

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EXUBERA, 1 mg inhalatiepoeder, voorverdeeld.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere eenheidsdosisblisterverpakking bevat 1 mg humane insuline.

De blootstelling aan humane insuline na toediening van drie blisters van 1 mg is significant groter dan na toediening van een enkele blister van 3 mg. Daarom is de 3 mg blister niet uitwisselbaar met drie blisters van 1 mg (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.2).

Bereid door middel van recombinant-DNA-technologie met *Escherichia coli*.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder, voorverdeeld.

Wit poeder

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

EXUBERA is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met type 2 diabetes mellitus, die niet adequaat onder controle zijn met orale antidiabetica en die behandeling met insuline nodig hebben.

EXUBERA is ook geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met type 1 diabetes mellitus als toevoeging aan lange of middellang werkende subcutane insuline, bij wie de mogelijke voordelen van toevoeging van insuline per inhalatie opweegt tegen mogelijke veiligheidsaangelegenheden (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

EXUBERA (humane insuline voor inhalatie) is een snelwerkende humane insuline voor gebruik bij type 1 of type 2 diabetes. Humane insuline voor inhalatie kan alleen of in combinatie met orale antidiabetica en/of lang of middellang werkende subcutaan toegediende insulinepreparaten worden gebruikt om de beheersing van het bloedsuikergehalte te optimaliseren.

EXUBERA is beschikbaar in 1 mg en 3 mg eenheidsdosisblisterverpakkingen, die uitsluitend bedoeld zijn voor toediening via de longen door middel van inhalatie met behulp van de insuline-inhalator.

Opeenvolgende inhalatie van drie eenheidsdosisblisterverpakkingen van 1 mg veroorzaakt een significant hogere blootstelling aan insuline dan inhalatie van één eenheidsdosisblisterverpakking van 3 mg. Daarom dienen drie eenheidsdosisblisterverpakkingen van 1 mg niet vervangen te worden door één eenheidsdosisblisterverpakking van 3 mg (zie rubrieken 2, 4.4 en 5.2).

Humane insuline voor inhalatie heeft een sneller intredend effect dan subcutaan toegediende, snelwerkende, humane insuline. Ten gevolge van de snel intredende werking dient humane insuline voor inhalatie binnen 10 minuten vóór het begin van een maaltijd te worden gegeven.

De start- en vervolgdosering (dosis en tijdstip) dienen door de arts individueel te worden vastgesteld en aangepast op geleide van de individuele respons en behoeften van de patiënt (bijvoorbeeld dieet, lichamelijke activiteit en levensstijl).

Dagelijkse dosering en tijdstip van toediening

Er bestaan geen vaste regels voor insulinedosering. Een aanbevolen aanvangsdosering per dag wordt echter gebaseerd op de volgende formule:

Lichaamsgewicht (kg) x 0,15 mg/kg = totale dagelijkse dosering (mg). De totale dagelijkse dosering dient verdeeld te worden over drie doseringen vóór de maaltijd.

In tabel 1 zijn de richtlijnen voor aanvangsdosering van EXUBERA vóór de maaltijd, gebaseerd op het lichaamsgewicht van de patiënt, bij benadering aangegeven:

Gewicht van de patiënt	Aanvangsdosis per maaltijd	Dosis in IE bij benadering	Aantal 1 mg blisters per dosering	Aantal 3 mg blisters per dosering
30 tot 39,9 kg	1 mg per maaltijd	3 IE	1	-
40 tot 59,9 kg	2 mg per maaltijd	6 IE	2	-
60 tot 79,9 kg	3 mg per maaltijd	8 IE	-	1
80 tot 99,9 kg	4 mg per maaltijd	11 IE	1	1
100 tot 119,9 kg	5 mg per maaltijd	14 IE	2	1
120 tot 139,9 kg	6 mg per maaltijd	16 IE	-	2

Tabel 1: Bij benadering aangegeven richtlijnen voor aanvangsdosering van EXUBERA vóór de maaltijd (gebaseerd op het lichaamsgewicht van de patiënt).

Een blister van 1 mg insuline voor inhalatie is ongeveer equivalent aan 3 IE subcutaan geïnjecteerde, snelwerkende humane insuline. Een blister van 3 mg insuline voor inhalatie is ongeveer equivalent aan 8 IE subcutaan geïnjecteerde, snelwerkende humane insuline. Tabel 1 hierboven laat bij benadering de IE dosis van snelwerkende humane insuline zien voor de aanvangsdosis van EXUBERA in mg, in te nemen vóór de maaltijd.

EXUBERA dient daarom voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten met een laag lichaamsgewicht. Het gebruik van EXUBERA bij patiënten die doseringstitraties van minder dan 1 mg nodig hebben, wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Dosisaanpassing kan nodig zijn op basis van de grootte en samenstelling van de maaltijd, tijdstip van de dag (in de ochtend is er een groter insulinebehoefte), de bloedglucoseconcentratie vóór de maaltijd en recente of geplande lichaamsbeweging.

Tijdens aanwezige respiratoire ziekten (bijvoorbeeld bronchitis, bovenste luchtweginfecties) kunnen nauwkeurige controle van de bloedglucoseconcentraties en een dosisaanpassing op individuele basis nodig zijn (zie rubriek 4.4).

Voor verdere details over hoe de insuline-inhalator te gebruiken wordt verwezen naar de gebruiksaanwijzing.

Lever- en nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met lever- en nierfunctiestoornissen kan de insulinebehoefte verminderd zijn.

Kinderen en adolescenten

De veiligheid van humane insuline voor inhalatie op lange termijn is bij kinderen met diabetes niet onderzocht. Daarom wordt het gebruik ervan niet aanbevolen bij patiënten onder de 18 jaar (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Bij patiënten ≥ 75 jaar is de ervaring met insuline voor inhalatie beperkt.

Decompensatio cordis

Bij patiënten met decompensatio cordis is de ervaring met insuline voor inhalatie zeer beperkt. Daarom wordt het gebruik niet aanbevolen bij dergelijke patiënten waar de longfunctie significant in gevaar is.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor een van de hulpstoffen.

Hypoglykemie

Patiënten mogen niet roken gedurende de behandeling met EXUBERA en zij moeten minstens 6 maanden vóór het begin van de behandeling met EXUBERA met roken zijn gestopt. Als een patiënt begint of opnieuw begint met roken dient de EXUBERA behandeling onmiddellijk gestopt te worden vanwege de toegenomen kans op hypoglykemie en dient er een alternatieve behandeling te worden gebruikt (zie rubriek 5.2).

Niet goed gecontroleerde, instabiele of ernstige astma.

Ernstige (GOLD stage III of IV) chronische obstructieve luchtwegaandoening (COPD).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten die beginnen met EXUBERA moeten uitgebreide instructies ontvangen over het gebruik van de inhalator (zie gebruiksaanwijzing). Patiënten dienen het insulinepoeder vanuit het mondstuk in één keer langzaam en gelijkmatig te inhaleren. Daarna moeten patiënten hun adem gedurende 5 seconden vasthouden en normaal uitademen. Men dient op consistente wijze de standaardinhalatietechniek toe te passen teneinde verzekerd te zijn van een optimale en consistente aflevering van het geneesmiddel.

Als patiënten hun dosis innemen dienen ze blootstelling van het product aan hoge vochtigheid of een hoge relatieve vochtigheidsgraad (bijvoorbeeld in een badkamer vol stoom) te vermijden.

Als de insuline-inhalator tijdens het gebruik per ongeluk wordt blootgesteld aan extreem vochtige omstandigheden, leidt dit gewoonlijk tot een verlaagde insulinedosis die daarna uit de inhalator wordt afgeleverd. In dit geval moet de Insuline Release Unit (IRU) vóór de volgende inhalatie worden vervangen (zie rubriek 6.6).

Dosering

Overzetten van een patiënt naar een ander type of merk insuline dient onder strikt medisch toezicht te gebeuren, aangezien dit een doseringswijziging tot gevolg kan hebben.

Opeenvolgende inhalatie van drie eenheidsdosisblisterverpakkingen van 1 mg veroorzaakt een significant hogere blootstelling aan insuline dan inhalatie van één eenheidsdosisblisterverpakking van 3 mg. Daarom dienen drie eenheidsdosisblisterverpakkingen van 1 mg niet vervangen te worden door één eenheidsdosisblisterverpakking van 3 mg (zie rubrieken 2, 4.2 en 5.2).

Als de 3 mg blister tijdelijk niet beschikbaar is, moet deze vervangen worden door twee blisters van 1 mg en moet de bloedglucosespiegel nauwkeurig gecontroleerd worden.

Een blister van 1 mg insuline voor inhalatie is ongeveer equivalent aan 3 IE subcutaan geïnjecteerde, snelwerkende humane insuline. Bij patiënten met een laag lichaamsgewicht dient EXUBERA daarom voorzichtig gebruikt te worden. Het gebruik van EXUBERA bij patiënten, die doseringstitraties van minder dan 1 mg nodig hebben, wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Hypoglykemie

Hypoglykemie is in het algemeen de meest voorkomende bijwerking van insulinetherapie, waaronder EXUBERA en vele orale antidiabetica. Deze kan optreden wanneer de insulinedosis in verhouding tot de insulinebehoefte te hoog is. Ernstige hypoglykemische aanvallen kunnen, vooral wanneer deze recidiverend zijn, leiden tot neurologische schade. Langdurige of ernstige hypoglykemische episodes kunnen levensbedreigend zijn.

Symptomen van hypoglykemie treden meestal plotseling op. Zij kunnen bestaan uit koud zweet, koele bleke huid, vermoeidheid, zenuwachtigheid of tremor, angst, ongebruikelijke vermoeidheid of zwakheid, verwarring, concentratieproblemen, slaperigheid, overdreven hongergevoel, visusstoornissen, hoofdpijn, misselijkheid en hartkloppingen. Ernstige hypoglykemie kan leiden tot bewusteloosheid en/of convulsies en kan leiden tot tijdelijke of blijvende hersenfunctiestoornis of zelfs tot de dood.

Hypoglykemie kan in het algemeen hersteld worden door onmiddellijk koolhydraten in te nemen. Om direct actie te kunnen ondernemen, moeten patiënten altijd suiker bij zich hebben.

Overslaan van een maaltijd of niet geplande, inspannende fysieke activiteit kan leiden tot hypoglykemie. Patiënten, van wie de bloedglucoseregulering sterk is verbeterd, bijvoorbeeld door verhoogde insulinetherapie, kunnen een verandering in hun gebruikelijke waarschuwingssymptomen van hypoglykemie ervaren en moeten dienovereenkomstig geadviseerd worden.

De gebruikelijke waarschuwingssymptomen kunnen verdwijnen bij patiënten die al lang diabetes hebben.

Enkele patiënten die hypoglykemische reacties vertoonden bij de omschakeling van dierlijke naar humane insuline, rapporteerden dat de vroege symptomen van een dreigende hypoglykemie minder uitgesproken of verschillend waren van de symptomen die ze bij hun eerdere insuline ondervonden.

De patiënt moet geadviseerd worden de arts te raadplegen, voordat hij tussen verschillende tijdzones gaat reizen, omdat dit kan betekenen dat de patiënt zijn insuline en maaltijden op andere tijden moet nemen.

Inadequate dosering of stopzetten van de behandeling kan, in het bijzonder bij insulineafhankelijke diabeten, tot hyperglykemie en diabetische keto-acidose leiden, hetgeen levensbedreigend kan zijn.

Bij gebruik met andere antidiabetica dient de dosering van ieder middel nauwkeurig te worden aangepast, teneinde de optimale dosis vast te stellen die nodig is om het gewenste farmacologische effect te bereiken.

De insulinebehoefte kan door bijkomende condities zoals ziekte, emotionele stoornissen of stress, veranderd zijn.

Veiligheid voor de longen

Onderliggende luchtwegaandoeningen

EXUBERA mag niet gebruikt worden bij patiënten met longaandoeningen zoals astma en COPD, omdat er onvoldoende gegevens zijn om het veilig gebruik bij deze patiënten te ondersteunen.

Gelijktijdig gebruik van bronchusverwijders zoals salbutamol om acute luchtwegsymptomen te verlichten kan de absorptie van EXUBERA vergroten en kan daarom de kans op hypoglykemie verhogen (zie rubriek 4.5).

Ademhaling

Bronchospasmen kunnen zelden voorkomen. Iedere patiënt die een dergelijke reactie vertoont, moet stoppen met EXUBERA en direct medische hulp zoeken. Het opnieuw toedienen van EXUBERA vereist een zorgvuldige risico-evaluatie en mag alleen onder nauwkeurige medische controle in een daarvoor geschikte kliniek gebeuren.

Afname van de longfunctie

In klinische onderzoeken zijn kleine maar consistente verschillen in longfunctieafname tussen behandelingsgroepen waargenomen (in het bijzonder in Forced Expiratory Volume in één seconde (FEV₁) ten gunste van personen behandeld met vergelijkende medicatie. In klinische studies die tot twee jaar duurden, vond er geen versnelde afname plaats na 3 tot 6 maanden. Deze kleine verschillen tussen de behandelingsgroepen verdwenen binnen 6 weken na staken van een 2 jaar durende behandeling (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Alle patiënten die met EXUBERA starten dienen een uitgangswaarde longfunctie-onderzoek (bijvoorbeeld spirometrie om de FEV₁ te meten) te ondergaan. De werkzaamheid en veiligheid van humane insuline voor inhalatie bij patiënten met een voorziene FEV₁-uitgangswaarde <70% zijn niet vastgesteld en het gebruik van humane insuline voor inhalatie wordt bij deze populatie niet aanbevolen. Een follow-up longfunctiemeting wordt aanbevolen na de eerste 6 maanden therapie. Als na 6 maanden een afname van de FEV₁ < 15% wordt waargenomen, dient na 1 jaar behandeling en daarna jaarlijks de spirometrie herhaald te worden. Indien na 6 maanden een afname van de FEV₁ van 15-20% of meer dan 500 ml van de uitgangswaarde van de longfunctie wordt waargenomen, dient de spirometrie na 3 maanden te worden herhaald.

Bij patiënten met een bevestigde (bijvoorbeeld bij tenminste twee opeenvolgende onderzoeken met 3 tot 4 weken interval) FEV₁ afname van > 20% reductie ten opzichte van de FEV₁-uitgangswaarde, dient de EXUBERA-behandeling gestaakt te worden en dient de patiënt gecontroleerd te worden zoals klinisch geïndiceerd is. Er is geen ervaring met hervatting van de EXUBERA therapie bij patiënten, bij wie de longfunctie herstelt.

Patiënten die dyspnoe ontwikkelen tijdens de behandeling met EXUBERA dienen onderzocht te worden op oorzaken in de longen of het hart. Als pulmonair oedeem aanwezig is of als er een klinisch relevante reductie in longfunctie is, dient EXUBERA gestaakt te worden en de patiënt dient overgezet te worden op insuline voor injectie.

Bijkomende aandoeningen van de luchtwegen

EXUBERA is tijdens klinische studies toegediend aan patiënten met bijkomende aandoeningen van de luchtwegen (bijvoorbeeld bronchitis, bovenste luchtweginfecties). Een verhoogde kans op hypoglykemie of onvoldoende glykemische controle is in deze onderzoeken niet waargenomen. Bij gelijktijdig optreden van aandoeningen van de luchtwegen kunnen monitoring van de bloedglucoseconcentraties en doseringsaanpassingen op individuele basis nodig zijn (zie rubriek 4.2). Er is geen ervaring met EXUBERA bij patiënten met pneumonie.

Voormalige rokers

In klinische studies met Exubera waren er 6 nieuwe gediagnosticeerde gevallen van primaire longtumoren bij met Exubera behandelde patiënten en 1 nieuw gediagnosticeerd ziektegeval bij patiënten die met een vergelijkingsmiddel werden behandeld. Er was ook 1 post-marketing melding van een primaire longtumor bij een met Exubera behandelde patiënt. In gecontroleerde klinische studies met Exubera bedroeg de incidentie van nieuwe primaire longkanker per 100 patiëntjaren van

blootstelling aan studiemedicatie bij met Exubera behandelde patiënten 0,130 (5 gevallen in 3800 patiëntjaren) en bij met een vergelijkingsmiddel behandelde patiënten 0,03 (1 geval in 3900 patiëntjaren). Er waren te weinig gevallen om vast te stellen of het optreden van deze voorvallen verband houdt met Exubera. Alle patiënten bij wie longkanker werd gediagnosticeerd hadden een voorgeschiedenis met het roken van sigaretten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Een aantal stoffen beïnvloedt de glucosehuishouding en kan een aanpassing in de dosering van insuline vereisen:

Stoffen die het bloedglucoseverlagend effect kunnen versterken en de gevoeligheid voor hypoglykemie kunnen vergroten zijn o.a. orale bloedglucoseverlagende middelen, angiotensine converterend enzym (ACE)-remmers, monoamino oxidase (MAO)-remmers, niet selectieve bètablokkers, salicylaten en antibiotica van het sulfonamidetype.

Toediening van salbutamol vóór EXUBERA kan een toegenomen insuline absorptie tot gevolg hebben (zie rubriek 5.2).

Toediening van fluticason vóór EXUBERA blijkt geen invloed op de insuline absorptie te hebben (zie rubriek 5.2).

Actief roken vergroot de mate en omvang van de absorptie van EXUBERA aanzienlijk, terwijl deze bij niet-rokers afneemt bij passieve blootstelling aan tabaksrook (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Stoffen die het bloedglucoseverlagend effect kunnen verminderen zijn o.a. corticosteroïden, danazol, orale contraceptiva, schildklierhormonen, groeihormonen, sympathicomimetische middelen en thiaziden. Octreotide/lanreotide kunnen beide de insulinebehoefte zowel doen afnemen als toenemen.

Bètablokkers kunnen de symptomen van hypoglykemie maskeren. Alcohol kan het bloedglucoseverlagend effect van insuline versterken en verlengen.

Toediening van EXUBERA 10 minuten vóór toediening van salbutamol had geen invloed op de bronchusverwijdende respons van salbutamol bij personen zonder diabetes met milde tot matige astma.

Andere geneesmiddelen die de pulmonaire absorptie of de longpermeabiliteit kunnen veranderen, zijn niet onderzocht. Wanneer humane insuline voor inhalatie bij deze patiënten wordt gebruikt, wordt aanbevolen de bloedglucoseconcentraties nauwkeurig te monitoren en de dosis te titreren indien vereist. Bij gelijktijdig gebruik van EXUBERA en zulke geneesmiddelen dient voorzichtigheid in acht te worden genomen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er is geen klinische ervaring met het gebruik van EXUBERA tijdens de zwangerschap. Insuline voor inhalatie induceert frequent insuline antilichamen, waarvan het risico voor de foetus onbekend is. EXUBERA dient daarom tijdens de zwangerschap niet gebruikt te worden. Als een patiënt die EXUBERA gebruikt zwanger wordt, dan dient insuline voor inhalatie vervangen te worden door passende subcutane insuline.

Bij vrouwen die borstvoeding geven kan een aanpassing van de insulinedosering en het dieet nodig zijn.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Zoals bij andere insulines kan het concentratie- en reactievermogen van patiënten verminderd zijn ten gevolge van hypoglykemie. Dit kan gevaar opleveren in omstandigheden, waarin deze vermogens van groot belang zijn (bijvoorbeeld bij het besturen van een auto of het bedienen van machines).

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van EXUBERA alleen of in combinatie met subcutane insuline of orale middelen is in klinische studies geëvalueerd bij meer dan 2700 patiënten met type 1 of type 2 diabetes, inclusief ruim 1975 volwassenen die meer dan 6 maanden zijn blootgesteld aan EXUBERA en ruim 745 volwassenen die meer dan 2 jaar zijn blootgesteld.

