

## **ANEKS I**

### **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

EXUBERA, 1 mg proszek do inhalacji, gotowy do użytku.

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każdy blister zawiera pojedynczą dawkę odpowiadającą 1 mg insuliny ludzkiej.

Ekspozycja na insulinę ludzką po podaniu trzech dawek 1 mg zawartych w trzech blisterach jest istotnie większa niż po podaniu pojedynczej dawki 3 mg, zawartej w jednym blisterze. Dlatego dawka 3 mg zawarta w jednym blisterze nie jest zamienna z trzema dawkami 1 mg (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).

Wytwarzana z zastosowaniem technologii rekombinowanego DNA w *Escherichia coli*.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Proszek do inhalacji, gotowy do użytku.

Biały proszek.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Preparat EXUBERA jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 niedostatecznie wyrównaną doustnymi środkami przeciwcukrzycowymi i wymagającą leczenia insuliną.

Preparat EXUBERA jest również wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1 jako dodatek do długo i średnio długo działającej insuliny podawanej podskórną, u których potencjalna korzyść wynikająca z dodania insuliny wziewnej przewyższa potencjalne ryzyko (patrz punkt 4.4).

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Preparat EXUBERA (wziewna insulina ludzka) jest szybko działającą insuliną do stosowania w cukrzycy typu 1 i typu 2. Wziewną insulinę ludzką można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi i (lub) preparatami insuliny długo lub średnio długo działającej podawanymi podskórną w celu uzyskania optymalnego wyrównania glikemii.

Preparat EXUBERA w blisterach zawierających pojedynczą dawkę po 1 mg i 3 mg jest przeznaczony do podawania przez płuca przez doustną inhalację, wyłącznie z użyciem inhalatora insulinowego.

Kolejne inhalacje trzech dawek 1 mg zawartych w blisterach powodują istotnie większą ekspozycję na insulinę niż pojedyncza inhalacja dawki 3 mg. Dlatego dawka 3 mg zawarta w blisterze nie jest zamienna z trzema dawkami 1 mg (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).

Wziewna insulina ludzka zaczyna działać szybciej niż szybko działająca insulina ludzka podawana podskórną. Ze względu na szybki początek działania, wziewną insulinę ludzką należy podawać na 10 minut przed rozpoczęciem posiłku.

Lekarz powinien indywidualnie ustalić dawkowanie początkowe i późniejsze dawkowanie (dawka i czas podawania) i dostosować je na podstawie indywidualnej reakcji organizmu pacjenta oraz zapotrzebowania na insulinę (tzn. diety, aktywności fizycznej i stylu życia).

#### Dawki dobowe i czas podawania

Nie ma stałych zasad dawkowania insuliny. Jednak, zalecana początkowa dawka dobową jest obliczana zgodnie z następującą formułą:

Masa ciała (kg) x 0,15 mg/kg = całkowita dawka dobową (mg). Całkowita dawka dobową powinna być podzielona na trzy dawki przyjmowane przed posiłkiem.

Przybliżone zalecenia dotyczące dawek początkowych preparatu EXUBERA przyjmowanych przed posiłkami w zależności od masy ciała pacjenta są przedstawione w Tabeli 1:

| Masa ciała pacjenta | Dawka początkowa/posiłek | Przybliżona dawka w j.m. | Liczba 1mg blistrów / dawkę | Liczba 3 mg blistrów / dawkę |
|---------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| 30 do 39,9 kg       | 1 mg /posiłek            | 3 j.m.                   | 1                           | -                            |
| 40 do 59,9 kg       | 2 mg /posiłek            | 6 j.m.                   | 2                           | -                            |
| 60 do 79,9 kg       | 3 mg /posiłek            | 8 j.m.                   | -                           | 1                            |
| 80 do 99,9 kg       | 4 mg /posiłek            | 11 j.m.                  | 1                           | 1                            |
| 100 do 119,9 kg     | 5 mg /posiłek            | 14 j.m.                  | 2                           | 1                            |
| 120 do 139,9 kg     | 6 mg /posiłek            | 16 j.m.                  | -                           | 2                            |

**Tabela 1: Przybliżone zalecenia dotyczące dawek początkowych preparatu EXUBERA przyjmowanych przed posiłkami (w zależności od masy ciała pacjenta)**

Jeden blister 1 mg wziewnej insuliny odpowiada w przybliżeniu 3 j.m. szybko działającej insuliny ludzkiej podawanej podskórnie. Jeden blister 3 mg wziewnej insuliny odpowiada w przybliżeniu 8 j.m. szybko działającej insuliny ludzkiej podawanej podskórnie. W Tabeli 1 przedstawiono przybliżone przeliczenie dawki szybko działającej insuliny ludzkiej w j.m. na dawkę początkową preparatu EXUBERA przyjmowanego przed posiłkiem w mg.

W związku z powyższym preparat EXUBERA powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z małą masą ciała. Stosowanie preparatu EXUBERA u pacjentów wymagających dostosowania dawki poniżej 1 mg nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Może być konieczne dostosowanie dawki w zależności od wielkości posiłku, jego składu, pory dnia (większe zapotrzebowanie na insulinę jest rano), stężenia glukozy we krwi przed posiłkiem, niedawno wykonanego lub planowanego wysiłku fizycznego.

