaquette thermoformée prédécoupée en PVC/Aluminium (3 sachets) et 2 Dispositifs de Libération d'Insuline (DLI) de rechange
- Un conditionnement contenant 180 x 1 dose de 3 mg sous plaquette thermoformée prédécoupée en PVC/Aluminium (6 sachets) et 2 Dispositifs de Libération d'Insuline (DLI) de rechange
- Un conditionnement contenant 270 x 1 dose de 3 mg sous plaquette thermoformée prédécoupée en PVC/Aluminium (9 sachets) et 6 Dispositifs de Libération d'Insuline (DLI) de rechange
- Un kit contenant 90 x 1 dose de 1 mg sous plaquette thermoformée prédécoupée en PVC/Aluminium (3 sachets), 1 inhalateur d'insuline, 1 chambre d'inhalation de rechange et 6 Dispositifs de Libération d'Insuline (DLI) de rechange

- Un kit contenant 90 x 1 dose de 3 mg sous plaquette thermoformée prédécoupée en PVC/Aluminium (3 sachets), 1 inhalateur d'insuline, 1 chambre d'inhalation de rechange et 6 Dispositifs de Libération d'Insuline (DLI) de rechange

Des conditionnements supplémentaires d'inhalateur d'insuline, de dispositifs de libération d'insuline et de chambre sont disponibles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Royaume-Uni.

Le fabricant est Heinrich Mack Nachf. GmbH & Co. KG, Heinrich Mack Strasse 35, 89257, Illertissen, Allemagne.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le Service Client local EXUBERA

België /Belgique / Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

EXUBERA neytendaþjónusta
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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

EXUBERA-asiakaspalvelunumero
Puh/Tel: 0800 915 133
Puh/Tel: + 358 (0)9 43 00 40

Sverige

Kundservice för EXUBERA
Tel: 020 88 80 80
Tel: + 46 (0)8 5505 2000

United Kingdom

EXUBERA Customer Care Centre
Tel: 0845 850 0198
Tel: + 44 (0)1737 331111

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée

Instructions d'utilisation de l'Inhalateur d'insuline

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser l'inhalateur d'insuline.

Gardez ce mode d'emploi, vous pourriez avoir besoin de le relire.

Assurez-vous que vous disposez toujours des plaquettes thermoformées adéquates avant d'utiliser votre inhalateur d'insuline.

De même, veuillez lire attentivement la notice d'information destinée aux patients concernant EXUBERA 1 mg et 3 mg poudre pour inhalation en récipient unidose.

REMPLACEMENT DE VOTRE INHALATEUR ET DU DLI

Vous devez changer votre inhalateur d'insuline une fois par an à partir de la date de première utilisation.

Vous devez changer le DLI de votre inhalateur d'insuline toutes les deux semaines, ou après une exposition accidentelle à des conditions extrêmes d'humidité, comme une salle de bains embuée.

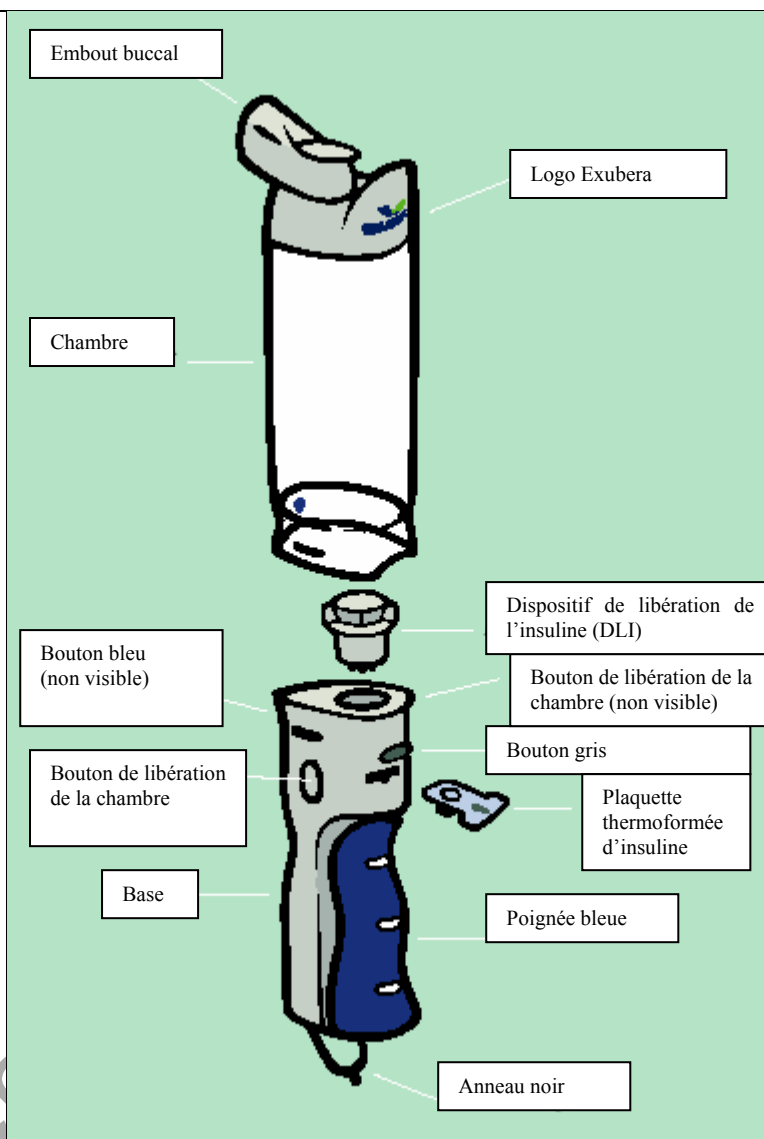
COMMENT CONSERVER VOTRE INHALATEUR D'INSULINE