De tabel hieronder bevat bijwerkingen die zijn waargenomen in gecontroleerde klinische studies waarbij ruim 1970 patiënten blootgesteld werden aan EXUBERA.

Orgaansysteem	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1000, < 1/100)
Infecties en parasitaire aandoeningen			Faryngitis
Voeding- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastenumaandoeningen	Hoest	Dyspnoe Productieve hoest Keel irritatie Droge keel	Epistaxis Bronchospasme Piepende ademhaling Verandering van de stem Faryngolaryngale pijn Stoornis aan de keelamandelen
Maagdarmsstelselaandoeningen			Droge mond
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Pijn op de borst

N.B. In het totale klinisch programma, met inbegrip van ongecontroleerde verlengingsstudies, waren er twee rapporten van pleurale effusie, waarbij een relatie met de behandeling niet was uit te sluiten.

Hypoglykemie

Zoals bij de andere insulines is hypoglykemie de meest frequent waargenomen bijwerking bij patiënten die met EXUBERA behandeld zijn.

Hoest

De hoest trad meestal binnen seconden tot minuten na de inademing van insuline op en was overwegend licht van aard. De hoest nam in de loop van de tijd af. Eén procent van de patiënten stopte met EXUBERA behandeling ten gevolge van hoest.

Dyspnoe

Het merendeel (> 95%) van de dyspnoe werd gerapporteerd als licht tot matig. Bij de personen die met EXUBERA behandeld zijn stopte 0,4% de behandeling ten gevolge van de dyspnoe.

Pijn op de borst

Allerlei symptomen van pijn op de borst zijn gerapporteerd als aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen en werden als niet specifieke pijn op de borst vermeld. Het merendeel (> 95%) van de gevallen werd gerapporteerd als licht tot matig. Eén individu in de EXUBERA groep en één in de vergelijkende groep stopte de behandeling ten gevolge van pijn op de borst. Van belang is, dat de

incidentie van bijwerkingen door alle oorzaken en gerelateerd aan ziekten van de kransslagader, zoals angina pectoris of myocardinfarct, niet verhoogd was bij gebruik van EXUBERA.

Andere bijwerkingen

FEV₁ afname

Er zijn kleine groepsverschillen in FEV₁ afname geconstateerd tussen de EXUBERA groep en de vergelijkende behandeling. In klinische studies die tot twee jaar duurden, was er geen versnelde afname na 3-6 maanden. Staken van de EXUBERA behandeling na 2 jaar resulteerde binnen 6 weken in verdwijnen van de verschillen tussen de behandelingsgroepen (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Een afname van de uitgangswaarde van FEV₁ van $\geq 15\%$ kwam voor bij 1,3% van de type 1 diabetespatiënten behandeld met EXUBERA en bij 5,0% van de type 2 diabetespatiënten behandeld met EXUBERA.

Insulineantilichamen

Bij alle insulinepreparaten, inclusief EXUBERA, kunnen zich tijdens de behandeling insulineantilichamen ontwikkelen. In klinische studies ontwikkelden zich frequenter insulineantilichamen en waren de gemiddelde spiegels van insulineantilichamen hoger bij patiënten die overschakelden van subcutane humane insuline naar EXUBERA, vergeleken met personen die subcutane humane insuline bleven gebruiken. Bij patiënten met type 1 diabetes waren de spiegels van insulineantilichamen hoger dan bij patiënten met type 2 diabetes. In beide groepen vlakten de spiegels van insulineantilichamen af binnen 6 tot 12 maanden blootstelling. Er is geen klinische relevantie van deze antilichamen vastgesteld.

Overgevoelighedsreacties

Gegeneraliseerde allergische reacties kunnen, net zoals bij andere insulines, zeer zelden voorkomen. Dergelijke reacties op insuline of de hulpstoffen kunnen bijvoorbeeld in verband worden gebracht met gegeneraliseerde huidreacties, angio-oedeem, bronchospasmen, hypotensie en shock en kunnen levensbedreigend zijn (zie rubriek 4.4 Ademhaling).

Oedeem en refractaire afwijkingen van het oog

Behandeling met insuline kan natriumretentie en oedeem veroorzaken. Refractaire stoornissen van het oog kunnen voorkomen bij het begin van de behandeling met insuline. Deze effecten zijn gewoonlijk voorbijgaand van aard.

4.9 Overdosering

Hypoglykemie kan voorkomen ten gevolge van een teveel aan insuline gerelateerd aan de voedselinname, energieverbruik of beiden.

Lichte episodes van hypoglykemie kunnen gewoonlijk worden behandeld met orale koolhydraten. Het aanpassen van doseringen van geneesmiddelen, maaltijdpatronen of lichamelijke activiteit kan noodzakelijk zijn.

Ernstiger episodes met coma, convulsies of neurologische beschadigingen kunnen worden behandeld met intramusculaire/subcutane glucagoninjecties (0,5 tot 1 mg) of geconcentreerde intraveneuze glucosetoediening. Glucose moet ook intraveneus gegeven worden als de patiënt niet binnen 10 tot 15 minuten reageert op glucagon.

Ter voorkoming van terugval wordt orale toediening van koolhydraten aanbevolen, nadat de patiënt weer bij bewustzijn is gekomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

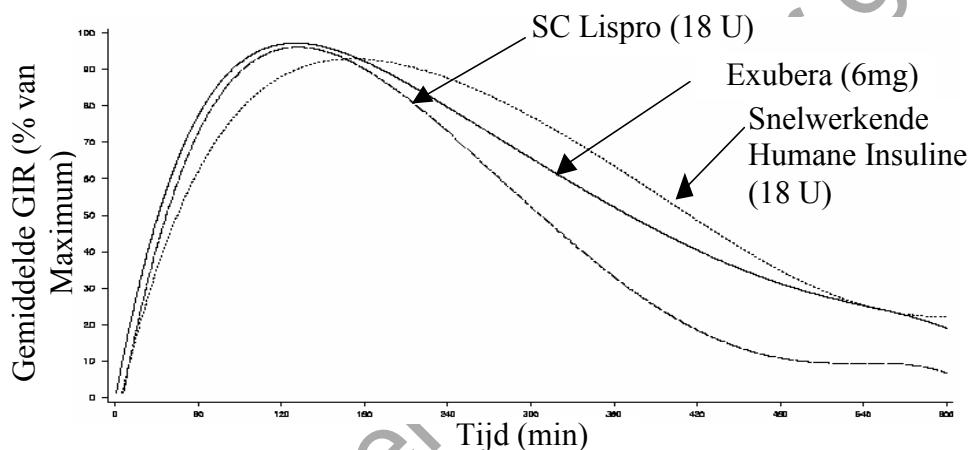
5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen, gebruikt bij diabetes, ATC-code: A10AF01

Werkingsmechanisme

Humane insuline verlaagt de bloedglucosespiegel en bevordert anabole effecten en vermindert katabole effecten. Het veroorzaakt een toename van de glucoseopname in de cellen alsmede van de vorming van glycogeen in de spieren en in de lever en het verbetert het pyruvaatgebruik. Het remt de glycogenolyse en gluconeogenese, verhoogt de lipogenese in de lever en in vetweefsel en remt de lipolyse. Het bevordert ook de opname van aminozuren in cellen en bevordert de eiwitsynthese en verhoogt de opname van kalium in cellen.

Humane insuline voor inhalatie heeft, evenals de snelwerkende insulineanalogen, een snellere start van de glucoseverlagende activiteit vergeleken met subcutaan toegediende oplosbare humane insuline. De duur van de glucoseverlagende activiteit van humane insuline voor inhalatie is vergelijkbaar met die van subcutaan toegediende snelwerkende humane insuline en houdt langer aan dan bij de snelwerkende insulineanalogen (zie figuur 1).



Figuur 1. Gemiddelde Glucose Infusie Snelheid (GIR), genormaliseerd voor GIRmax voor iedere behandeling van een persoon, uitgezet tegen de tijd, bij gezonde vrijwilligers.

Als humane insuline wordt geïnhaleerd begint de glucoseverlagende activiteit binnen 10-20 minuten en het maximale effect wordt ongeveer 2 uur na de inhalatie bereikt. De werkingsduur is ongeveer 6 uur.

Vergeleken met subcutaan toegediende snelwerkende humane insuline heeft humane insuline voor inhalatie zowel bij personen met type 1 als bij personen met type 2 diabetes, een sneller intredend glucoseverlagend effect in de eerste uren na de toediening.

De intra-individuele variabiliteit in glucoseverlagende activiteit van humane insuline voor inhalatie was bij personen met type 1 en type 2 diabetes in het algemeen vergelijkbaar met die van subcutaan toegediende snelwerkende humane insuline.

Gebruik van humane insuline voor inhalatie is in verband gebracht met een toename in frequentie en spiegels van insuline-antilichamen. In een prospectieve studie van 6 maanden bij personen met type 1 diabetes zijn er bij humane insuline voor inhalatie geen veranderingen in de farmacodynamiek van glucose waargenomen.

Informatie over klinisch onderzoek

Gecontroleerd klinisch onderzoek bij type 1 en type 2 diabetes heeft aangetoond, dat EXUBERA een effectieve bloedglucosecontrole bereikt en onderhoudt, vergelijkbaar met subcutaan toegediende snelwerkende humane insuline.

Type 1 diabetes

In klinisch onderzoek bij type 1 diabetes hadden patiënten die een regime van EXUBERA volgden gecombineerd met lang werkende of middellang werkende insulines, vergelijkbare reducties van HbA1c vergeleken met patiënten die alleen subcutane insuline gebruikten. Het percentage patiënten, dat een streefwaarde van HbA1c < 7,0% bereikte was in de twee behandelingsgroepen vergelijkbaar.

Nuchtere plasmaglucosespiegels waren significant lager bij patiënten behandeld met regimes met EXUBERA, vergeleken met patiënten behandeld met regimes bestaande uit subcutaan toegediende snelwerkende humane insuline alleen.

Type 2 diabetes

Patiënten die in een klinisch onderzoek voor type 2 diabetes een regime gebruikten van EXUBERA gecombineerd met lang of middellang werkende insulines, vertoonden vergelijkbare veranderingen in HbA1c als patiënten die uitsluitend behandeld werden met subcutane insuline.

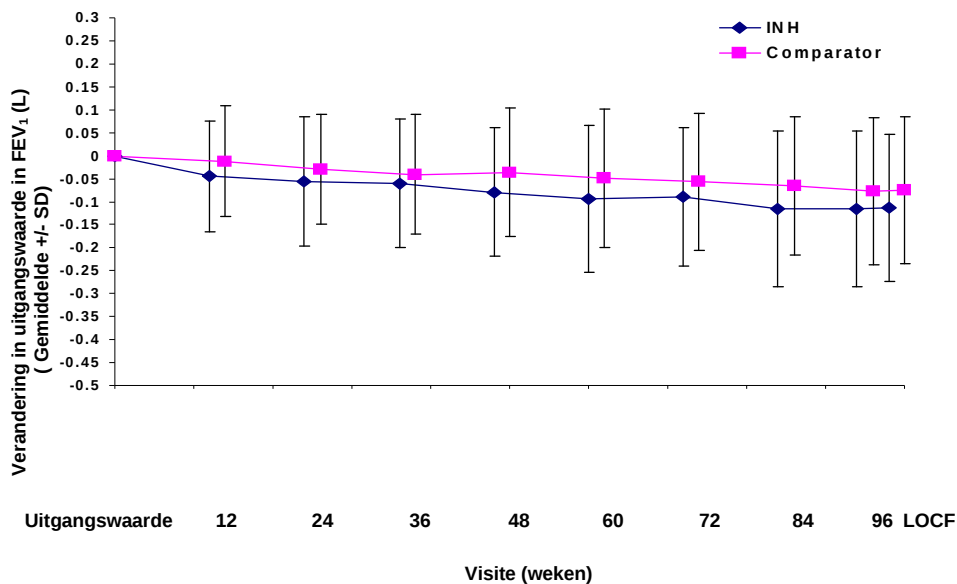
Nuchtere plasmaglucosespiegels waren significant lager bij patiënten die met EXUBERA-regimes behandeld waren, vergeleken met patiënten die met subcutane insuline behandeld waren.

In klinisch onderzoek bij patiënten met type 2 diabetes die onvoldoende controleerbaar waren met alleen orale antidiabetica, vertoonden patiënten die een regime van alleen EXUBERA of in combinatie met orale antidiabetica gebruikten, grotere verbeteringen in HbA1c vergeleken met patiënten die alleen met orale antidiabetica behandeld werden. In de meeste van deze studies waren de percentages patiënten die een HbA1c < 7,0% bereikten hoger voor patiënten die een regime met EXUBERA gebruikten in vergelijking met patiënten die alleen orale antidiabetica gebruikten. Nuchtere plasmaglucosespiegels waren vergelijkbaar of lager bij patiënten die een regime gebruikten met EXUBERA, in vergelijking met patiënten die alleen met orale antidiabetica behandeld werden. Bij patiënten met type 2 diabetes, die voldoende onder controle waren met orale middelen, werd de bloedsuikerspiegel niet verder verbeterd door insuline voor inhalatie.

FEV₁ afname

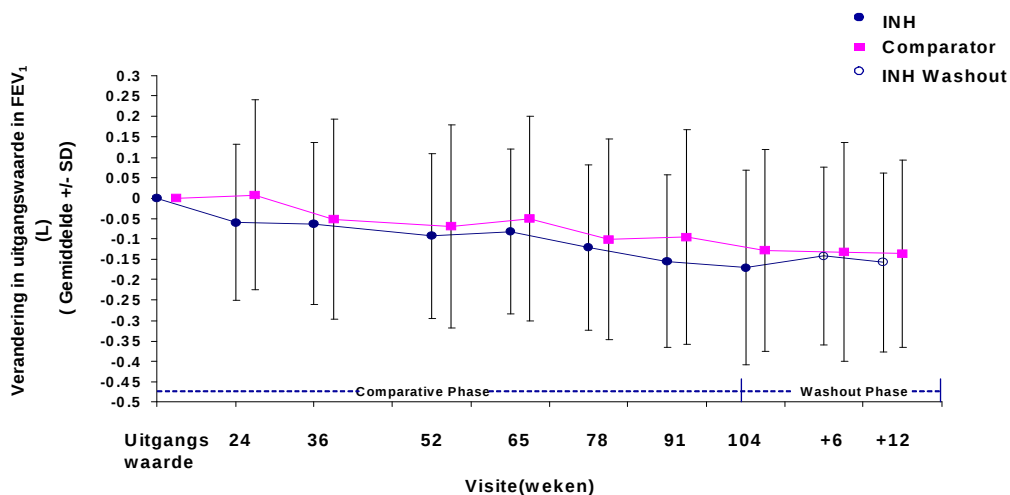
Er werden gerandomiseerde open label studies uitgevoerd met parallelle groepen om FEV₁ veranderingen na het starten van EXUBERA behandeling bij type 1 en type 2 diabetici te onderzoeken. Zowel personen behandeld met EXUBERA als personen behandeld met vergelijkende medicatie ondervonden afname van longfunctie in de loop van deze onderzoeken (figuur 2 en 3). Tussen de behandelingsgroepen kwamen na 2 jaar behandeling kleine verschillen voor in verandering ten opzichte van de uitgangswaarde (ten gunste van de vergelijkende therapie) van 0,034L bij type 1 en 0,039L bij type 2.

Een afname van de uitgangswaarde van FEV₁ van $\geq 15\%$ kwam voor bij 1,3% van de type 1 diabetespatiënten behandeld met EXUBERA tegenover 1,0% van de type 1 diabetespatiënten die een vergelijkende behandeling kregen en bij 5,0% van de type 2 diabetespatiënten behandeld met EXUBERA tegenover 3,4% van de type 2 diabetespatiënten die een vergelijkende behandeling kregen.



N=Aantal personen op uitgangswaarde, week 12, week 24, week 36, week 48, week 60, week 72, week 84, week 96, LOCF.
INH N= 236, 231, 233, 233, 235, 235, 226, 217, 208, 236. Comparator N= 253, 238, 252, 248, 252, 249, 230, 224, 216, 253.

Figuur 2. Waargenomen verandering in FEV₁ (L) ten opzichte van de uitgangswaarden bij patiënten met type 1 diabetes mellitus.



N=Aantal personen op uitgangswaarde, week 52, week 104, week +6, week +12.
INH en INH washout N=158, 155, 143, 139, 123. Comparator N=145, 143, 125, 129, 120.

Figuur 3. Waargenomen verandering in FEV₁ (L) ten opzichte van de uitgangswaarden bij patiënten met type 2 diabetes mellitus.

In fase 2/3 onderzoeken werden 9 van de 2498 met EXUBERA behandelde personen uitgesloten van de onderzoeken vanwege een vermindering van longfunctie, waarbij de FEV₁ aan het einde van de studie een afname van $\geq 15\%$ van de uitgangswaarde vertoonde. Deze personen ondervonden een gemiddelde afname in FEV₁ van 21 % (spreiding 16%-33%) van de uitgangswaarde en werden gemiddeld gedurende 23 maanden met EXUBERA behandeld. Zes van deze personen die stopten met de behandeling ondergingen follow-up longfunctietesten. Van deze patiënten vertoonden er 5 een significante verbetering in FEV₁ na staken van de behandeling en 1 persoon vertoonde geen verdere

afname van de waarde aan het einde van de studie. Van de overige 3 personen die met de behandeling stopten, is geen verdere informatie beschikbaar.

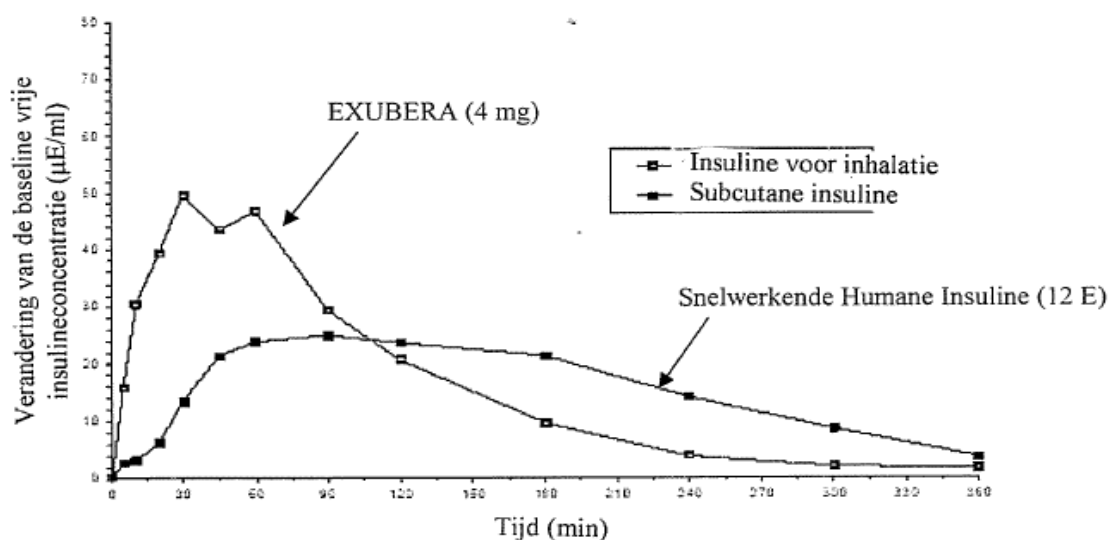
FEV₁ reversibiliteit

Bij type 1 personen verdwenen de kleine verschillen tussen de behandelingsgroepen (0,010L ten gunste van de vergelijkende behandeling) binnen 2 weken na staken van de 12 weken durende behandeling met EXUBERA. Bij type 2 personen verdwenen de kleine verschillen tussen de behandelingsgroepen (0,039L ten gunste van de vergelijkende behandeling) binnen 6 weken na staken van de 2 jaar durende behandeling met EXUBERA (figuur 3). In een kleinere groep personen (n=36), waarin type 1 en type 2 gemengd waren en die gedurende meer dan 36 maanden met EXUBERA behandeld zijn, resulteerde staken van de therapie in een gemiddelde toename van FEV₁ van 0,036L gedurende de aansluitende 6 maanden.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Humane insuline voor inhalatie wordt via de luchtwegen toegediend. Humane insuline voor inhalatie wordt bij gezonde personen en bij personen met type 1 of type 2 diabetes even snel geabsorbeerd als snelwerkende insulineanalogen en sneller dan subcutaan toegediende snelwerkende humane insuline (zie figuur 4).



Figuur 4: Gemiddelde veranderingen in de vrije insulineconcentraties in serum (micro-eenheden/ml) na inhalatie van 4 mg humane insuline of na subcutane injectie van 12 internationale eenheden snelwerkende humane insuline bij obese personen met type 2 diabetes.

De tijd tot de maximale insulineconcentratie (T_{max}) is gewoonlijk de helft van die voor subcutaan toegediende snelwerkende humane insuline. De maximale insulineconcentratie wordt bij humane insuline voor inhalatie gewoonlijk in 45 minuten bereikt. De variabiliteit in de tijd tot de maximale insulineconcentraties bij dezelfde persoon was bij personen met type 1 of 2 diabetes kleiner voor humane insuline voor inhalatie dan voor subcutaan toegediende snelwerkende humane insuline.

Bij personen met type 1 diabetes mellitus was de variabiliteit van de AUC bij humane insuline voor inhalatie bij dezelfde persoon vergelijkbaar met die van subcutaan toegediende snelwerkende humane insuline. Voor de C_{max} is de variabiliteit van insuline voor inhalatie bij dezelfde persoon groter dan die

van subcutaan toegediende snelwerkende humane insuline. Bij obese personen met type 2 diabetes, was de variabiliteit van $C_{\max}$ en AUC bij dezelfde persoon vergelijkbaar of kleiner dan die van subcutaan toegediende snelwerkende humane insuline.

De relatieve biologische beschikbaarheid van EXUBERA is, vergeleken met subcutane snelwerkende humane insuline, ongeveer 10%. In tegenstelling tot subcutane insulinepreparaten, wordt de biologische beschikbaarheid van EXUBERA niet beïnvloed door de BMI (Body Mass Index).

In een studie bij gezonde vrijwilligers nam de systemische blootstelling (AUC en $C_{\max}$) van humane insuline voor inhalatie toe op een bijna dosisproportionele manier van 1 mg tot 6 mg, als maximaal twee blisters van iedere sterkte of een combinatie hiervan werd toegediend. In een studie waarin de doseringsvorm van drie blisters van 1 mg werd vergeleken met een blister van 3 mg waren de $C_{\max}$ en AUC bij het inhaleren van drie blisters van 1 mg respectievelijk ongeveer 30% en 40% hoger dan bij inhaleren van een blister van 3 mg, hetgeen aangeeft, dat drie blisterverpakkingen van 1 mg niet uitwisselbaar zijn met één blisterverpakking van 3 mg (zie rubrieken 2, 4.2 en 4.4).

Bij gezonde personen werd waargenomen, dat de biologische beschikbaarheid van drie eenheidsdosisblisterverpakkingen van 1 mg bij benadering 40% hoger was vergeleken met één eenheidsdosisblisterverpakking van 3 mg. Een verklaring voor de verschillen in biologische beschikbaarheid lijkt het verschil in energie versus massa ratio te zijn tussen de 1 en 3 mg blisters, omdat de inhalator met minder poeder in de blister efficiënter is in het uit elkaar laten gaan of tegengaan van klontering van het poeder. Dit leidt tot een grotere proportie kleinere aerodynamische deeltjes voor de 1 mg blister (zie rubrieken 2 en 4.4).

Distributie

Na orale inhalatie van een enkelvoudige dosis humane insuline blijft ongeveer 30% van de totale inhoud van de blister in de blister of in het apparaat, 20% wordt neergeslagen in de orofarynx, 10% in de luchtwegen en 40% komt tot diep in de long.

Dierstudies hebben niet aangetoond dat humane insuline accumuleert in de long.

Speciale patiëntengroepen

Roken

Roken vergroot de mate en omvang van de absorptie van humane insuline voor inhalatie aanzienlijk ($C_{\max}$ ongeveer 3 tot 5 maal en de AUC ongeveer 2 tot 3 maal groter) en kan de kans op een hypoglykemie daarom vergroten (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Na toediening van EXUBERA aan gezonde vrijwilligers die 2 uur in een gecontroleerde onderzoeksomgeving passief aan sigarettenrook waren blootgesteld, werden de AUC en $C_{\max}$ van insuline met respectievelijk 17 en 30% gereduceerd (zie rubriek 4.5).

Luchtwegaandoeningen (onderliggende longziekte)

Bij personen zonder diabetes met lichte tot matige astma was de AUC en $C_{\max}$ voor humane insuline voor inhalatie zonder behandeling met een bronchusverwijder iets minder dan bij personen zonder astma.

Bij personen zonder diabetes met COPD, bleek de absorptie van humane insuline voor inhalatie groter te zijn vergeleken met de absorptie bij personen zonder COPD (zie rubriek 4.4).

Toediening van salbutamol 30 minuten vóór EXUBERA aan personen zonder diabetes met milde tot matige astma, resulteerde in een toename van de AUC en $C_{\max}$ van insuline van tussen de 25 en 51% vergeleken met toediening van EXUBERA alleen (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Toediening van fluticason 30 minuten vóór EXUBERA had geen invloed op de farmacokinetiek van EXUBERA bij personen zonder diabetes met milde tot matige astma (zie rubriek 4.5).

Nierfunctiestoornissen

Het effect van nierfunctiestoornissen op de absorptie van humane insuline voor inhalatie is niet onderzocht (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornissen

Het effect van leverfunctiestoornissen op de absorptie van humane insuline voor inhalatie is niet onderzocht (zie rubriek 4.2).

Geslacht

Bij personen met en personen zonder diabetes zijn er geen duidelijke verschillen in absorptie van humane insuline voor inhalatie waargenomen tussen mannen en vrouwen.

Kinderen en adolescenten

Bij kinderen (6-11 jaar) en adolescenten (12-17 jaar) met type 1 diabetes werd humane insuline voor inhalatie sneller geabsorbeerd dan snelwerkende humane insuline. De biologische beschikbaarheid van humane insuline voor inhalatie gerelateerd aan subcutaan toegediende snelwerkende humane insuline was vergelijkbaar met die van volwassenen met type 1 diabetes (zie rubriek 4.2).

Ouderen

Bij ouderen met type 2 diabetes werd humane insuline voor inhalatie sneller geabsorbeerd dan subcutaan toegediende snelwerkende humane insuline. De biologische beschikbaarheid van humane insuline voor inhalatie gerelateerd aan subcutaan toegediende snelwerkende humane insuline was vergelijkbaar met die van jongere volwassenen met type 2 diabetes.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Inhalatietoxiciteitsstudies bij ratten en apen tot 6 maanden hebben geen bewijs voor een speciaal risico aangetoond voor de luchtwegen als gevolg van insulinepoeder voor inhalatie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Glycine
Natriumcitraat (als dihydraat)
Natriumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na eerste opening van de folie buitenverpakking: 3 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Na opening van de folie buitenverpakking: bewaren beneden 25°C.

De eenheidsdosisblisterverpakkingen niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

De inhalator en de onderdelen daarvan dienen op een droge plaats bewaard en gebruikt te worden.

De insuline-inhalator niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eén blisterverpakingskaart bevat 6 geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen (PVC/Aluminium). Vijf blisterverpakingskaarten zijn verpakt in een doorzichtige plastic (PET) thermoplastische tray met een droogmiddel en bedekt met een doorzichtig plastic (PET) deksel. De tray is verzegeld in een gelamineerde foliezak met een droogmiddel.

Verpakkingsgrootten:

- Kartonnen doos met 30 x 1 PVC/Aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen (1 zak)
- Kartonnen doos met 60 x 1 PVC/Aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen (2 zakken)
- Kartonnen doos met 90 x 1 PVC/Aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen (3 zakken)
- Kartonnen doos met 180 x 1 PVC/Aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen (6 zakken)
- Kartonnen doos met 270 x 1 PVC/Aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen (9 zakken)
- Kartonnen doos met 60 x 1 PVC/Aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen (2 zakken) en 2 reserve Insuline Release Units (IRU)
- Kartonnen doos met 270 x 1 PVC/Aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen (9 zakken) en 6 reserve Insuline Release Units (IRU)
- Kit met 90 x 1 PVC/Aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen (3 zakken), 1 insuline-inhalator, 1 reservekamer en 6 reserve Insuline Release Units (IRU)

Aanvullende verpakkingen met insuline-inhalatoren, Insuline Release Units en kamers zijn verkrijgbaar.

Mogelijk worden niet alle verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

EXUBERA eenheidsdosisblisterverpakkingen mogen alleen worden gebruikt met de insuline-inhalator.

De insuline-inhalator dient jaarlijks vervangen te worden.

De Insuline Release Unit (IRU) dient iedere 2 weken vervangen te worden.

Als de insuline-inhalator tijdens het gebruik per ongeluk wordt blootgesteld aan extreem vochtige omstandigheden, leidt dit gewoonlijk tot een verlaagde insulinedosis die daarna uit de inhalator wordt afgeleverd. In dit geval moet de Insuline Release Unit (IRU) vóór de volgende inhalatie worden vervangen (zie rubriek 4.4).

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/05/327/001
EU/1/05/327/002
EU/1/05/327/003
EU/1/05/327/004
EU/1/05/327/005
EU/1/05/327/006
EU/1/05/327/007
EU/1/05/327/008

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

24/01/2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EXUBERA, 3 mg inhalatiepoeder, voorverdeeld.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere eenheidsdosisblisterverpakking bevat 3 mg humane insuline.

De blootstelling aan humane insuline na toediening van drie blisters van 1 mg is significant groter dan na toediening van een enkele blister van 3 mg. Daarom is de 3 mg blister niet uitwisselbaar met drie blisters van 1 mg (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.2).

Bereid door middel van recombinant-DNA-technologie met *Escherichia coli*.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Inhalatiepoeder, voorverdeeld.

Wit poeder

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

EXUBERA is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met type 2 diabetes mellitus, die niet adequaat onder controle zijn met orale antidiabetica en die behandeling met insuline nodig hebben.

EXUBERA is ook geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met type 1 diabetes mellitus, als toevoeging aan lange of middellang werkende subcutane insuline, bij wie de mogelijke voordelen van toevoeging van insuline per inhalatie opweegt tegen mogelijke veiligheidsaangelegenheden (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

EXUBERA (humane insuline voor inhalatie) is een snelwerkende humane insuline voor gebruik bij type 1 of type 2 diabetes. Humane insuline voor inhalatie kan alleen of in combinatie met orale antidiabetica en/of subcutaan toegediende lang of middellangwerkende insulinepreparaten worden gebruikt om de beheersing van het bloedsuikergehalte te optimaliseren.

EXUBERA is beschikbaar in 1 mg en 3 mg eenheidsdosisblisterverpakkingen die uitsluitend bedoeld zijn voor toediening via de longen door middel van inhalatie met behulp van de insuline-inhalator.

Opeenvolgende inhalatie van drie eenheidsdosisblisterverpakkingen van 1 mg veroorzaakt een significant hogere blootstelling aan insuline dan inhalatie van één eenheidsdosisblisterverpakking van 3 mg. Daarom dienen drie eenheidsdosisblisterverpakkingen van 1 mg niet vervangen te worden door één eenheidsdosisblisterverpakking van 3 mg (zie rubrieken 2, 4.4 en 5.2).

Humane insuline voor inhalatie heeft een sneller intredend effect dan subcutaan toegediende, snelwerkende humane insuline. Ten gevolge van de snel intredende werking dient humane insuline voor inhalatie binnen 10 minuten vóór het begin van een maaltijd te worden gegeven.

De start- en vervolgdosering (dosis en tijdstip) dienen door de arts individueel te worden vastgesteld en aangepast op geleide van de individuele respons en behoeften van de patiënt (bijvoorbeeld dieet, lichamelijke activiteit en levensstijl).

Dagelijkse dosering en tijdstip van toediening

Er bestaan geen vaste regels voor insulinedosering. Een aanbevolen aanvangsdosering per dag wordt echter gebaseerd op de volgende formule:

Lichaamsgewicht (kg) x 0,15 mg/kg = totale dagelijkse dosering (mg). De totale dagelijkse dosering dient verdeeld te worden over drie doseringen vóór de maaltijd.

In table 1 zijn de richtlijnen voor aanvangsdosering van EXUBERA vóór de maaltijd, gebaseerd op het lichaamsgewicht van de patiënt, bij benadering aangegeven:

Gewicht van de patiënt	Aanvangsdosis per maaltijd	Dosis in IE bij benadering	Aantal 1 mg blisters per dosering	Aantal 3 mg blisters per dosering
30 tot 39,9 kg	1 mg per maaltijd	3 IE	1	-
40 tot 59,9 kg	2 mg per maaltijd	6 IE	2	-
60 tot 79,9 kg	3 mg per maaltijd	8 IE	-	1
80 tot 99,9 kg	4 mg per maaltijd	11 IE	1	1
100 tot 119,9 kg	5 mg per maaltijd	14 IE	2	1
120 tot 139,9 kg	6 mg per maaltijd	16 IE	-	2

Tabel 1: Bij benadering aangegeven richtlijnen voor aanvangsdosering van EXUBERA vóór de maaltijd (gebaseerd op het lichaamsgewicht van de patiënt).

Een blister van 1 mg insuline voor inhalatie is ongeveer equivalent aan 3 IE subcutaan geïnjecteerde, snelwerkende humane insuline. Een blister van 3 mg insuline voor inhalatie is ongeveer equivalent aan 8 IE subcutaan geïnjecteerde, snelwerkende humane insuline. Tabel 1 hierboven laat bij benadering de IE dosis van snelwerkende humane insuline zien voor de aanvangsdosis van EXUBERA in mg in te nemen vóór de maaltijd.

EXUBERA dient daarom voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten met een laag lichaamsgewicht. Het gebruik van EXUBERA bij patiënten die doseringstitraties van minder dan 1 mg nodig hebben, wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Dosisaanpassing kan nodig zijn op basis van de grootte en samenstelling van de maaltijd, tijdstip van de dag (in de ochtend is er een groter insulinebehoefte), de bloedglucoseconcentratie vóór de maaltijd en recente of geplande lichaamsbeweging.

Tijdens aanwezige respiratoire ziekten (bijvoorbeeld bronchitis, bovenste luchtweginfecties) kunnen nauwkeurige controle van de bloedglucoseconcentraties en een dosisaanpassing op individuele basis nodig zijn (zie rubriek 4.4).

Voor verdere details over hoe de insuline-inhalator te gebruiken wordt verwezen naar de gebruiksaanwijzing.

Lever- en nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met lever- en nierfunctiestoornissen kan de insulinebehoefte verminderd zijn.

Kinderen en adolescenten

De veiligheid van humane insuline voor inhalatie op lange termijn is bij kinderen met diabetes niet onderzocht. Daarom wordt het gebruik ervan niet aanbevolen bij patiënten onder de 18 jaar (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Bij patiënten ≥ 75 jaar is de ervaring met insuline voor inhalatie beperkt.

Decompensatio cordis

Bij patiënten met decompensatio cordis is de ervaring met insuline voor inhalatie zeer beperkt. Daarom wordt het gebruik niet aanbevolen bij dergelijke patiënten waar de longfunctie significant in gevaar is.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor een van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1).

Hypoglykemie

Patiënten mogen niet roken gedurende de behandeling met EXUBERA en zij moeten minstens 6 maanden vóór het begin van de behandeling met EXUBERA met roken zijn gestopt. Als een patiënt begint of opnieuw begint met roken dient de EXUBERA behandeling onmiddellijk gestopt te worden vanwege de toegenomen kans op hypoglykemie en dient er een alternatieve behandeling te worden gebruikt (zie rubriek 5.2).

Niet goed gecontroleerde, instabiele of ernstige astma.

Ernstige (GOLD stage III of IV) chronische obstructieve luchtwegaandoening (COPD).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten die beginnen met EXUBERA moeten uitgebreide instructies ontvangen over het gebruik van de inhalator (zie gebruiksaanwijzing). Patiënten dienen het insulinepoeder vanuit het mondstuk in één keer langzaam en gelijkmatig te inhaleren. Daarna moeten patiënten hun adem gedurende 5 seconden vasthouden en normaal uitademen. Men dient op consistente wijze de standaardinhalatietechniek toe te passen teneinde verzekerd te zijn van een optimale en consistente aflevering van het geneesmiddel.

Als patiënten hun dosis innemen dienen ze blootstelling van het product aan hoge vochtigheid of een hoge relatieve vochtigheidsgraad (bijvoorbeeld een badkamer vol stoom) te vermijden.

Als de insuline-inhalator tijdens het gebruik per ongeluk wordt blootgesteld aan extreem vochtige omstandigheden, leidt dit gewoonlijk tot een verlaagde insulinedosis die daarna uit de inhalator wordt afgeleverd. In dit geval moet de Insuline Release Unit (IRU) vóór de volgende inhalatie worden vervangen (zie rubriek 6.6).

Dosering

Overzetten van een patiënt naar een ander type of merk insuline dient onder strikt medisch toezicht te gebeuren, aangezien dit een doseringswijziging tot gevolg kan hebben.

Opeenvolgende inhalatie van drie eenheidsdosisblisterverpakkingen van 1 mg veroorzaakt een significant hogere blootstelling aan insuline dan inhalatie van één eenheidsdosisblisterverpakking van 3 mg. Daarom dienen drie eenheidsdosisblisterverpakkingen van 1 mg niet vervangen te worden door één eenheidsdosisblisterverpakking van 3 mg (zie rubrieken 2, 4.2 en 5.2).

Als de 3 mg blister tijdelijk niet beschikbaar is, moet deze vervangen worden door twee blisters van 1 mg en moet de bloedglucosespiegel nauwkeurig gecontroleerd worden.

Een blister van 1 mg insuline voor inhalatie is ongeveer equivalent aan 3 IE subcutaan geïnjecteerde, snelwerkende humane insuline. Bij patiënten met een laag lichaamsgewicht dient EXUBERA daarom voorzichtig gebruikt te worden. Het gebruik van EXUBERA bij patiënten, die doseringstitraties van minder dan 1 mg nodig hebben, wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Hypoglykemie

Hypoglykemie is in het algemeen de meest voorkomende bijwerking van insulinetherapie, waaronder EXUBERA en vele orale antidiabetica. Deze kan optreden wanneer de insulinedosis in verhouding tot de insulinebehoefte te hoog is. Ernstige hypoglykemische aanvallen kunnen, vooral wanneer deze recidiverend zijn, leiden tot neurologische schade. Langdurige of ernstige hypoglykemische episodes kunnen levensbedreigend zijn.