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Conserver l'inhalateur d'insuline dans un endroit sec et à température ambiante.

Ne pas conserver l'inhalateur d'insuline au réfrigérateur ou au congélateur.

**APPRENEZ À CONNAÎTRE LES
DIFFÉRENTS ELEMENTS DE
VOTRE INHALATEUR
D'INSULINE**







COMMENT PRENDRE VOTRE DOSE

1. Installation de votre inhalateur d'insuline

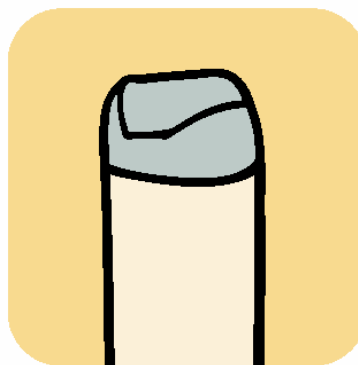
Prenez votre inhalateur d'insuline dans la main. Assurez-vous que le mot « EXUBERA » en haut de l'inhalateur se trouve en face de vous.



<p>Saisissez l'anneau noir situé en bas de l'appareil et utilisez-le pour extraire la base de la chambre.</p>	
<p>Vous entendrez un déclic lorsque l'inhalateur est complètement étendu et verrouillé dans cette position. Le bas de la chambre DOIT être au-dessus du bouton gris.</p>	
<p>2. Chargement de votre plaquette thermoformée d'insuline</p>	
<p>Prenez la plaquette thermoformée d'insuline par la languette, les mentions imprimées placées vers le haut et l'encoche dirigée vers l'inhalateur d'insuline, insérez la plaquette thermoformée.</p> <p>La plaquette thermoformée d'insuline 1 mg est imprimée en vert et comporte un point en relief sur la languette.</p> <p>La plaquette thermoformée d'insuline 3 mg est imprimée en bleu et comporte trois points en relief sur la languette.</p> <p>Afin de s'assurer que la dose requise est utilisée, les points restent palpables même lorsque la plaquette thermoformée d'insuline est insérée dans l'inhalateur.</p>	
<p>Glissez aussi loin que possible la plaquette thermoformée d'insuline de façon bien droite dans la fente prévue à cet effet.</p>	

3. Vous êtes maintenant prêt à prendre votre dose

Assurez-vous que l'embout buccal est fermé.



Tirez la poignée bleue aussi loin que possible.







Appuyez sur la poignée jusqu'à ce qu'elle se ferme d'un coup sec.

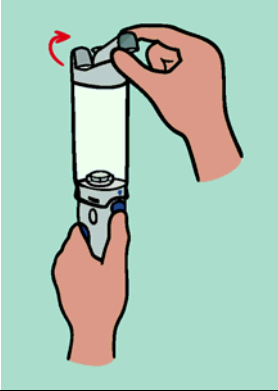







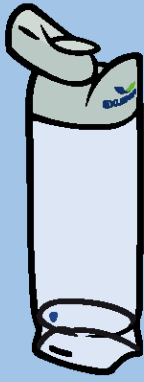

Maintenez-vous bien droit en position debout ou assise.