Symptomen van hypoglykemie treden meestal plotseling op. Zij kunnen bestaan uit koud zweet, koele bleke huid, vermoeidheid, zenuwachtigheid of tremor, angst, ongebruikelijke vermoeidheid of zwakheid, verwarring, concentratieproblemen, slaperigheid, overdreven hongergevoel, visusstoornissen, hoofdpijn, misselijkheid en hartkloppingen. Ernstige hypoglykemie kan leiden tot bewusteloosheid en/of convulsies en kan leiden tot tijdelijke of blijvende hersenfunctiestoornis of zelfs tot de dood.

Hypoglykemie kan in het algemeen hersteld worden door onmiddellijk koolhydraten in te nemen. Om direct actie te kunnen ondernemen, moeten patiënten altijd suiker bij zich hebben.

Overslaan van een maaltijd of niet geplande, inspannende fysieke activiteit kan leiden tot hypoglykemie. Patiënten, van wie de bloedglucoseregulering sterk is verbeterd, bijvoorbeeld door verhoogde insulinetherapie, kunnen een verandering in hun gebruikelijke waarschuwingssymptomen van hypoglykemie ervaren en moeten dienovereenkomstig geadviseerd worden.

De gebruikelijke waarschuwingssymptomen kunnen verdwijnen bij patiënten die al lang diabetes hebben.

Enkele patiënten die hypoglykemische reacties vertoonden bij de omschakeling van dierlijke naar humane insuline, rapporteerden dat de vroege symptomen van een dreigende hypoglykemie minder uitgesproken of verschillend waren van de symptomen die ze bij hun eerdere insuline ondervonden.

De patiënt moet geadviseerd worden de arts te raadplegen, voordat hij tussen verschillende tijdzones gaat reizen, omdat dit kan betekenen dat de patiënt zijn insuline en maaltijden op andere tijden moet nemen.

Inadequate dosering of stopzetten van de behandeling kan, in het bijzonder bij insulineafhankelijke diabetes, tot hyperglykemie en diabetische keto-acidose leiden, hetgeen levensbedreigend kan zijn.

Bij gebruik met andere antidiabetica dient de dosering van ieder middel nauwkeurig te worden aangepast, teneinde de optimale dosis vast te stellen die nodig is om het gewenste farmacologische effect te bereiken.

De insulinebehoefte kan door bijkomende condities zoals ziekte, emotionele stoornissen of stress, veranderd zijn.

Veiligheid voor de longen

Onderliggende luchtwegaandoeningen

Exubera mag niet gebruikt worden bij patiënten met longaandoeningen zoals astma en COPD, omdat er onvoldoende gegevens zijn om het veilig gebruik bij deze patiënten te ondersteunen.

Gelijktijdig gebruik van bronchusverwijders zoals salbutamol om acute luchtwegsymptomen te verlichten kan de absorptie van EXUBERA vergroten en kan daarom de kans op hypoglykemie verhogen (zie rubriek 4.5).

Ademhaling

Bronchospasmen kunnen zelden voorkomen. Iedere patiënt die een dergelijke reactie vertoont, moet stoppen met EXUBERA en direct medische hulp zoeken. Het opnieuw toedienen van EXUBERA vereist een zorgvuldige risico-evaluatie en mag alleen onder nauwkeurige medische controle in een daarvoor geschikte kliniek gebeuren.

Afname van de longfunctie

In klinische onderzoeken zijn kleine maar consistente verschillen in longfunctieafname tussen behandelingsgroepen waargenomen (in het bijzonder in Forced Expiratory Volume in een seconde (FEV₁) ten gunste van personen behandeld met vergelijkende medicatie. In klinische studies die tot twee jaar duurden, vond er geen versnelde afname plaats na 3 tot 6 maanden. Deze kleine verschillen tussen de behandelingsgroepen verdwenen binnen 6 weken na staken van een 2 jaar durende behandeling (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Alle patiënten die met EXUBERA starten dienen een uitgangswaarde longfunctie-onderzoek (bijvoorbeeld spirometrie om de FEV₁ te meten) te ondergaan. De werkzaamheid en veiligheid van humane insuline voor inhalatie bij patiënten met een voorziene FEV₁-uitgangswaarde <70% zijn niet vastgesteld en het gebruik van humane insuline voor inhalatie wordt bij deze populatie niet aanbevolen. Een follow-up longfunctiemeting wordt aanbevolen na de eerste 6 maanden therapie. Als na 6 maanden een afname van de FEV₁ < 15% wordt waargenomen, dient na 1 jaar behandeling en daarna jaarlijks de spirometrie herhaald te worden. Indien na 6 maanden een afname van de FEV₁ van 15-20% of meer dan 500 ml van de uitgangswaarde van de longfunctie wordt waargenomen, dient de spirometrie na 3 maanden te worden herhaald.

Bij patiënten met een bevestigde (bijvoorbeeld bij tenminste twee opeenvolgende onderzoeken met 3 tot 4 weken interval) FEV₁ afname van > 20% reductie ten opzichte van de FEV₁-uitgangswaarde, dient de EXUBERA-behandeling gestaakt te worden en dient de patiënt gecontroleerd te worden zoals klinisch geïndiceerd is. Er is geen ervaring met hervatting van de EXUBERA therapie bij patiënten, bij wie de longfunctie herstelt.

Patiënten die dyspnoe ontwikkelen tijdens de behandeling met EXUBERA dienen onderzocht te worden op oorzaken in de longen of het hart. Als pulmonair oedeem aanwezig is of als er een klinisch relevante reductie in longfunctie is, dient EXUBERA gestaakt te worden en de patiënt dient overgezet te worden op insuline voor injectie.

Bijkomende aandoeningen van de luchtwegen

EXUBERA is tijdens klinische studies toegediend aan patiënten met bijkomende aandoeningen van de luchtwegen (bijvoorbeeld bronchitis, bovenste luchtweginfecties). Een verhoogde kans op hypoglykemie of onvoldoende glykemische controle is in deze onderzoeken niet waargenomen. Bij gelijktijdig optreden van aandoeningen van de luchtwegen kunnen monitoring van de bloedglucoseconcentraties en doseringsaanpassingen op individuele basis nodig zijn (zie rubriek 4.2). Er is geen ervaring met EXUBERA bij patiënten met pneumonie.

Voormalige rokers

In klinische studies met Exubera waren er 6 nieuwe gediagnosticeerde gevallen van primaire longtumoren bij met Exubera behandelde patiënten en 1 nieuw gediagnosticeerd ziektegeval bij

patiënten die met een vergelijkingsmiddel werden behandeld. Er was ook 1 post-marketing melding van een primaire longtumor bij een met Exubera behandelde patiënt. In gecontroleerde klinische studies met Exubera bedroeg de incidentie van nieuwe primaire longkanker per 100 patiëntjaren van blootstelling aan studiemedicatie bij met Exubera behandelde patiënten 0,130 (5 gevallen in 3800 patiëntjaren) en bij met een vergelijkingsmiddel behandelde patiënten 0,03 (1 geval in 3900 patiëntjaren). Er waren te weinig gevallen om vast te stellen of het optreden van deze voorvallen verband houdt met Exubera. Alle patiënten bij wie longkanker werd gediagnosticeerd hadden een voorgeschiedenis met het roken van sigaretten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Een aantal stoffen beïnvloedt de glucosehuishouding en kan een aanpassing in de dosering van insuline vereisen.

Stoffen die het bloedglucoseverlagend effect kunnen versterken en de gevoeligheid voor hypoglykemie kunnen vergroten zijn o.a. orale bloedglucoseverlagende middelen, angiotensine converterend enzym (ACE)-remmers, monoamino oxidase (MAO)-remmers, niet selectieve bètablokkers, salicylaten en antibiotica van het sulfonamidetype.

Toediening van salbutamol vóór EXUBERA kan een toegenomen insuline absorptie tot gevolg hebben (zie rubriek 5.2).

Toediening van fluticason vóór EXUBERA blijkt geen invloed op insuline absorptie te hebben (zie rubriek 5.2).

Actief roken vergroot de mate en omvang van de absorptie van EXUBERA aanzienlijk, terwijl deze bij niet-rokers afneemt bij passieve blootstelling aan tabaksrook (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Stoffen die het bloedglucoseverlagend effect kunnen verminderen zijn o.a. corticosteroïden, danazol, orale contraceptiva, schildklierhormonen, groeihormonen, sympathicomimetische middelen en thiaziden. Octreotide/lanreotide kunnen beide de insulinebehoefte zowel doen afnemen als toenemen.

Bètablokkers kunnen de symptomen van hypoglykemie maskeren. Alcohol kan het bloedglucoseverlagend effect van insuline versterken en verlengen.

Toediening van EXUBERA 10 minuten vóór toediening van salbutamol had geen invloed op de bronchusverwijdende respons van salbutamol bij personen zonder diabetes met milde tot matige astma.

Andere geneesmiddelen die de pulmonaire absorptie of de longpermeabiliteit kunnen veranderen, zijn niet onderzocht. Wanneer humane insuline voor inhalatie bij deze patiënten wordt gebruikt, wordt aanbevolen de bloedglucoseconcentraties nauwkeurig te monitoren en de dosis te titreren indien vereist. Bij gelijktijdig gebruik van EXUBERA en zulke geneesmiddelen dient voorzichtigheid in acht te worden genomen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er is geen klinische ervaring met het gebruik van EXUBERA tijdens de zwangerschap. Insuline voor inhalatie induceert frequent insuline antilichamen, waarvan het risico voor de foetus onbekend is. EXUBERA dient daarom tijdens de zwangerschap niet gebruikt te worden. Als een patiënt die EXUBERA gebruikt zwanger wordt, dan dient insuline voor inhalatie vervangen te worden door passende subcutane insuline.

Bij vrouwen die borstvoeding geven kan een aanpassing van de insulinedosering en het dieet nodig zijn.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Zoals bij andere insulines kan het concentratie- en reactievermogen van patiënten verminderd zijn ten gevolge van hypoglykemie. Dit kan gevaar opleveren in omstandigheden, waarin deze vermogens van groot belang zijn (bijvoorbeeld bij het besturen van een auto of het bedienen van machines).

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van EXUBERA alleen of in combinatie met subcutane insuline of orale middelen is in klinische studies geëvalueerd bij meer dan 2700 patiënten met type 1 of type 2 diabetes, inclusief ruim 1975 volwassenen die meer dan 6 maanden zijn blootgesteld aan EXUBERA en ruim 745 volwassenen die meer dan 2 jaar zijn blootgesteld.

De tabel hieronder bevat bijwerkingen die zijn waargenomen in gecontroleerde klinische studies waarbij ruim 1970 patiënten zijn blootgesteld aan EXUBERA.

Orgaansysteem	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1000, < 1/100)
Infecties en parasitaire aandoeningen			Faryngitis
Voeding- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie		
Ademhalingstelsel-, borstkas- en mediastenumaandoeningen	Hoest	Dyspnoe Productieve hoest Keelirritatie Droge keel	Epistaxis Bronchospasme Piepende ademhaling Verandering van de stem Faryngolaryngale pijn Stoornis aan de keelamandelen
Maagdarmsstelselaandoeningen			Droge mond
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Pijn op de borst

N.B. In het totale klinische programma, met inbegrip van ongecontroleerde verlengingsstudies, waren er twee rapporten van pleurale effusie, waarbij een relatie met de behandeling niet was uit te sluiten.

Hypoglykemie

Zoals bij de andere insulines is hypoglykemie de meest frequent waargenomen bijwerking bij patiënten die met EXUBERA behandeld zijn.

Hoest

De hoest trad meestal binnen seconden tot minuten na de inademing van insuline op en, was overwegend licht van aard. De hoest nam in de loop van de tijd af. Eén procent van de patiënten stopte met EXUBERA behandeling ten gevolge van hoest.

Dyspnoe

Het merendeel (> 95%) van de dyspnoe werd gerapporteerd als licht tot matig. Bij de personen die met EXUBERA behandeld zijn stopte 0,4% de behandeling ten gevolge van de dyspnoe.

Pijn op de borst

Allerlei symptomen van pijn op de borst zijn gerapporteerd als aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen en werden als niet specifieke pijn op de borst vermeld. Het merendeel (> 95%) van de

gevallen werd gerapporteerd als licht tot matig. Eén individu in de EXUBERA groep en één in de vergelijkende groep stopte de behandeling ten gevolge van pijn op de borst. Van belang is, dat de incidentie van bijwerkingen door alle oorzaken en gerelateerd aan ziekten van de kransslagader, zoals angina pectoris of myocardinfarct, niet verhoogd was bij gebruik van EXUBERA.

Andere bijwerkingen

FEV₁ afname

Er zijn kleine groepsverschillen in FEV₁ afname geconstateerd tussen de EXUBERA groep en de vergelijkende behandeling. In klinische studies die tot twee jaar duurden, was er geen versnelde afname na 3-6 maanden. Staken van de EXUBERA behandeling na 2 jaar resulteerde binnen 6 weken in verdwijnen van de verschillen tussen de behandelingsgroepen (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Een afname van de uitgangswaarde van FEV₁ van $\geq 15\%$ kwam voor bij 1,3% van de type 1 diabetespatiënten behandeld met EXUBERA en bij 5,0% van de type 2 diabetespatiënten behandeld met EXUBERA.

Insulineantilichamen

Bij alle insulinepreparaten, inclusief EXUBERA, kunnen zich tijdens de behandeling insulineantilichamen ontwikkelen. In klinische studies ontwikkelden zich frequenter insulineantilichamen en waren de gemiddelde spiegels van insulineantilichamen hoger bij patiënten die overschakelden van subcutane humane insuline naar EXUBERA, vergeleken met personen die subcutane humane insuline bleven gebruiken. Bij patiënten met type 1 diabetes waren de spiegels van insulineantilichamen hoger dan bij patiënten met type 2 diabetes. In beide groepen vlakten de spiegels van insulineantilichamen af binnen 6 tot 12 maanden blootstelling. Er is geen klinische relevantie van deze antilichamen vastgesteld.

Overgevoelighedsreacties

Gegeneraliseerde allergische reacties kunnen, net zoals bij andere insulines, zeer zelden voorkomen. Dergelijke reacties op insuline of de hulpstoffen kunnen bijvoorbeeld in verband worden gebracht met gegeneraliseerde huidreacties, angio-oedeem, bronchospasmen, hypotensie en shock en kunnen levensbedreigend zijn (zie rubriek 4.4 Ademhaling).

Oedeem en refractaire afwijkingen van het oog

Behandeling met insuline kan natriumretentie en oedeem veroorzaken. Refractaire stoornissen van het oog kunnen voorkomen bij het begin van de behandeling met insuline. Deze effecten zijn gewoonlijk voorbijgaand van aard.

4.9 Overdosering

Hypoglykemie kan voorkomen ten gevolge van een teveel aan insuline gerelateerd aan de voedselinname, energieverbruik of beiden.

Lichte episodes van hypoglykemie kunnen gewoonlijk worden behandeld met orale koolhydraten. Het aanpassen van doseringen van geneesmiddelen, maaltijdpatronen of lichamelijke activiteit kan noodzakelijk zijn.

Ernstiger episodes met coma, convulsies of neurologische beschadigingen kunnen worden behandeld met intramusculaire/subcutane glucagoninjecties (0,5 tot 1 mg) of geconcentreerde intraveneuze glucosetoediening. Glucose moet ook intraveneus gegeven worden als de patiënt niet binnen 10 tot 15 minuten reageert op glucagon.

Ter voorkoming van terugval wordt orale toediening van koolhydraten aanbevolen, nadat de patiënt weer bij bewustzijn is gekomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

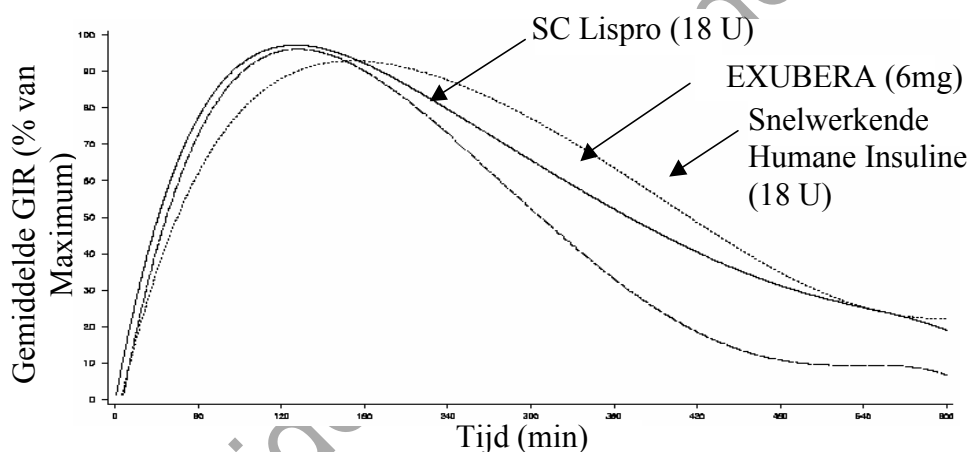
5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen, gebruikt bijdiabetes, ATC-code: A10AF01

Werkingsmechanisme

Humane insuline verlaagt de bloedglucosespiegel en bevordert anabole effecten en vermindert katabole effecten. Het veroorzaakt een toename van de glucoseopname in de cellen alsmede van de vorming van glycogeen in de spieren en in de lever en het verbetert het pyruvaatgebruik. Het remt de glycogenolyse en gluconeogenese, verhoogt de lipogenese in de lever en in vetweefsel en remt de lipolyse. Het bevordert ook de opname van aminozuren in cellen en bevordert de eiwitsynthese en verhoogt de opname van kalium in cellen.

Humane insuline voor inhalatie heeft, evenals de snelwerkende insulineanalogen, een snellere start van de glucoseverlagende activiteit vergeleken met subcutaan toegediende oplosbare humane insuline. De duur van de glucoseverlagende activiteit van humane insuline voor inhalatie is vergelijkbaar met die van subcutaan toegediende snelwerkende humane insuline en houdt langer aan dan bij de snelwerkende insulineanalogen. (zie figuur 1).



Figuur 1. Gemiddelde Glucose Infusie Snelheid (GIR), genormaliseerd voor GIRmax voor iedere behandeling van een persoon, uitgezet tegen de tijd, bij gezonde vrijwilligers.

Als humane insuline wordt geïnhaleerd begint de glucoseverlagende activiteit binnen 10-20 minuten en het maximale effect wordt ongeveer 2 uur na de inhalatie bereikt. De werkingsduur is ongeveer 6 uur.

Vergeleken met subcutaan toegediende snelwerkende humane insuline heeft humane insuline voor inhalatie zowel bij personen met type 1 als bij personen met type 2 diabetes, een sneller intredend glucoseverlagend effect in de eerste uren na de toediening.

De intra-individuele variabiliteit in glucoseverlagende activiteit van humane insuline voor inhalatie was bij personen met type 1 en type 2 diabetes in het algemeen vergelijkbaar met die van subcutaan toegediende snelwerkende humane insuline.

Gebruik van humane insuline voor inhalatie is in verband gebracht met een toename in frequentie en spiegels van insuline-antilichamen. In een prospectieve studie van 6 maanden bij personen met type 1

diabetes zijn er bij humane insuline voor inhalatie geen veranderingen in de farmacodynamiek van glucose waargenomen.

Informatie over klinisch onderzoek

Gecontroleerd klinisch onderzoek bij type 1 en type 2 diabetes heeft aangetoond, dat EXUBERA een effectieve bloedglucosecontrole bereikt en onderhoudt, vergelijkbaar met subcutaan toegediende snelwerkende humane insuline.

Type 1 diabetes

In klinisch onderzoek bij type 1 diabetes hadden patiënten die een regime van EXUBERA volgden gecombineerd met lang werkende of middellang werkende insulines, vergelijkbare reducties van HbA1c vergeleken met patiënten die alleen subcutane insuline gebruikten. Het percentage patiënten, dat een streefwaarde van HbA1c < 7,0% bereikte was in de twee behandelingsgroepen vergelijkbaar.

Nuchtere plasmaglucosespiegels waren significant lager bij patiënten behandeld met regimes met EXUBERA, vergeleken met patiënten behandeld met regimes bestaande uit subcutaan toegediende snelwerkende humane insuline alleen.

Type 2 diabetes

Patiënten die in een klinisch onderzoek voor type 2 diabetes een regime gebruikten van EXUBERA gecombineerd met lang of middellang werkende insulines, vertoonden vergelijkbare veranderingen in HbA1c als patiënten die uitsluitend behandeld werden met subcutane insuline.

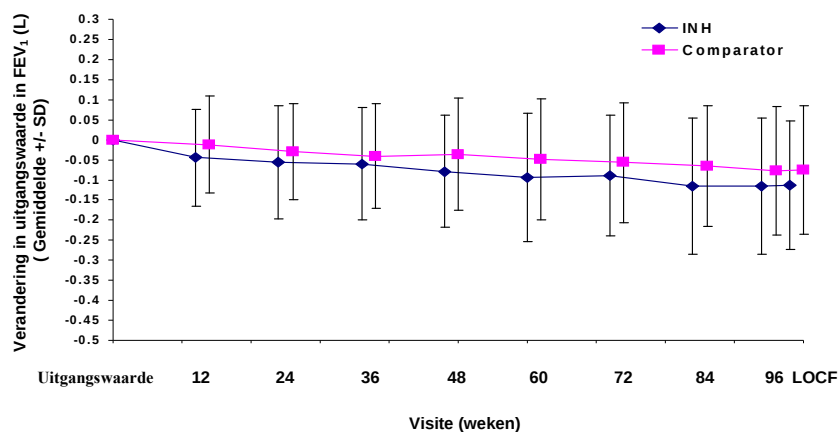
Nuchtere plasmaglucosespiegels waren significant lager bij patiënten die met EXUBERA-regimes behandeld waren, vergeleken met patiënten die met subcutane insuline behandeld waren.

In klinisch onderzoek bij patiënten met type 2 diabetes die onvoldoende controleerbaar waren met alleen orale antidiabetica, vertoonden patiënten die een regime van alleen EXUBERA of in combinatie met orale antidiabetica gebruikten, grotere verbeteringen in HbA1c vergeleken met patiënten die alleen met orale antidiabetica behandeld werden. In de meeste van deze studies waren de percentages patiënten die een HbA1c < 7,0% bereikten hoger voor patiënten die een regime met EXUBERA gebruikten in vergelijking met patiënten die alleen orale antidiabetica gebruikten. Nuchtere plasmaglucosespiegels waren vergelijkbaar of lager bij patiënten die een regime gebruikten met EXUBERA, in vergelijking met patiënten die alleen met orale antidiabetica behandeld werden. Bij patiënten met type 2 diabetes die voldoende onder controle waren met orale middelen werd de bloedsuikerspiegel niet verder verbeterd door insuline voor inhalatie.

FEV₁ afname

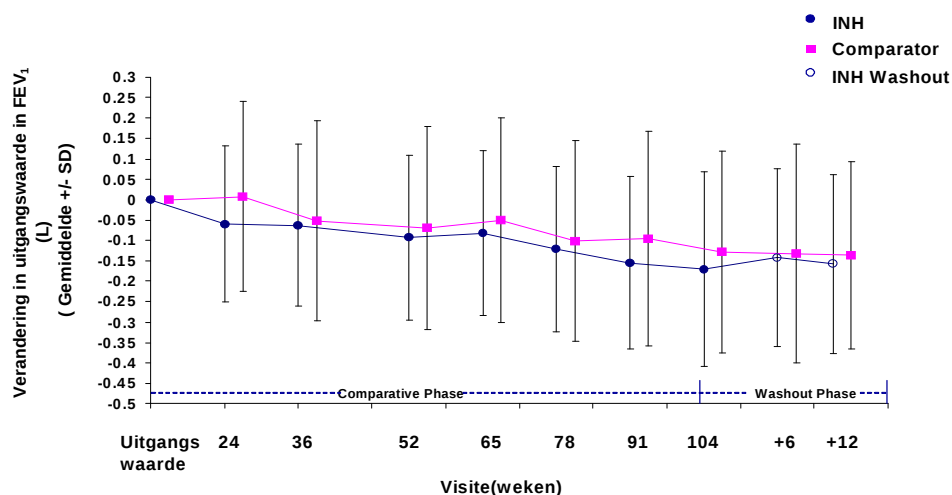
Er werden gerandomiseerde open label studies uitgevoerd met parallelle groepen om FEV₁ veranderingen na het starten van EXUBERA behandeling bij type 1 en type 2 diabetici te onderzoeken. Zowel personen behandeld met EXUBERA als personen behandeld met vergelijkende medicatie ondervonden afname van longfunctie in de loop van deze onderzoeken (figuur 2 en 3). Tussen de behandelingsgroepen kwamen na 2 jaar behandeling kleine verschillen voor in verandering ten opzichte van de uitgangswaarde (ten gunste van de vergelijkende therapie) van 0,034L bij type 1 en 0,039L bij type 2.

Een afname van de uitgangswaarde van FEV₁ van $\geq 15\%$ kwam voor bij 1,3% van de type 1 diabetespatiënten behandeld met EXUBERA tegenover 1,0% van de type 1 diabetespatiënten die een vergelijkende behandeling kregen en bij 5,0% van de type 2 diabetespatiënten behandeld met EXUBERA tegenover 3,4% van de type 2 diabetespatiënten die een vergelijkende behandeling kregen.



N=Aantal personen op uitgangswaarde, week 12, week 24, week 36, week 48, week 60, week 72, week 84, week 96, LOCF.
 INH N= 236, 231, 233, 233, 235, 235, 226, 217, 208, 236. Comparator N= 253, 238, 252, 248, 252, 249, 230, 224, 216, 253.

Figuur 2. Waargenomen verandering in FEV₁ (L) ten opzichte van de uitgangswaarden bij patiënten met type 1 diabetes mellitus.



N=Aantal personen op uitgangswaarde, week 52, week 104, week +6, week +12.
 INH en INH washout N=158, 155, 143, 139, 123. Comparator N=145, 143, 125, 129, 120.

Figuur 3. Waargenomen verandering in FEV₁ (L) ten opzichte van de uitgangswaarden bij patiënten met type 2 diabetes mellitus.

In fase 2/3 onderzoeken werden 9 van de 2498 met EXUBERA behandelde personen uitgesloten van de onderzoeken vanwege een vermindering van longfunctie, waarbij de FEV₁ aan het einde van de studie een afname van $\geq 15\%$ van de uitgangswaarde vertoonde. Deze personen ondervonden een gemiddelde afname in FEV₁ van 21 % (spreiding 16%-33%) van de uitgangswaarde en werden gemiddeld gedurende 23 maanden met EXUBERA behandeld. Zes van deze personen die stopten met de behandeling ondergingen follow-up longfunctietesten. Van deze patiënten vertoonden er 5 een significante verbetering in FEV₁ na staken van de behandeling en 1 persoon vertoonde geen verdere afname van de waarde aan het einde van de studie. Van de overige 3 personen die met de behandeling stopten, is geen verdere informatie beschikbaar.

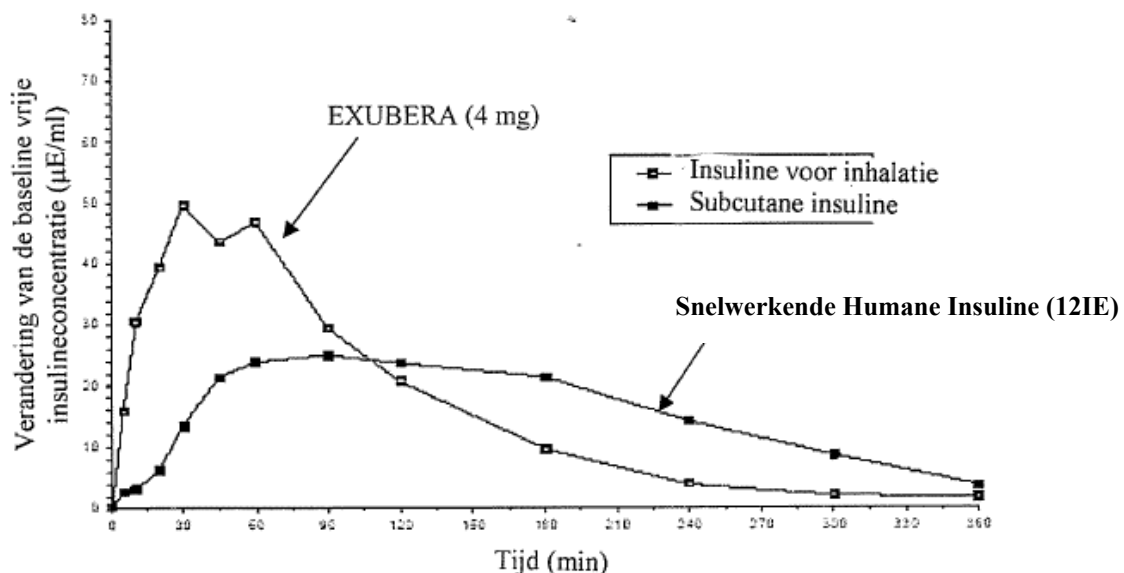
FEV₁ reversibiliteit

Bij type 1 personen verdwenen de kleine verschillen tussen de behandelingsgroepen (0,010L ten gunste van de vergelijkende behandeling) binnen 2 weken na staken van de 12 weken durende behandeling met EXUBERA. Bij type 2 personen verdwenen de kleine verschillen tussen de behandelingsgroepen (0,039L ten gunste van de vergelijkende behandeling) binnen 6 weken na staken van de 2 jaar durende behandeling met EXUBERA (figuur 3). In een kleinere groep personen (n=36), waarin type 1 en type 2 gemengd waren en die gedurende meer dan 36 maanden met EXUBERA behandeld zijn, resulteerde staken van de therapie in een gemiddelde toename van FEV₁ van 0,036L gedurende de aansluitende 6 maanden.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Humane insuline voor inhalatie wordt via de luchtwegen toegediend. Humane insuline voor inhalatie wordt bij gezonde personen en bij personen met type 1 of type 2 diabetes even snel geabsorbeerd als snelwerkende insulineanalogen en sneller dan subcutaan toegediende snelwerkende humane insuline (zie figuur 4).



Figuur 4: Gemiddelde veranderingen in de vrije insulineconcentraties in serum (micro-eenheden/ml) na inhalatie van 4 mg humane insuline of na subcutane injectie van 12 internationale eenheden snelwerkende humane insuline bij obese personen met type 2 diabetes.

De tijd tot de maximale insulineconcentratie (T_{max}) is gewoonlijk de helft van die voor subcutaan toegediende snelwerkende humane insuline. De maximale insulineconcentratie wordt bij humane insuline voor inhalatie gewoonlijk in 45 minuten bereikt. De variabiliteit in de tijd tot de maximale insulineconcentraties bij dezelfde persoon was bij personen met type 1 of 2 diabetes kleiner voor humane insuline voor inhalatie dan voor subcutaan toegediende snelwerkende humane insuline.

Bij personen met type 1 diabetes mellitus was de variabiliteit van de AUC bij humane insuline voor inhalatie bij dezelfde persoon vergelijkbaar met die van subcutaan toegediende snelwerkende humane insuline. Voor de C_{max} is de variabiliteit van insuline voor inhalatie bij dezelfde persoon groter dan die van subcutaan toegediende snelwerkende humane insuline. Bij obese personen met type 2 diabetes, was de variabiliteit van C_{max} en AUC bij dezelfde persoon vergelijkbaar of kleiner dan die van subcutaan toegediende snelwerkende humane insuline.

De relatieve biologische beschikbaarheid van EXUBERA is, vergeleken met subcutane snelwerkende humane insuline, ongeveer 10%. In tegenstelling tot subcutane insulinepreparaten, wordt de biologische beschikbaarheid van EXUBERA niet beïnvloed door de BMI (Body Mass Index).

In een studie bij gezonde vrijwilligers nam de systemische blootstelling (AUC en $C_{\max}$) van humane insuline voor inhalatie toe op een bijna dosisproportionele manier van 1 mg tot 6 mg, als maximaal twee blisters van iedere sterkte of een combinatie hiervan werd toegediend. In een studie waarin de doseringsvorm van drie blisters van 1 mg werd vergeleken met een blister van 3 mg waren de $C_{\max}$ en AUC bij het inhaleren van drie blisters van 1 mg respectievelijk ongeveer 30% en 40% hoger dan bij inhaleren van een blister van 3 mg, hetgeen aangeeft, dat drie blisterverpakkingen van 1 mg niet uitwisselbaar zijn met één blisterverpakking van 3 mg (zie rubrieken 2, 4.2 en 4.4).

Bij gezonde personen werd waargenomen, dat de biologische beschikbaarheid van drie eenheidsdosisblisterverpakkingen van 1 mg bij benadering 40% hoger was vergeleken met één eenheidsdosisblisterverpakking van 3 mg. Een verklaring voor de verschillen in biologische beschikbaarheid lijkt het verschil in energie versus massa ratio te zijn tussen de 1 en 3 mg blisters, omdat de inhalator met minder poeder in de blister efficiënter is in het uit elkaar laten gaan of tegengaan van klontering van het poeder. Dit leidt tot een grotere proportie kleinere aerodynamische deeltjes voor de 1 mg blister (zie rubrieken 2 en 4.4).

Distributie

Na orale inhalatie van een enkelvoudige dosis humane insuline blijft ongeveer 30% van de totale inhoud van de blister in de blister of in het apparaat, 20% wordt neergeslagen in de orofarynx, 10% in de luchtwegen en 40% komt tot diep in de long.

Dierstudies hebben niet aangetoond dat humane insuline accumuleert in de long.

Speciale patiëntengroepen

Roken

Roken vergroot de mate en omvang van de absorptie van humane insuline voor inhalatie aanzienlijk ($C_{\max}$ ongeveer 3 tot 5 maal en de AUC ongeveer 2 tot 3 maal groter) en kan de kans op een hypoglykemie daarom vergroten (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Na toediening van EXUBERA aan gezonde vrijwilligers die 2 uur in een gecontroleerde onderzoeksomgeving passief aan sigarettenrook waren blootgesteld, werden de AUC en $C_{\max}$ van insuline met respectievelijk 17 en 30% gereduceerd (zie rubriek 4.5).

Luchtwegaandoeningen (onderliggende longziekte)

Bij personen zonder diabetes met lichte tot matige astma was de AUC en $C_{\max}$ voor humane insuline voor inhalatie zonder behandeling met een bronchusverwijder iets minder dan bij personen zonder astma.

Bij personen zonder diabetes met COPD, bleek de absorptie van humane insuline voor inhalatie groter te zijn vergeleken met de absorptie bij personen zonder COPD (zie rubriek 4.4).

Toediening van salbutamol 30 minuten vóór EXUBERA aan personen zonder diabetes met milde tot matige astma, resulteerde in een toename van de AUC en $C_{\max}$ van insuline van tussen de 25 en 51% vergeleken met toediening van EXUBERA alleen (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Toediening van fluticason 30 minuten vóór EXUBERA had geen invloed op de farmacokinetiek van EXUBERA bij personen zonder diabetes met milde tot matige astma (zie rubriek 4.5).

Nierfunctiestoornissen

Het effect van nierfunctiestoornissen op de absorptie van humane insuline voor inhalatie is niet onderzocht (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornissen

Het effect van leverfunctiestoornissen op de absorptie van humane insuline voor inhalatie is niet onderzocht (zie rubriek 4.2).

Geslacht

Bij personen met en personen zonder diabetes zijn er geen duidelijke verschillen in absorptie van humane insuline voor inhalatie waargenomen tussen mannen en vrouwen.

Kinderen en adolescenten

Bij kinderen (6-11 jaar) en adolescenten (12-17 jaar) met type 1 diabetes werd humane insuline voor inhalatie sneller geabsorbeerd dan snelwerkende humane insuline. De biologische beschikbaarheid van humane insuline voor inhalatie gerelateerd aan subcutaan toegediende snelwerkende humane insuline was vergelijkbaar met die van volwassenen met type 1 diabetes (zie rubriek 4.2).

Ouderen

Bij ouderen met type 2 diabetes werd humane insuline voor inhalatie sneller geabsorbeerd dan subcutaan toegediende snelwerkende humane insuline. De biologische beschikbaarheid van humane insuline voor inhalatie gerelateerd aan subcutaan toegediende snelwerkende humane insuline was vergelijkbaar met die van jongere volwassenen met type 2 diabetes.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Inhalatietoxiciteitsstudies bij ratten en apen tot 6 maanden hebben geen bewijs voor een speciaal risico aangetoond voor de luchtwegen als gevolg van insulinepoeder voor inhalatie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Glycine
Natriumcitraat (als dihydraat)
Natriumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na eerste opening van de folie buitenverpakking: 3 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Na opening van de folie buitenverpakking: bewaren beneden 25°C.

De eenheidsdosisblisterverpakkingen niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

De inhalator en de onderdelen daarvan dienen op een droge plaats bewaard en gebruikt te worden.

De insuline-inhalator niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eén blisterverpakkingsskaart bevat 6 geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen (PVC/Aluminium). Vijf blisterverpakkingsskaarten zijn verpakt in een doorzichtige plastic (PET) thermoplastische tray met een droogmiddel en bedekt met een doorzichtig plastic (PET) deksel. De tray is verzegeld in een gelamineerde foliezak met een droogmiddel.

Verpakkingsgrootten:

- Kartonnen doos met 30 x 1 PVC/Aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen (1 zak)
- Kartonnen doos met 60 x 1 PVC/Aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen (2 zakken)
- Kartonnen doos met 90 x 1 PVC/Aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen (3 zakken)
- Kartonnen doos met 180 x 1 PVC/Aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen (6 zakken)
- Kartonnen doos met 270 x 1 PVC/Aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen (9 zakken)
- Kartonnen doos met 60 x 1 PVC/Aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen (2 zakken) en 2 reserve Insuline Release Units (IRU)
- Kartonnen doos met 90 x 1 PVC/Aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen (3 zakken) en 2 reserve Insuline Release Units (IRU)
- Kartonnen doos met 180 x 1 PVC/Aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen (6 zakken) en 2 reserve Insuline Release Units (IRU)
- Kartonnen doos met 270 x 1 PVC/Aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen (9 zakken) en 6 reserve Insuline Release Units (IRU)
- Een kit met 90 x 1 PVC/Aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen (3 zakken), 1 insuline-inhalator, 1 reservekamer en 6 reserve Insuline Release Units (IRU)

Aanvullende verpakkingen met insuline-inhalatoren, Insuline Release Units en kamers zijn verkrijgbaar.

Mogelijk worden niet alle verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

EXUBERA eenheidsdosisblisterverpakkingen mogen alleen worden gebruikt met de insuline-inhalator.

De insuline-inhalator dient jaarlijks vervangen te worden.

De Insuline Release Unit (IRU) dient iedere 2 weken vervangen te worden.

Als de insuline-inhalator tijdens het gebruik per ongeluk wordt blootgesteld aan extreem vochtige omstandigheden, leidt dit gewoonlijk tot een verlaagde insulinedosis die daarna uit de inhalator wordt afgeleverd. In dit geval moet de Insuline Release Unit (IRU) vóór de volgende inhalatie worden vervangen (zie rubriek 4.4).