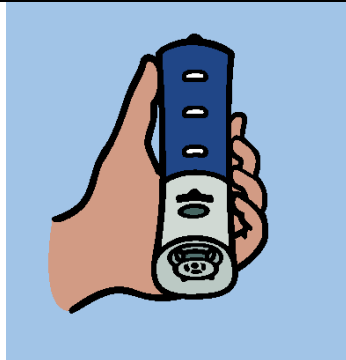
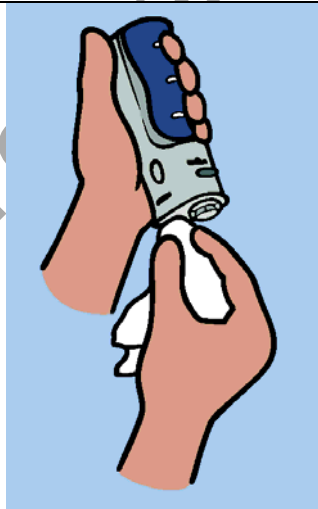
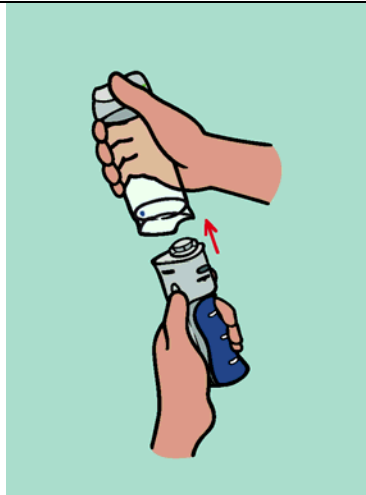
Expirez normalement.


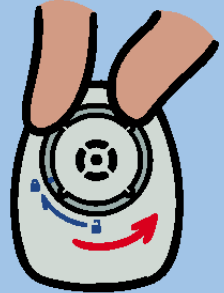
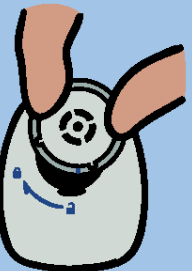


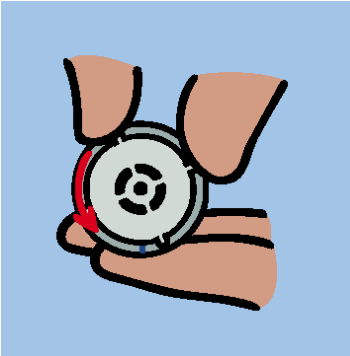

<p>4. Inhalez votre dose d'insuline</p> <p>Effectuez les étapes suivantes à la suite sans vous arrêter.</p> <p>Placez l'inhalateur d'insuline en position verticale avec le bouton bleu face à vous. Poussez le bouton bleu jusqu'au déclic, et soyez attentif à la formation d'un nuage d'insuline dans la chambre.</p>	
<p>Après l'apparition du nuage, faites immédiatement tourner l'embout buccal d'un demi-tour. L'embout buccal doit maintenant être placé face à vous.</p>	
<p>Placez rapidement vos lèvres de façon étanche autour de l'embout buccal, de telle sorte que l'insuline ne s'échappe pas à l'extérieur.</p> <p>Veillez à ne pas bloquer l'ouverture de l'embout buccal avec votre langue ou vos dents. Ne soufflez pas dans l'embout buccal.</p> <p>Inspirez lentement et profondément le nuage d'insuline par la bouche en une seule inspiration.</p>	
<p>Ne soufflez pas dans l'embout buccal.</p> <p>Retirez l'embout buccal de votre bouche.</p> <p>Fermez votre bouche et retenez votre respiration pendant 5 secondes.</p> <p>Expirez normalement.</p>	

<p>5. Après avoir pris votre dose</p> <p>Faites pivoter l'embout buccal pour le replacer dans sa position fermée initiale.</p>	
<p>Appuyez sur le bouton gris et retirez la plaquette thermoformée d'insuline.</p> <p>Si vous devez prendre une ou plusieurs autres plaquette(s) thermoformée(s) pour administrer votre dose totale, répétez les étapes 2, 3 et 4.</p>	
<p>6. Après avoir pris votre dose totale</p> <p>Appuyez en même temps sur les deux boutons de libération de la chambre se trouvant sur le côté de la base. Poussez la base dans la chambre en position initiale pour le rangement.</p>	
<p>COMMENT ENTRETENIR VOTRE INHALATEUR D'INSULINE</p>	
<p>Il est important de suivre ces étapes pour que votre inhalateur d'insuline reste propre et fonctionne correctement.</p>	
<p>Démontez votre inhalateur d'insuline</p>	
<p>Prenez votre inhalateur d'insuline dans la main. Assurez-vous que le mot « EXUBERA » en haut de l'inhalateur se trouve en face de vous.</p>	