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Limited

Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ

Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/05/327/009

EU/1/05/327/010

EU/1/05/327/011

EU/1/05/327/012

EU/1/05/327/013

EU/1/05/327/014

EU/1/05/327/015

EU/1/05/327/016

EU/1/05/327/017

EU/1/05/327/018

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

24/01/2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN HET (DE) BIOLOGISCH WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)LEN EN HOUDER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**A. FABRIKANT(EN) VAN HET (DE) BIOLOGISCH WERKZA(A)M(E)
BESTANDDE(E)LEN EN HOUDER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR
DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van het biologisch werkzaam bestanddeel

Diabel GmbH and Co. KG
Industry Park Hoechst
65926 Frankfurt am Main
Duitsland

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE
AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- De houder van de vergunning voor het in de handel brengen moet nationaal een educatieplan implementeren voorafgaand aan het op de markt brengen en als overeengekomen met de bevoegde autoriteiten in de lidstaten.

Als onderdeel van dit plan, zal de houder van de vergunning voor het in de handel brengen beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg voorzien van educatieve materialen ten behoeve van beroepsbeoefenaren en patiënten. Deze materialen zijn bedoeld om de risico's te beperken en veilig en doeltreffend gebruik van het product door de patiënt te ondersteunen.

Educatief materiaal moet bestaan uit informatie met de bedoeling bijwerkingen te beperken en doeltreffend gebruik te ondersteunen door adequate educatie over:

- a) De noodzaak voor een consistente en standaard inhalatietechniek om zowel optimale als consistente afgifte van het product te verzekeren
- b) Speciale voorzorgen met de insuline inhalator
- c) Hypoglykemie
- d) De ongelijkwaardigheid van de 1 mg en de 3 mg dosering
- e) Grootte van de titratiestappen en de voorzorgen die daaruit voortkomen
- f) De verandering in longfunctie en de noodzaak van controle op de longfunctie
- g) Roken in relatie met geïnduceerde verandering in farmacokinetiek
- h) Zelden voorkomende effecten op de longen
- i) Toegenomen insuline antilichaamspiegels
- j) Aanbevelingen voor speciale bevolkingsgroepen; onderliggende longaandoeningen zoals astma en COPD, congestief hartfalen, zwangerschap, kinderen en adolescenten

- **ANDERE VOORWAARDEN**

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen moet verzekeren dat het farmacovigilantiesysteem in werking is en functioneert voordat het product op de markt gebracht wordt.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen verbindt zich de studies en additionele farmacovigilantie activiteiten uit te voeren die in het Farmacovigilantie Plan staan beschreven.

Volgens de CHMP Guideline on Risk Management Systems voor medische producten voor humaan gebruik, dient er een bijgewerkt Risk Management Plan ingediend te worden tegelijkertijd met de PSUR's, binnen 60 dagen na het bereiken van een belangrijke (Farmacovigilantie of Risico beperkings-) mijlpaal of wanneer de resultaten van een studie beschikbaar komen of op verzoek van de bevoegde autoriteit.

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Doos/Eenheidsdosisblisterverpakking (30, 60, 90, 180 en 270)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

EXUBERA, 1 mg inhalatiepoeder, voorverdeeld
Humane insuline

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)ME BESTANDDE(E)L(EN)

Iedere eenheidsdosisblisterverpakking bevat 1 mg humane insuline.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat tevens: mannitol, glycine, natriumcitraat (als dihydraat), natriumhydroxide

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhalatiepoeder, voorverdeeld

30 x 1 geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen
60 x 1 geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen
90 x 1 geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen
180 x 1 geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen
270 x 1 geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Inhalatie

Uitsluitend voor gebruik met de insuline-inhalator.

Lees vóór gebruik de bijsluiter en de gebruiksaanwijzing van de inhalator.

Vervang drie 1 mg blisterverpakkingen niet door één 3 mg blisterverpakking.

Indien 3 mg blisterverpakkingen niet beschikbaar zijn, gebruik dan slechts twee 1 mg blisterverpakkingen ter vervanging.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM/YYYY}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Na opening van de folie buitenverpakking bewaren beneden 25°C. Binnen 3 maanden na opening gebruiken.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

EXUBERA 1 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EXUBERA, 1 mg inhalatiepoeder, voorverdeeld
Humane insuline

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP{MMYYYY}

4. PARTIJNUMMER

Lot{nummer}

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP DE SECUNDAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FOLIE BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EXUBERA, 1 mg inhalatiepoeder, voorverdeeld
Humane insuline

2. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhalatiepoeder, voorverdeeld
30 x 1 geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen

3. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Gebruik voor inhalatie

Vervang drie 1 mg blisterverpakkingen niet door één 3 mg blisterverpakking.
Indien 3 mg blisterverpakkingen niet beschikbaar zijn, gebruik dan slechts twee 1 mg blisterverpakkingen ter vervanging.

4. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM/YYYY}

5. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Limited

6. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

7. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Doos/Eenheidsdosisblisterverpakking (60, 90, 270)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

EXUBERA, 1 mg inhalatiepoeder, voorverdeeld
Humane insuline

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)ME BESTANDDE(E)L(EN)

Iedere eenheidsdosisblisterverpakking bevat 1 mg humane insuline.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat tevens: mannitol, glycine, natriumcitraat (als dihydraat), natriumhydroxide

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhalatiepoeder, voorverdeeld

Kartonnen doos met 60 x 1 PVC/Aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen (2 zakken) en 2 reserve Insuline Release Units (IRU)

Kartonnen doos met 90 x 1 PVC/Aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen (3 zakken), 1 insuline-inhalator, 1 reservekamer en 6 reserve Insuline Release Units (IRU)

Kartonnen doos met 270 x 1 PVC/Aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen (9 zakken) en 6 reserve Insuline Release Units (IRU)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Inhalatie

Uitsluitend voor gebruik met de insuline-inhalator.

Lees vóór gebruik de bijsluiter en de gebruiksaanwijzing van de inhalator.

Vervang drie 1 mg blisterverpakkingen niet door één 3 mg blisterverpakking.

Indien 3 mg blisterverpakkingen niet beschikbaar zijn, gebruik dan slechts twee 1 mg blisterverpakkingen ter vervanging.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM/YYYY}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Na opening van de folie buitenverpakking bewaren beneden 25°C. Binnen 3 maanden na opening gebruiken.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

EXUBERA 1 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Doos/Eenheidsdosisblisterverpakking (30, 60, 90, 180 en 270)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

EXUBERA, 3 mg inhalatiepoeder, voorverdeeld
Humane insuline

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)ME BESTANDDE(E)L(EN)

Iedere eenheidsdosisblisterverpakking bevat 3 mg humane insuline.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat tevens: mannitol, glycine, natriumcitraat (als dihydraat), natriumhydroxide

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhalatiepoeder, voorverdeeld

30 x 1 geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen
60 x 1 geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen
90 x 1 geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen
180 x 1 geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen
270 x 1 geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Inhalatie

Uitsluitend voor gebruik met de insuline-inhalator.

Lees vóór gebruik de bijsluiter en de gebruiksaanwijzing van de inhalator.

Vervang drie 1 mg blisterverpakkingen niet door één 3 mg blisterverpakking.

Indien 3 mg blisterverpakkingen niet beschikbaar zijn, gebruik dan slechts twee 1 mg blisterverpakkingen ter vervanging.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM/YYYY}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Na opening van de folie buitenverpakking bewaren beneden 25°C. Binnen 3 maanden na opening gebruiken.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

EXUBERA 3 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EXUBERA, 3 mg inhalatiepoeder, voorverdeeld
Humane insuline

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP{MMYYYY}

4. PARTIJNUMMER

Lot{nummer}

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP DE SECUNDAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FOLIE BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EXUBERA, 3 mg inhalatiepoeder, voorverdeeld

Humane insuline

2. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhalatiepoeder, voorverdeeld

30 x 1 geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen

3. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Gebruik voor inhalatie

Vervang drie 1 mg blisterverpakkingen niet door één 3 mg blisterverpakking.
Indien 3 mg blisterverpakkingen niet beschikbaar zijn, gebruik dan slechts twee 1 mg blisterverpakkingen ter vervanging.

4. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/YYYY}

5. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Limited

6. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

7. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos/Eenheidsdosisblisterverpakking (60, 90, 180, 270)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EXUBERA, 3 mg inhalatiepoeder, voorverdeeld
Humane insuline

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)ME BESTANDDE(E)L(EN)

Iedere eenheidsdosisblisterverpakking bevat 3 mg humane insuline.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat tevens: mannitol, glycine, natriumcitraat (als dihydraat), natriumhydroxide

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhalatiepoeder, voorverdeeld

Kartonnen doos met 60 x 1 PVC/Aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen (2 zakken) en 2 reserve Insuline Release Units (IRU)

Kartonnen doos met 90 x 1 PVC/Aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen (3 zakken) en 2 reserve Insuline Release Units (IRU)

Kartonnen doos met 180 x 1 PVC/Aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen (6 zakken) en 2 reserve Insuline Release Units (IRU)

Kartonnen doos met 270 x 1 PVC/Aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen (9 zakken) en 6 reserve Insuline Release Units (IRU)

Kartonnen doos met 90 x 1 PVC/Aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen (3 zakken), 1 insuline-inhalator, 1 reservekamer en 6 reserve Insuline Release Units (IRU)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Inhalatie

Uitsluitend voor gebruik met de insuline-inhalator.

Lees vóór gebruik de bijsluiter en de gebruiksaanwijzing van de inhalator.

Vervang drie 1 mg blisterverpakkingen niet door één 3 mg blisterverpakking.

Indien 3 mg blisterverpakkingen niet beschikbaar zijn, gebruik dan slechts twee 1 mg blisterverpakkingen ter vervanging.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM/YYYY}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Na opening van de folie buitenverpakking bewaren beneden 25°C. Binnen 3 maanden na opening gebruiken.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

EXUBERA 3 mg

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

EXUBERA, 1 mg inhalatiepoeder, voorverdeeld

EXUBERA, 3 mg inhalatiepoeder, voorverdeeld

Humane insuline

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Raadpleeg uw arts, diabetesverpleegkundige of apotheker, als u aanvullende vragen heeft.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is EXUBERA en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u EXUBERA gebruikt
3. Hoe wordt EXUBERA gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u EXUBERA
6. Aanvullende informatie

Gebruik van drie aparte blisters van 1 mg geeft meer insuline in uw longen dan een enkele blister van 3 mg. Drie blisters van 1 mg dienen niet vervangen te worden door een enkele blister van 3 mg (zie rubriek 2. 'Pas goed op met EXUBERA' en rubriek 3 'Hoe wordt EXUBERA gebruikt' en rubriek 6 'Aanvullende informatie').

Een eenheidsdosisblisterverpakking is de afzonderlijke verpakking waarin het insulinepoeder is verpakt en zal in de rest van deze bijsluiter blister genoemd worden.

1. WAT IS EXUBERA EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

EXUBERA is een inhalatiepoeder in eenheidsdosisblisterverpakkingen. De inhoud van de eenheidsdosisblisterverpakkingen dient u door middel van de insuline-inhalator via uw mond in te ademen tot in uw longen.

EXUBERA is een antidiabeticum, dat uw bloedsuikerspiegel verlaagt.

EXUBERA is een snelwerkende insuline. Dit betekent dat het middel uw bloedspiegel begint te verlagen 10-20 minuten nadat u het hebt ingenomen. Het maximum effect wordt bereikt na 2 uur en het effect duurt ongeveer 6 uur.

EXUBERA wordt vaak gegeven in combinatie met andere diabetes behandelingen.

EXUBERA wordt gebruikt om een hoge bloedsuikerspiegel bij volwassen patiënten met type 2 diabetes mellitus, die insuline nodig hebben, te verlagen.

EXUBERA kan ook gebruikt worden om type 1 diabetes bij volwassenen te behandelen, van wie het bloedsuikergehalte niet voldoende onder controle is door insuline injecties.

Diabetes is een ziekte, waarbij uw lichaam niet genoeg insuline produceert om het bloedsuikergehalte te regelen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U EXUBERA GEBRUIKT

Gebruik EXUBERA niet:

- **Als u een hypoglykemie (laag bloedsuikergehalte) voelt aankomen.** Lees de informatie aan het eind van rubriek 4 ‘Mogelijke bijwerkingen’ van deze bijsluiter voor verder advies.
- **Als u allergisch bent** voor insuline, de werkzame stof van EXUBERA, of voor één van de andere bestanddelen van EXUBERA. Als u vermoedt dat u allergisch bent voor EXUBERA, informeer uw arts dan onmiddellijk.
- **Als u rookt of heeft gerookt in de afgelopen 6 maanden** mag u EXUBERA niet gebruiken omdat u een verhoogd risico loopt van een hypoglykemie (zeer lage bloedsuikerspiegel). Informeer uw arts onmiddellijk als u EXUBERA gebruikt en weer begint met roken of als u gerookt heeft in de laatste 6 maanden voor u begon met het gebruik van EXUBERA.
- Als u onvoldoende gecontroleerde, instabiele of ernstige astma heeft.
- Als u een ernstige (GOLD stage III of IV) chronische obstructieve luchtwegaandoening (COPD) heeft.

Pas goed op met EXUBERA

Volg nauwkeurig de instructies op met betrekking tot dosering, controle (bloed- en urinetesten), dieet en lichamelijke activiteit (lichamelijk werk en oefeningen) zoals met uw arts of verpleegkundige besproken.

Voordat u begint met het gebruik van EXUBERA, zal uw arts of verpleegkundige u vertellen hoe u de inhalator op de juiste manier gebruikt. Lees alstublieft ook de gebruiksaanwijzing van de inhalator aan het einde van deze bijsluiter zorgvuldig voordat u EXUBERA inneemt. Verzekert u ervan dat u de inhalator op de juiste manier gebruikt, want dit kan de hoeveelheid insuline die u inademt beïnvloeden.

Vermijd het innemen van EXUBERA onder vochtige omstandigheden, bijvoorbeeld een badkamer vol stoom na het douchen; dit zal namelijk gewoonlijk een lagere insuline dosering opleveren dan u nodig heeft (zie voor advies de gebruiksaanwijzing van de inhalator aan het einde van deze bijsluiter).

Als u tijdens gebruik uw inhalator per ongeluk blootstelt aan vochtige omstandigheden, zal dit gewoonlijk de dosis insuline die u neemt verminderen. In dit geval moet u de Insuline Release Unit (IRU) vervangen vóór uw volgende inhalatie.

Dosering

De arts zal uw startdosering EXUBERA, die u vóór de maaltijd moet innemen, voorschrijven op basis van uw lichaamsgewicht. Deze kan samengesteld zijn uit 1 mg (groen gekleurde) blisters en 3 mg (blauw gekleurde) blisters zijn. Het is van belang dat u de instructies van uw arts nauwkeurig opvolgt.

Een 1 mg blister is ongeveer gelijk aan 3 IE snelwerkende subcutane insuline en een 3 mg blister is ongeveer gelijk aan 8 IE snelwerkende subcutane insuline.

Dosisaanpassingen kunnen nodig zijn op basis van omvang van de maaltijd en samenstelling met voedingsstoffen, de tijd van de dag (hogere insuline behoefte in de ochtend), bloedglucose concentratie vóór de maaltijd, recente of geplande lichaamsbeweging.

Gebruik geen drie afzonderlijke blisters van 1 mg in plaats van één blister van 3 mg, want dat zal een hogere insulinedosis veroorzaken (zie voor verder advies “Hoe wordt EXUBERA ingenomen”).

Als uw lichaamsgewicht laag is of als u doseringstitraties van minder dan 1 mg nodig heeft, controleer dan bij uw arts of u EXUBERA kunt gebruiken (zie voor verder advies rubriek 3 ‘Hoe wordt EXUBERA ingenomen’ en rubriek 6 ‘Aanvullende informatie’).

Speciale patiëntengroepen

Neem contact op met uw arts indien uw lever of nieren niet goed werken, omdat u dan misschien een lagere dosis insuline nodig heeft.

Informeer uw arts indien u jonger dan 18 jaar bent, omdat het gebruik van EXUBERA niet wordt aanbevolen aan patiënten onder 18 jaar.

Er is weinig ervaring met EXUBERA bij patiënten ouder dan 75 jaar.

Er is erg weinig ervaring met EXUBERA bij patiënten met congestief hartfalen (onvoldoende pompkracht van het hart). EXUBERA wordt niet aanbevolen als u bij congestief hartfalen ademhalingsmoeilijkheden heeft.

Longziekten

Informeer uw arts als u een longziekte heeft, zoals astma, emfyseem of chronische bronchitis. EXUBERA wordt niet aanbevolen bij patiënten met longziekten. Ook als u ademhalingsmoeilijkheden ondervindt, die u niet eerder met uw arts besproken heeft, moet u dit met hem bespreken, voordat u de behandeling met EXUBERA begint.

Voor het begin van de behandeling zal uw arts een eenvoudig onderzoek naar uw longfunctie uitvoeren om te bepalen of EXUBERA voor u de juiste behandeling is. Als de behandeling eenmaal begonnen is, zal uw arts uw longfunctie na 6 maanden en op andere tijdstippen herhalen om te kijken hoe goed u EXUBERA verdraagt.

U moet stoppen met het nemen van EXUBERA als u een plotseling optredende en ernstige verslechtering van uw ademhaling constateert, direct nadat u een dosis EXUBERA heeft genomen. Informeer uw arts direct of ga naar de dichtstbijzijnde eerstehulpafdeling van een ziekenhuis.

Informeer eveneens uw dokter, als u enige andere toename van ademhalingsproblemen ontwikkelt tijdens het gebruik van EXUBERA.

Ziekten en letsels

Als u ziek bent of een ernstige verwonding hebt, kan uw bloedsuikerspiegel hoger worden (hyperglykemie). Als u niet voldoende eet, kan uw bloedsuikerspiegel te laag worden (hypoglykemie). In dergelijke situaties vraagt het behandelen van uw diabetes veel zorg en zult u uw arts of verpleegkundige nodig kunnen hebben voor advies.

Als u tijdens het gebruik van EXUBERA een infectie aan uw luchtwegen heeft (zoals bronchitis of een bovenste luchtweginfectie), moet u uw bloedsuikerspiegel frequent controleren en eventueel uw EXUBERA dosis aanpassen. Informeer uw arts als u problemen ondervindt met het toedienen van EXUBERA of met het beheersen van uw bloedglucosespiegel. Er is geen ervaring met het gebruik van EXUBERA bij patiënten met infecties diep in de longen (longontsteking).

Raadpleeg het einde van rubriek 4 voor belangrijke informatie betreffende hypoglykemie en hyperglykemie en hun behandeling.

Reizen

Neem voordat u op reis gaat contact op met uw arts of verpleegkundige om te praten over het tijdstip van de maaltijden en toediening van insuline tijdens de reis, de mogelijke effecten van de overgang naar verschillende tijdzones op bloedsuikerspiegels en de controle daarop en de beschikbaarheid van EXUBERA in de landen die u gaat bezoeken.

Gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen:

Sommige geneesmiddelen veroorzaken een daling in de bloedsuikerspiegel, sommigen veroorzaken een stijging, andere kunnen beide effecten hebben, afhankelijk van de situatie. In ieder van deze gevallen kan het nodig zijn uw insulinedosering aan te passen om een te lage of te hoge bloedsuikerspiegel te vermijden. Wees niet alleen voorzichtig bij het starten met een ander geneesmiddel, maar ook bij het stoppen ervan.