<p>Saisissez l'anneau noir situé en bas de l'appareil et utilisez-le pour extraire la base de la chambre.</p>	
<p>Avec une main, appuyez en même temps sur les deux boutons de libération de la chambre situés sur le côté de la base tout en tirant la base avec l'autre main afin de la sortir de la chambre.</p>	
<p>Nettoyage</p>	
<p>Chambre et embout buccal – Une fois par semaine</p>	
<p>Mode opératoire</p>	<p>Voir ci-dessus</p>
<p>Démontez votre inhalateur d'insuline. Faites pivoter l'embout buccal pour le mettre en position ouverte. Voir ci-dessus.</p>	
<p>Humidifiez un tissu doux et propre et utilisez du savon doux liquide pour essuyer l'extérieur et l'intérieur de la chambre et de l'embout buccal. NE PAS mettre la chambre au lave-vaisselle.</p>	

Rincez abondamment le savon de la chambre et de l'embout buccal avec de l'eau chaude.	
Laissez sécher à l'air libre. Assurez-vous qu'il ne reste aucune gouttelette d'eau, puis refermez l'embout buccal. Refixez la chambre sur la base.	
Pour les instructions relatives à la manière de fixer la chambre sur la base, veuillez vous référer à la rubrique « Assemblez votre inhalateur d'insuline ».	
Si la chambre nettoyée n'est pas sèche avant la prise de la dose suivante, utilisez votre chambre de rechange.	
Base - Une fois par semaine	
Mode opératoire	
<p>Ne pas plonger la base dans l'eau.</p> <p>Ne pas introduire d'humidité à l'intérieur du Dispositif de Libération d'Insuline (DLI).</p> <p>N'utiliser ni savon ni aucun autre nettoyant.</p> <p>Humidifiez un tissu doux et propre avec de l'eau.</p> <p>Pendant le nettoyage du sommet de la base, veillez à ne pas introduire d'eau dans le DLI. A cette étape, ne pas sortir le DLI. Gardez la poignée bleue en position fermée.</p> <p>Essayez uniquement la PARTIE SUPÉRIEURE et les SURFACES EXTÉRIEURES de la base. Ne pas essuyer la fente de la plaquette thermoformée.</p>	
Assemblez votre inhalateur d'insuline	
<p>Alignez la partie supérieure de la base avec l'extrémité ouverte de la chambre. Le point bleu situé au bas de la chambre doit être du même côté que le bouton bleu.</p> <p>Appuyez en même temps sur les deux boutons de libération de la chambre situés sur les côtés de la base. Poussez la base dans la chambre en position initiale pour le rangement.</p>	

Conservez votre inhalateur d'insuline dans un endroit sec et à température ambiante.	
REMPLACEMENT DE VOTRE DISPOSITIF DE LIBERATION D'INSULINE	
<p>Changement du DLI</p> <p>Toutes les deux semaines Vous devez éviter de prendre EXUBERA dans des conditions d'humidité par ex. une salle de bains après une douche, car la dose d'insuline délivrée va être plus faible que celle dont vous avez besoin (voir notice séparée accompagnant les plaquettes thermoformées pour information).</p> <p>Si vous exposez accidentellement votre inhalateur à des conditions d'humidité durant son utilisation, ceci va diminuer la dose d'insuline que vous prenez. Dans ce cas, vous devez changer votre DLI avant l'inhalation suivante.</p>	
Mode opératoire	
<p><u>Démontez le DLI usagé</u></p> <p>Lorsque la chambre est retirée de la base (voir « Démontez votre inhalateur d'insuline »), prenez la base dans votre main en plaçant le bouton gris face à vous. Tournez le DLI usagé d'environ un quart de tour dans le sens inverse des aiguilles d'une montre vers le symbole de déverrouillage.</p>	
<p>Tirez le DLI usagé vers le haut pour le sortir de la base et jetez-le.</p> <p>Éliminez le DLI usagé en toute sécurité conformément aux règles locales ou vérifiez la procédure avec votre professionnel de santé.</p>	

<p><u>Mise en place d'un nouveau DLI</u></p> <p>Retirez le DLI de son emballage.</p> <p>Prenez le nouveau DLI de telle sorte que sa partie supérieure soit face à vous. Celle-ci porte une ligne bleue. Tout en maintenant le DLI d'une main, tournez aussi loin que possible la partie supérieure dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.</p>	
<p>Alignez la ligne bleue se trouvant sur la partie supérieure du DLI avec le symbole de déverrouillage se trouvant sur la partie supérieure de la base.</p> <p>Poussez doucement le DLI dans la base. Ne pas forcer, il doit être facilement mis en place. (Si le nouveau DLI ne se met pas en place ou n'est pas parfaitement inclus dans la base, retirez-le et essayez à nouveau).</p>	
<p>Tournez la partie supérieure du DLI dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que la ligne bleue se trouve en face du symbole de verrouillage situé sur la partie supérieure de la base. Le nouveau DLI est alors verrouillé.</p>	