Informeer uw arts over alle geneesmiddelen die u gebruikt, ook als het geneesmiddelen betreft die u zonder recept gekocht hebt. Vraag, voordat u een geneesmiddel gaat gebruiken, aan uw arts of het uw bloedsuikerspiegel kan beïnvloeden en wat u in dat geval moet doen.

Geneesmiddelen die uw bloedsuikerspiegel kunnen doen dalen zijn o.a. diabetes tabletten, Angiotensine Converterend Enzym (ACE)-remmers (gebruikt voor de behandeling van bepaalde hartaandoeningen, hoge bloeddruk of een verhoogd proteïne/albuminegehalte in de urine), monoamine oxidase (MAO)-remmers (gebruikt voor de behandeling van depressies), bepaalde bètablokkers (gebruikt voor de behandeling van bepaalde hartaandoeningen en hoge bloeddruk), salicylaten (bijvoorbeeld aspirine, gebruikt als pijnstiller en om de koorts te verlagen) en antibiotica van het sulfonamidetype.

Geneesmiddelen die uw bloedsuikerspiegel kunnen doen stijgen zijn o.a. corticosteroïden (gebruikt bij ontstekingen, behalve als deze uitwendig worden toegepast), danazol (gebruikt voor de behandeling van bepaalde stoornissen in de vrouwelijke hormoonhuishouding), de anticonceptiepil (gebruikt voor geboortebeperving), schildklierhormonen (gebruikt voor de behandeling van een slecht functionerende schildklier), groeihormonen (gebruikt bij hormonale afwijkingen), sympathicomimetische geneesmiddelen (gebruikt bij de behandeling van astma) en thiaziden (gebruikt bij bijzondere endocriene situaties).

Het gebruik van een bronchusverwijder (inhalator voor verlichting) voor astma of andere luchtwegproblemen kan een meer uitgesproken daling in de bloedsuikerspiegel veroorzaken als respons op de insuline voor inhalatie (zie rubriek 2 'Gebruik EXUBERA niet' en rubriek 2 'Pas goed op met EXUBERA').

Uw bloedsuikerspiegel kan stijgen of dalen als u bètablokkers gebruikt of alcohol drinkt. Bètablokkers kunnen de waarschuwingssymptomen van een hypoglykemische reactie verminderen of helemaal onderdrukken. Alcohol kan de insulineactiviteit verhogen en lage bloedsuikerspiegels veroorzaken. Octreotide/lanreotide (gebruikt bij bijzondere endocriene situaties) kan de insulinebehoefte veranderen.

Als u rookt zal de hoeveelheid insuline die uw lichaam opneemt verhoogd worden en zal u een grotere kans op hypoglykemie hebben. Rook niet als u EXUBERA gebruikt (zie rubriek 2 'Gebruik EXUBERA niet').

Daarentegen kan blootstelling aan de rook van anderman's sigaret de hoeveelheid insuline die uw lichaam absorbeert verminderen.

Zwangerschap en borstvoeding

Er is geen ervaring met het gebruik van EXUBERA bij zwangere vrouwen. Gedurende de zwangerschap dient u geen EXUBERA te gebruiken. Informeer uw arts of verpleegkundige als u van plan bent zwanger te worden of al zwanger bent. Uw arts kan EXUBERA vervangen door een insuline-injectie voor uw diabetesbehandeling. Het kan nodig zijn uw insulinedosering tijdens de zwangerschap en na de geboorte te veranderen. Een zorgvuldige controle van uw diabetes en het voorkomen van een hypoglykemie zijn belangrijk voor de gezondheid van uw baby.

Als u borstvoeding geeft raadpleeg dan uw arts. Een aanpassing van uw insulinedosering en dieet kan nodig zijn.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Uw concentratie- en reactievermogen kan verminderd zijn bij een te laag bloedsuikergehalte (hypoglykemie). Hiermee dient rekening te worden gehouden in alle situaties waarbij u uzelf en anderen in gevaar kunt brengen (bijvoorbeeld bij het besturen van een auto of het bedienen van een machine). U dient contact op te nemen met uw arts of het voor u raadzaam is om auto te rijden als u:

- regelmatige periodes van hypoglykemie heeft,
- minder of geen waarschuwingstekenen van hypoglykemie ervaart.

3. HOE WORDT EXUBERA GEBRUIKT

EXUBERA dient binnen de 10 minuten vóór het begin van een maaltijd te worden gebruikt.

Uw arts zal beslissen hoeveel EXUBERA u in eerste instantie nodig heeft, gebaseerd op uw lichaamsgewicht en zal daarna aanbevelingen doen voor elke verandering, gebaseerd op uw dieet en mate van inspanning.

Een blister van 1 mg EXUBERA geeft u ongeveer dezelfde dosis insuline als 3 IE subcutaan toegediende snelwerkende humane insuline. Een blister van 3mg EXUBERA geeft u ongeveer dezelfde dosis insuline als 8 IE subcutaan toegediende snelwerkende humane insuline. Als uw lichaamsgewicht laag is of als u doseringstitraties van minder dan 1 mg nodig heeft, controleer dan bij uw arts of u EXUBERA kunt gebruiken.

Zorg ervoor dat u altijd de juiste sterkte en het juiste aantal blisters van EXUBERA heeft, voordat u uw dosis inneemt. Het is belangrijk dat u het aantal blisters van 1 mg en 3 mg neemt dat uw arts aanbeveelt en in de combinatie die hij of zij aanbeveelt.

Gebruik geen drie blisters van 1 mg in plaats van één blister van 3 mg, omdat dit een veel hogere insulinedosis zal opleveren. Als u tijdelijk geen blisters van 3 mg meer heeft, moet u twee blisters van 1 mg gebruiken en uw bloedsuikerspiegels nauwkeurig controleren. U dient zo spoedig mogelijk contact op te nemen met uw arts of apotheker om meer blisters van 3 mg te krijgen. Als u niet zeker bent, neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Voorbereidingen voor het gebruik van EXUBERA

Maak voor gebruik van een EXUBERA blister de blister eerst los van de as (middendeel) door deze langs de scheurlijn (perforatie) af te scheuren.

Maak de blister, waarin EXUBERA zit, niet open. De blister zal bij gebruik binnen in de inhalator worden doorgepikt. Slik de inhoud van de blister niet in.

EXUBERA mag alleen worden ingeademd via de mond en mag alleen met uw insuline-inhalator worden gebruikt.

Volg altijd de aanwijzingen van uw arts over wanneer en hoe u EXUBERA moet innemen. In de gebruiksaanwijzing aan het einde van deze bijsluiter staat vermeld hoe u uw insuline-inhalator moet gebruiken en hoe u deze moet onderhouden. Als u vragen heeft betreffende EXUBERA of de insuline-inhalator, raadpleeg dan uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Doseringsfouten

Besprek met uw arts wat u moet doen ingeval u wellicht te veel of te weinig EXUBERA gebruikt of als u een dosering overslaat, zodat u weet wat u moet doen.

- Als u **te veel insuline genomen heeft**, kunt u hypoglykemie krijgen. Controleer uw bloedsuikerspiegel vaak. In het algemeen dient u om een hypoglykemie te voorkomen meer voedsel te eten en uw bloedsuikerspiegel in de gaten te houden. Zie het kader onder aan rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen' voor informatie over de behandeling van een hypoglykemie.
- Indien u **een dosering insuline overgeslagen hebt** of indien u **een te lage dosis genomen heeft**, kan uw bloedsuikerspiegel te hoog worden. Controleer uw bloedsuikerspiegel vaak. Zie het kader onder aan rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen' voor meer informatie over hyperglykemie.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan EXUBERA bijwerkingen hebben, hoewel niet iedereen deze krijgt.

Zeer vaak gemelde bijwerkingen

(bij meer dan 1 op de 10 patiënten)

Hypoglykemie

Zoals bij iedere insulinebehandeling, is de meest voorkomende bijwerking van EXUBERA hypoglykemie (te lage bloedsuikerspiegel). Zie het einde van deze rubriek voor verdere belangrijke informatie over hypoglykemie en de behandeling ervan.

Hoest

Hoest kan voorkomen binnen enkele seconden tot minuten na inhaleren van EXUBERA. Deze hoest is gewoonlijk licht en vermindert vaak na verloop van tijd.

Vaak gemelde bijwerkingen

(bij minder dan 1 op de 10, maar bij meer dan 1 op de 100 patiënten)

Vaak gemelde bijwerkingen zijn lichte tot matige kortademigheid (dyspnoe), productieve hoest, keelirritatie en een droge keel.

Soms gemelde bijwerkingen

(bij minder dan 1 op de 100, maar bij meer dan 1 op de 1000 patiënten)

Soms voorkomende bijwerkingen zijn keelontsteking (faryngitis), neusbloedingen (epistaxis), samentrekking van de ademhalingswegen met ademhalingsproblemen (bronchospasmen), piepende ademhaling, verandering van de stem (dysfonie), keelpijn (faryngo-laryngale pijn), stoornis aan de keelamandelen, droge mond en pijn op de borst.

Andere bijwerkingen

Bij enkele patiënten kwam vocht in de longen (pleurale effusie) voor.

Insulinebehandeling kan het lichaam aanzetten tot de aanmaak van antistoffen tegen insuline (stoffen die zich binden aan insuline). Ontwikkeling van dergelijke antilichamen wordt vaker gezien bij patiënten die met EXUBERA behandeld worden, vergeleken met patiënten die met subcutane insuline behandeld worden. Ondanks dat deze antistoffen geproduceerd kunnen worden, hebben zij geen enkel effect op de regulering van uw bloedglucose.

Gedurende de behandeling met EXUBERA kan uw longfunctie licht afnemen, hoewel u daar geen verschijnselen van hoeft te merken. Deze verandering vindt plaats in de eerste maanden van de behandeling en verergert gewoonlijk bij verdere behandeling niet. Als u de behandeling met EXUBERA beëindigt, zal uw longfunctie over het algemeen op het normale niveau terugkeren. Als u een verandering in uw ademhaling bemerkt bij het gebruik van EXUBERA, neem dan contact op met uw arts.

Ernstige allergische reacties op insuline komen zeer zelden voor. Dergelijke reacties op insuline of op de andere bestanddelen kunnen huidreacties, ernstige zwellingen van de huid of de slijmvliezen (angio-oedeem), kortademigheid en bloeddrukdaling veroorzaken en kunnen levensbedreigend zijn.

Bij het begin van insulinebehandeling kunnen veranderingen in uw gezichtsvermogen optreden. Deze veranderingen zijn over het algemeen licht en verdwijnt na verloop van tijd.

Insulinebehandeling kan ook leiden tot het tijdelijk vasthouden van vocht in het lichaam, met zwellingen in de kuit en enkels.

Informeer uw arts of apotheker als één van de hierboven vermelde bijwerkingen ernstig wordt of als u een andere bijwerking constateert, die niet in deze bijsluiter is opgenomen.

Als uw bloedsuikerspiegel te laag is (hypoglykemie)

Uw bloedsuikerspiegel kan te veel dalen bijvoorbeeld als:

- u te veel insuline inneemt,
- u maaltijden overslaat of uitstelt,
- u niet genoeg eet, of voedsel eet dat minder koolhydraten bevat dan normaal (suiker en stoffen die op suiker lijken worden koolhydraten genoemd; echter, kunstmatige zoetstoffen bevatten GEEN koolhydraten),
- u koolhydraten kwijt raakt of niet kunt eten, doordat u moet overgeven of diarree heeft,
- u alcohol drinkt, vooral als u niet voldoende eet,
- u zich meer of op een andere wijze lichamelijk inspant dan normaal,
- u herstellende bent van een verwonding of operatie of andere stress,
- u herstellende bent van een met koorts gepaard gaande ziekte of een andere ziekte,
- u bepaalde andere geneesmiddelen bent gaan gebruiken of met het gebruik ervan gestopt bent (zie rubriek 2, 'Gebruik met andere geneesmiddelen').

Er is ook een grotere kans op hypoglykemie (lage bloedsuikerspiegels) als:

- u pas begonnen bent met de insulinebehandeling of op een ander insulinepreparaat bent overgestapt,
- uw bloedsuikerspiegel bijna normaal of instabiel is,
- u lijdt aan een ernstige nier- of leverziekte, of aan een andere ziekte zoals hypothyreoïdie.

Symptomen die u erop wijzen dat uw bloedsuikerspiegel te veel of te snel daalt, zijn bijvoorbeeld: zweten, klamme huid, angst, snelle hartslag, hoge bloeddruk, hartkloppingen en een onregelmatige hartslag, pijn op de borst (angina pectoris). Deze symptomen komen vaak voor voorafgaand aan de symptomen van een laag glucosegehalte in de hersenen.

De volgende symptomen wijzen op een laag glucosegehalte in de hersenen: hoofdpijn, intense honger, misselijkheid, overgeven, vermoeidheid, slaperigheid, slaapstoornissen, rusteloosheid, agressief gedrag, concentratieproblemen, reactiestoornissen, depressie, verwardheid, spraakstoornissen (soms volledige spraakuitval), visuele problemen, trillen, verlamming, tintelingen (paresthesie), gevoelloosheid en tintelingen in het gebied van de mond, duizeligheid, verlies van zelfbeheersing, niet in staat zijn voor uzelf te zorgen, epileptische aanvallen, bewustzijnsverlies.

De eerste symptomen die u attent maken op hypoglykemie ("waarschuwingssymptomen") kunnen veranderen, minder duidelijk of totaal afwezig zijn als:

- u bejaard bent,
- u al gedurende langere tijd diabetes hebt,
- u, als gevolg van diabetes, lijdt aan een bepaalde zenuwziekte (autonome neuropathie),
- u onlangs een hypoglykemie heeft gehad (bijv. de dag ervoor) of als deze zich langzaam ontwikkelt,
- u bijna normale of tenminste aanzienlijk betere bloedsuikerspiegels heeft,
- u bepaalde andere geneesmiddelen gebruikt of andere geneesmiddelen heeft gebruikt (zie

rubriek 2, “Gebruik met andere geneesmiddelen”).

In dergelijke gevallen kunt u een ernstige hypoglykemie ontwikkelen (en zelfs het bewustzijn verliezen) voordat u zich van het probleem bewust bent. Probeer altijd goed te letten op uw waarschuwingssymptomen. Als het nodig is, kan het vaker controleren van de bloedsuikerspiegel helpen bij het herkennen van milde hypoglykemische periodes die anders misschien over het hoofd gezien zouden worden. Als u er niet zeker van bent dat u uw waarschuwingssymptomen kunt herkennen, vermijd dan situaties (zoals autorijden) waarin u uzelf en anderen in gevaar kunt brengen door een hypoglykemie.

Wat te doen in geval van hypoglykemie

1. Neem geen insuline meer in. Neem onmiddellijk ongeveer 10 tot 20 g suiker, bijvoorbeeld als glucose, suikerklontjes of een met suiker gezoete drank. (Meet een keer hoeveel lepels of klontjes suiker of glucosetabletten dit is). Opgelet: kunstmatige zoetstoffen en voeding met kunstmatige zoetstoffen (zoals light-frisdranken) helpen bij hypoglykemie niet.
2. Eet daarna iets met een langwerkend bloedglucoseverhogend effect (bijv. brood). Uw arts of verpleegkundige zal dit met u hebben besproken.
3. Neem als de hypoglykemie terugkomt nogmaals 10 tot 20 g suiker.
4. Raadpleeg onmiddellijk een arts als u niet in staat bent de hypoglykemie te reguleren of als het zich opnieuw voordoet.

Draag altijd wat suiker (minstens 20 gram) bij u.

Als u niet kunt slikken of als u bewusteloos bent, dan heeft u een injectie glucose of glucagon (een geneesmiddel dat de bloedsuikerspiegel verhoogt) nodig. Deze injecties kunnen gerechtvaardigd zijn zelfs als het niet zeker is dat u een hypoglykemie heeft.

Het is aan te raden om meteen na het innemen van de glucose uw bloedsuikerspiegel te controleren om er zeker van te zijn dat u inderdaad een hypoglykemie heeft.

Als uw bloedsuikerspiegel te hoog is (hyperglykemie)

Uw bloedsuikerspiegel kan te hoog zijn bijvoorbeeld als:

- u te weinig insuline heeft ingenomen, of als de insuline minder werkzaam is geworden, bijvoorbeeld doordat het niet op de juiste wijze is bewaard,
- u zich minder lichamelijk inspannt, als u last heeft van stress (emotionele spanning, opwinding), of als u een verwonding, een operatie, een met koorts gepaard gaande ziekte of bepaalde andere ziekten heeft,
- u bepaalde andere geneesmiddelen gebruikt of deze heeft gebruikt (zie rubriek 2, 'Gebruik met andere geneesmiddelen').

Verschijnselen die u kunnen informeren dat uw bloedsuikerspiegels te hoog zijn: dorst, een toegenomen drang tot urineren, vermoeidheid, een droge huid, rood worden in het gezicht, verlies van eetlust, lage bloeddruk, snelle hartslag en glucose en ketonen in de urine kunnen symptomen zijn van een te hoge bloedsuikerspiegel. Buikpijn, snel en diep ademen, slaperigheid of zelfs bewustzijnsverlies kunnen symptomen zijn van een ernstige aandoening (keto-acidosis) die het gevolg is van een gebrek aan insuline.

Controleer uw bloedsuikerspiegel en uw urine op ketonen zodra er zich een van dergelijke symptomen, zoals hierboven beschreven, voordoet. Ernstige hyperglykemie of keto-acidosis moeten altijd door een arts behandeld worden, meestal in een ziekenhuis.

Draag informatie bij u waaruit blijkt dat u diabetes hebt.

5. HOE BEWAART U EXUBERA

Buiten bereik en zicht van kinderen bewaren.

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Na openen van de folie buitenverpakking: bewaren beneden 25°C bewaren en binnen 3 maanden na opening gebruiken.

De blisters niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

EXUBERA niet gebruiken als u ziet dat een blister niet goed is gesloten of beschadigd is.

EXUBERA niet gebruiken na de vervaldatum, die vermeld staat op de doos en op de blisters (EXP).

Zie de gebruiksaanwijzing aan het einde van deze bijsluiters voor instructies over het bewaren van uw insuline-inhalator.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat EXUBERA

- De werkzame stof is humane insuline. Iedere eenheidsdosisblisterverpakking bevat 1 mg of 3 mg van de werkzame stof humane insuline.
- De andere bestanddelen zijn: mannitol, glycine, natriumcitraat (als dihydraat) en natriumhydroxide.

Gebruik van drie aparte blisters van 1 mg geeft meer insuline in uw longen dan een enkele blister van 3 mg. Drie blisters van 1 mg dienen niet vervangen te worden door een enkele blister van 3 mg (zie rubriek 2. 'Pas goed op met EXUBERA' en rubriek 3 'Hoe wordt EXUBERA gebruikt').

Hoe ziet EXUBERA er uit en wat is de inhoud van de verpakking

EXUBERA is een poeder voor inhalatie, voorverdeeld en wordt in de handel gebracht in afscheurbare eenheidsdosisblisterverpakkingen, waarop ofwel met groene inkt '1 mg EXUBERA' ofwel met blauwe inkt '3 mg EXUBERA' staat aangegeven. Bij het product van 1 mg heeft de as (middendeel) van de blisterkaart één verhoogde ribbel en de afzonderlijke blisters hebben ieder één verhoogde punt. Bij het product van 3 mg heeft de as (middendeel) van de blisterkaart drie verhoogde ribbels en de afzonderlijke blisters hebben ieder drie verhoogde punten. Op iedere kaart zitten 6 blisterverpakkingen en er zitten 5 kaarten in een tray. De tray is verzegeld in een zak van plastic folie en is voor het drooghouden van het geneesmiddel voorzien van een droogmiddel, dat niet opgegeten mag worden. EXUBERA is beschikbaar in de volgende verpakkingen:

- Een verpakking met 30, 60, 90, 180 en 270 x 1 PVC/Aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen van 1 mg
- Een verpakking met 30, 60, 90, 180 en 270 x 1 PVC/Aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen van 3 mg
- Een verpakking met 60 x 1 PVC/Aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen van 1 mg (2 zakken) en 2 reserve Insuline Release Units (IRU)
- Een verpakking met 270 x 1 PVC/Aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen van 1 mg (9 zakken) en 6 reserve Insuline Release Units (IRU)
- Een verpakking met 60 x 1 PVC/Aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen van 3 mg (2 zakken) en 2 reserve Insuline Release Units (IRU)

- Een verpakking met 90 x 1 PVC/Aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen van 3 mg (3 zakken) en 2 reserve Insuline Release Units (IRU)
- Een verpakking met 180 x 1 PVC/Aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen van 3 mg (6 zakken) en 2 reserve Insuline Release Units (IRU)
- Een verpakking met 270 x 1 PVC/Aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen van 3 mg (9 zakken) en 6 reserve Insuline Release Units (IRU)
- Een kit met 90 x 1 PVC/Aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen van 1 mg (3 zakken), 1 insuline-inhalator, 1 reservekamer en 6 reserve Insuline Release Unit (IRU)
- Een kit met 90 x 1 PVC/Aluminium geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen van 3 mg (3 zakken), 1 insuline-inhalator, 1 reservekamer en 6 reserve Insuline Release Units (IRU)

Aanvullende verpakkingen met insuline-inhalatoren, Insuline Release Units en kamers zijn verkrijgbaar.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en Fabrikant

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen is Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Verenigd Koninkrijk.

De fabrikant is Heinrich Mack Nachf. GmbH & Co. KG, Heinrich Mack Strasse 35, 89257, Illertissen, Duitsland.

Neem voor informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale klanteninformatiedienst voor 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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

EXUBERA pacientu atbalsta centrs

Tel: + 371 670 35 775

United Kingdom

EXUBERA Customer Care Centre

Tel: 0845 850 0198

Tel: + 44 (0)1737 331111

Lietuva

EXUBERA pacientų priežiūros centras

Tel: 8 800 22000

Tel. + 3705 2514000

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in

Gebruiksaanwijzing insuline-inhalator

Lees voor het gebruik van de insuline-inhalator de hele gebruiksaanwijzing zorgvuldig door

Bewaar deze gebruiksaanwijzing. Misschien hebt u hem later nog eens nodig.

Zorg ervoor dat u voor het gebruik van de insuline-inhalator altijd de juiste blisters bij de hand hebt. Raadpleeg ook de bijsluiter van EXUBERA 1 mg en 3 mg voorverdeeld inhalatiepoeder.

DE INHALATOR EN INSULINE RELEASE UNIT VERVANGEN

Vervang uw insuline-inhalator één keer per jaar, vanaf de datum dat u de inhalator voor de eerste keer gebruikte.

Vervang de Insuline Release Unit in de insuline-inhalator om de twee weken of nadat deze per ongeluk is blootgesteld aan extreem vochtige omstandigheden zoals een badkamer vol stoom.

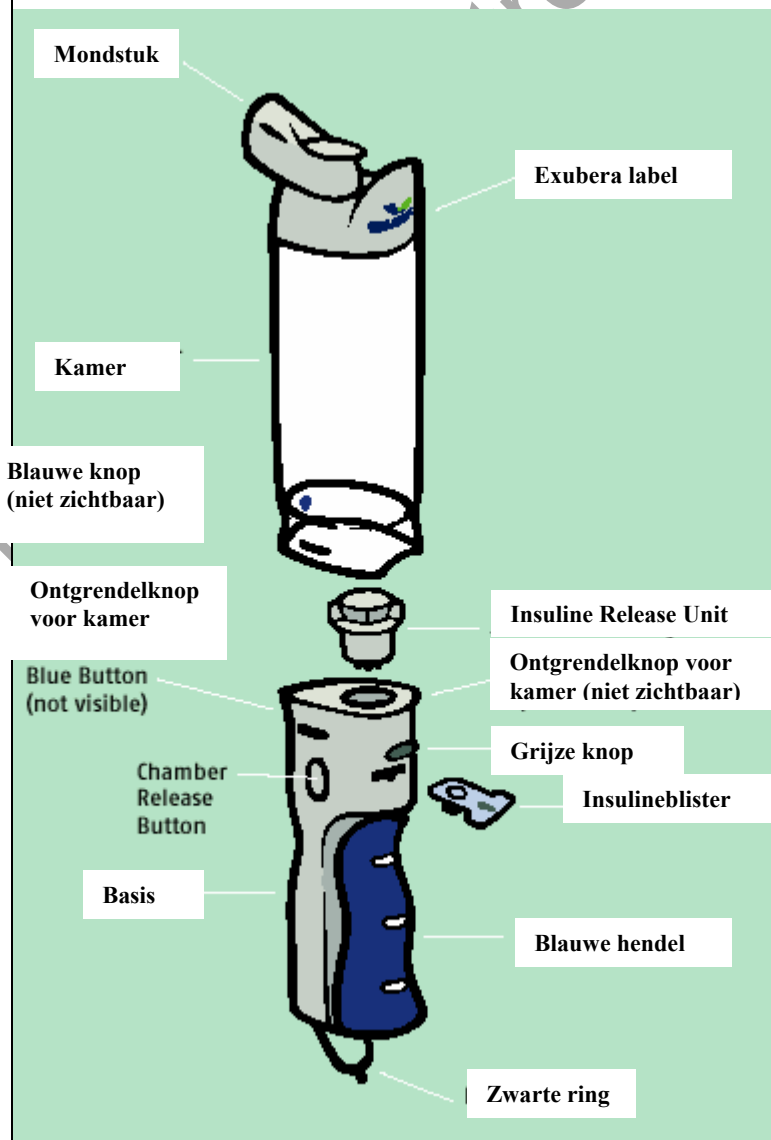
HOE U DE INSULINE-INHALATOR MOET BEWAREN

Buiten bereik en zicht van kinderen houden.

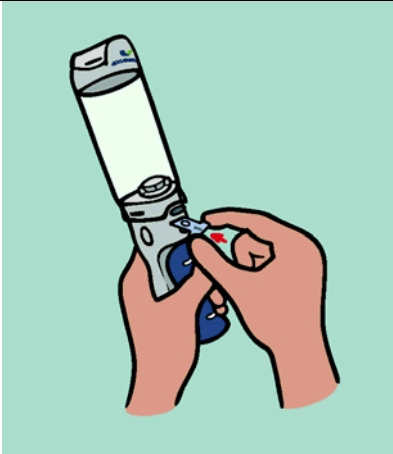
Bewaar de insuline-inhalator bij kamertemperatuur op een droge plaats.

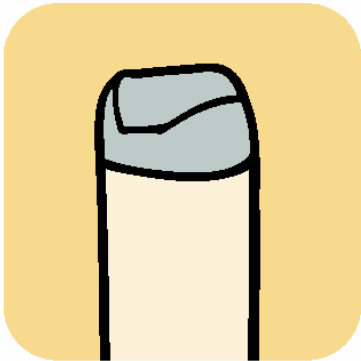
Bewaar de insuline-inhalator niet in de koelkast of vriezer.

**ZORG ERVOOR DAT U DE ONDERDELEN VAN
DE INSULINE-INHALATOR KENT**



HOE U UW DOSIS MOET INNEMEN	
1. Stel de insuline-inhalator in Neem de insuline-inhalator in uw hand. Zorg ervoor dat het woord 'EXUBERA' aan de bovenkant naar u toe gericht is.	
Pak de zwarte ring aan de onderkant van de basis en trek hiermee de basis uit de kamer.	
U hoort een klik wanneer de inhalator helemaal is uitgetrokken en op zijn plaats is vastgezet. De onderkant van de kamer MOET zich boven de grijze knop bevinden.	

2. Laad de insulineblisterverpakking Houd de insulineblisterverpakking bij het flapje vast met de bedrukte zijde naar boven. De inkeping moet naar de insuline-inhalator wijzen. Doe de blister in de inhalator. De 1 mg blister is bedrukt met groene inkt en heeft één verhoogde punt op het uitstekende einde van iedere blister. De 3 mg blister is bedrukt met blauwe inkt en heeft drie verhoogde punten op het uitstekende einde van iedere blister. De verhoogde punten zijn zelfs te voelen als de blister al in de inhalator is ingebracht. Zo kunt u zich er nogmaals van verzekeren dat de juiste dosis gebruikt wordt.	
Schuif de insulineblisters recht in de blistergleuf totdat de blister niet meer verder kan.	

3. Voorbereidingen voor het nemen van uw dosis	
Zorg ervoor dat het mondstuk gesloten is. Trek de blauwe hendel zo ver mogelijk uit.	

Knijp in de hendel totdat die dichtklikt.



Ga rechtop zitten of staan.

Adem normaal uit.

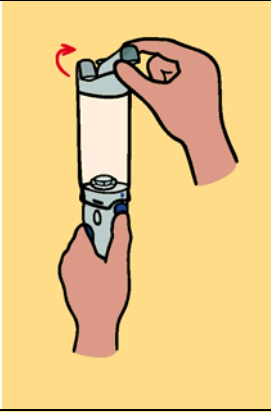
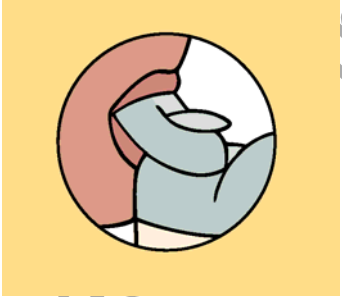
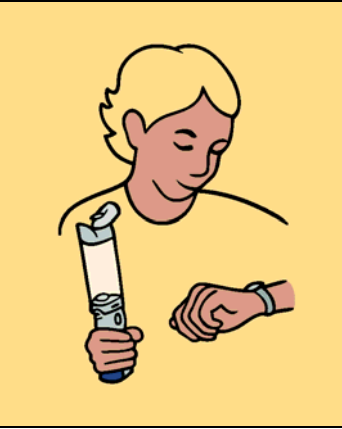


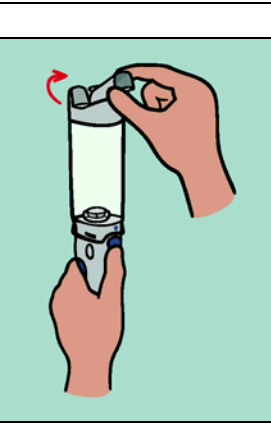
4. Het inhaleren van de insulinedosis

Voer de volgende stappen direct na elkaar uit.

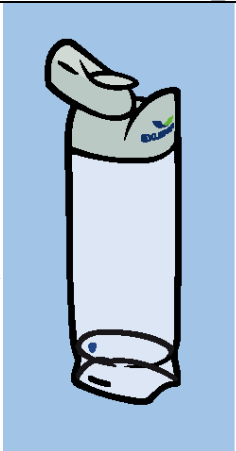
Houd de insuline-inhalator rechtop met het blauwe knopje naar u toe. Druk op het blauwe knopje totdat u klik hoort. Let erop dat er een insulinewolkje in de kamer verschijnt.

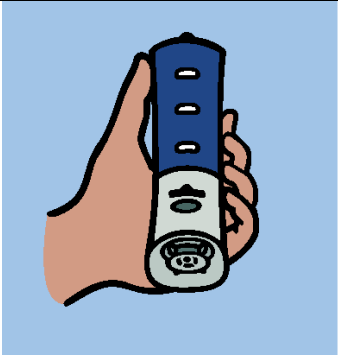
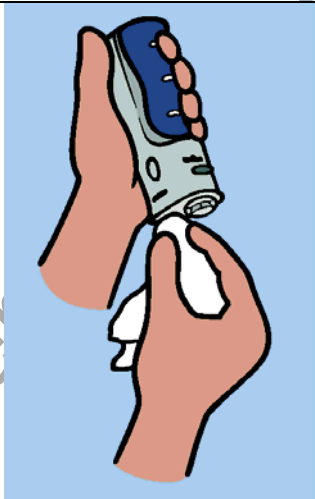


Nadat het wolkje is verschenen, draait u het mondstuk onmiddellijk om. Het mondstuk moet nu naar u gericht zijn.	
Vorm snel een afsluiting met uw lippen rond het mondstuk, zodat de insuline niet weglekt. Blokkeer de opening van het mondstuk niet met uw tong of tanden. Blaas niet in het mondstuk. Adem het insulinewolkje langzaam en diep in één ademhaling door uw mond naar binnen.	
Blaas niet in het mondstuk. Haal het mondstuk uit uw mond. Sluit uw mond en houd uw adem 5 seconden in. Adem normaal uit.	

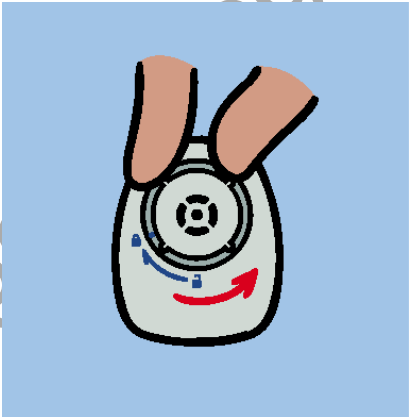
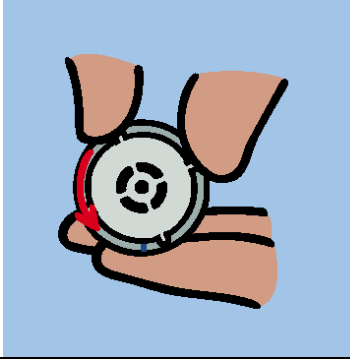
5. Na de dosis Draai het mondstuk terug in de gesloten positie.	
--	---

Druk op het grijze knopje en trek de insulineblisters eruit. Zijn er voor uw dosis meer blisters nodig, herhaal dan stappen 2, 3 en 4.	
6. Na toediening van de dosis Druk de twee ontgrendelknoppen voor de kamer aan de zijkant van de basis tegelijkertijd in. Druk voor het bewaren de basis terug in de kamer.	
ONDERHOUD VAN DE INSULINE-INHALATOR	
Voor een altijd schone en goed functionerende insuline-inhalator is het belangrijk om deze stappen te volgen.	
Haal de insuline-inhalator uit elkaar	
Houd de insuline-inhalator in uw hand. Zorg ervoor dat het woord 'EXUBERA' aan de bovenkant naar u gericht is.	
Pak de zwarte ring aan de onderkant van de basis en trek hiermee de basis uit de kamer.	

Knijp met één hand de twee ontgrendelknoppen voor de kamer aan de zijkant van de basis tegelijkertijd in, terwijl u met uw andere hand de basis helemaal uit de kamer trekt.	
Reinigen	
Kamer en mondstuk – één keer per week	
Hoe Haal de insuline-inhalator uit elkaar	
Draai het mondstuk in de open positie. Zie hierboven.	
Maak een schoon zacht doekje vochtig en gebruik milde vloeibare zeep om de binnen- en buitenkant van de kamer en het mondstuk af te nemen. Doe de kamer NIET in de vaatwasmachine.	
Spoel met warm water de zeep grondig uit de kamer en het mondstuk.	
Laat het aan de lucht drogen. Zorg ervoor dat er geen waterdruppels achterblijven en sluit vervolgens het mondstuk. Zet de kamer weer op de basis.	
In het hoofdstuk ‘Zet de insuline-inhalator in elkaar’ leest u hoe u de kamer weer op de basis zet.	
Gebruik de reservekamer wanneer u de volgende dosis moet innemen en de gereinigde kamer nog niet droog is.	

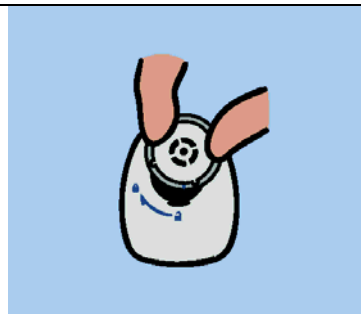
Basis – één keer per week	
Hoe	
Zet de basis niet in water. Zorg ervoor dat de binnenkant van de Insuline Release Unit niet nat wordt. Gebruik geen zeep of een ander schoonmaakmiddel. Maak een schoon zacht doekje vochtig met water. Let erop dat er geen water in de Insuline Release Unit komt wanneer u de bovenkant van de basis schoonmaakt. Haal de Insuline Release Unit nu niet uit de basis. Houd de blauwe hendel gesloten. Neem alleen de BOVENKANT en BUITENKANT van de basis af. Neem de blistergleuf niet af	

Zet de insuline-inhalator in elkaar	
Zet de bovenkant van de basis op één lijn met de open zijde van de kamer. Het blauwe stipje op de onderkant van de kamer moet aan dezelfde kant zitten als de blauwe knop. Druk de twee ontgrendelknoppen van de kamer aan de zijkant van de basis tegelijkertijd in. Druk voor het bewaren de basis terug in de kamer.	
Bewaar de insuline-inhalator bij kamertemperatuur op een droge plaats.	
VERVANGEN VAN DE INSULINE RELEASE UNIT	

Vervang de Insuline Release Unit Iedere twee weken Vermijd het innemen van EXUBERA onder vochtige omstandigheden, bijvoorbeeld een badkamer vol stoom na het douchen; dit zal namelijk gewoonlijk een lagere insuline dosering opleveren dan u nodig heeft (zie voor advies de aparte patiëntenbijsluiter van de blisters). Als u tijdens gebruik uw inhalator per ongeluk blootstelt aan vochtige omstandigheden, zal dit gewoonlijk de dosis insuline die u neemt verminderen. In dit geval moet u de Insuline Release Unit vervangen vóór uw volgende inhalatie.	
Hoe <u>Verwijder de gebruikte Insuline Release Unit</u> Houd de basis in uw hand met de grijze knop naar u toe wanneer de kamer uit de basis wordt verwijderd (zie 'Haal de insuline-inhalator uit elkaar') Draai de gebruikte Insuline Release Unit ongeveer een kwartslag tegen de klok in naar het ontgrendelsymbool.	
Trek de gebruikte Insuline Release Unit uit de basis omhoog en gooi hem weg. Gooi de gebruikte Insuline Release Unit veilig weg volgens de lokale voorschriften of raadpleeg uw arts of verpleegkundige.	
<u>Een nieuwe Insuline Release Unit plaatsen</u> Haal de Insuline Release Unit uit de verpakking. Houd de nieuwe Insuline Release Unit zodanig vast dat de bovenkant naar u toe gericht is. U ziet een blauw streepje op de Insuline Release Unit. Draai, terwijl u de Insuline Release Unit in één hand houdt, de bovenkant zo ver als dat gaat tegen de klok in.	

Zet het blauwe streepje op de bovenkant van de Insuline Release Unit op één lijn met het ontgrendelsymbool op de bovenkant van de basis.

Druk de Insuline Release Unit voorzichtig in de basis. Zet geen kracht, hij zou makkelijk op zijn plaats moeten vallen. (Als de nieuwe Insuline Release Unit niet of met moeite op zijn plaats valt, haal hem er dan uit en probeer het opnieuw).



Draai de bovenkant van de Insuline release Unit met de klok mee totdat het blauwe streepje naar het vergrendelsymbool op de bovenkant van de basis wijst. De nieuwe Insuline Release Unit is nu vergrendeld.