Podczas współistniejącej choroby dróg oddechowych (np. zapalenia oskrzeli, infekcji górnych dróg oddechowych) może zaistnieć potrzeba dokładnego kontrolowania stężenia glukozy we krwi i konieczność dostosowania dawki zgodnie z indywidualnym zapotrzebowaniem pacjenta (patrz punkt 4.4).

W celu zapoznania się z dalszymi szczegółami dotyczącymi stosowania inhalatora insulinowego należy zapoznać się z instrukcją użytkowania.

#### Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek może występować zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę.

### Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie przeprowadzono długotrwałych obserwacji na temat bezpieczeństwa stosowania wziewnej postaci insuliny u dzieci z cukrzycą. Z tego powodu nie zaleca się stosowania tego preparatu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 5.2).

### Pacjenci w podeszłym wieku

Doświadczenie związane ze stosowaniem insuliny wziewnej u osób  $\geq 75$  lat jest ograniczone.

### Pacjenci z zastoinową niewydolnością serca

Doświadczenie związane ze stosowaniem insuliny wziewnej u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca jest bardzo ograniczone. Z tego względu nie zaleca się stosowania tego preparatu u pacjentów ze znacznie upośledzoną czynnością płuc.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą

Hipoglikemia.

W czasie stosowania preparatu EXUBERA pacjentom nie wolno palić tytoniu. Wymagane jest przerwanie palenia tytoniu na co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem stosowania preparatu EXUBERA. Gdyby pacjent zaczął palić albo wrócił do palenia tytoniu, należy natychmiast przerwać stosowanie preparatu EXUBERA z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia hipoglikemii. Należy wówczas zastosować alternatywną metodę leczenia (patrz punkt 5.2).

Niedostatecznie kontrolowana, niestabilna lub ciężka astma oskrzelowa.

Ciężka (wg GOLD stadium III lub IV POChP) przewlekła obturacyjna choroba płuc.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Pacjenci rozpoczynający leczenie preparatem EXUBERA muszą otrzymać zrozumiałe instrukcje dotyczące używania inhalatora (patrz Instrukcja użytkownika inhalatora insulinowego). Pacjent powinien inhalować proszek zawierający insulinę przez usta jednym powolnym i spokojnym wdechem. Następnie należy na 5 sekund wstrzymać oddech i normalnie wypuścić powietrze. Należy stosować stałą, standardową technikę inhalacji, aby zapewnić optymalne i powtarzalne dostarczanie preparatu.

Należy unikać kontaktu produktu z wilgocią lub z powietrzem o względnie wysokiej wilgotności, np. w zaparowanej łazience, w czasie przyjmowania dawki preparatu.

Jeśli inhalator insulinowy zostanie przez nieuwagę użyty w warunkach wysokiej wilgotności, zazwyczaj w wyniku tego następuje zmniejszenie dawki insuliny uwalnianej z inhalatora. W takim przypadku należy wymienić głowicę rozpylającą (IRU) przed następną inhalacją (patrz punkt 6.6).

### Dawkowanie

Zmiana rodzaju lub marki insuliny powinna być dokonana pod dokładną kontrolą lekarską, bowiem może być konieczna zmiana dawkowania.

Ekspozycja na insulinę ludzką po podaniu trzech dawek 1 mg zawartych w trzech blistrach jest istotnie większa niż po podaniu pojedynczej dawki 3 mg zawartej w jednym blisterze. Dlatego dawka 3 mg zawarta w jednym blisterze nie jest zamienna z trzema dawkami 1 mg (patrz punkty 2, 4.2 i 5.2).

Jeśli dawka 3 mg w jednym blisterze jest czasowo niedostępna, należy zastąpić ją dwiema dawkami 1 mg zawartymi w dwóch blisterach i oznaczać stężenie glukozy we krwi.

Blister zawierający dawkę 1 mg insuliny do inhalacji jest w przybliżeniu równoważny 3 j.m. szybko działającej insuliny ludzkiej podawanej podskórnie. Dlatego, preparat EXUBERA powinien być ostrożnie stosowany u pacjentów z małą masą ciała. Stosowanie preparatu EXUBERA u pacjentów wymagających dawki poniżej 1 mg nie jest zalecane (patrz punkt 4.2).

### Hipoglikemia

Hipoglikemia jest najczęstszym działaniem niepożądanym stosowania insuliny, w tym preparatu EXUBERA oraz wielu doustnych leków przeciwcukrzycowych. Może ona wystąpić wówczas, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania na insulinę. Ciężka hipoglikemia, szczególnie nawracająca, może prowadzić do uszkodzenia układu nerwowego. Długotrwała lub ciężka hipoglikemia może być zagrożeniem życia.

Objawy hipoglikemii zwykle pojawiają się nagle. Mogą wystąpić zimne poty, oziębienie i zblednięcie skóry, uczucie zmęczenia, nerwowość lub drżenie, uczucie lęku, nadzwyczaj silne uczucie zmęczenia lub osłabienia, splątanie, trudności w koncentracji, senność, nadmierne łaknienie, zaburzenia widzenia, ból głowy, nudności i kołatanie serca. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności i (lub) drgawek i może spowodować przemijające lub trwałe uszkodzenie mózgu lub nawet zgon.

Zazwyczaj stan hipoglikemii udaje się wyrównać przez natychmiastowe podanie węglowodanów. Pacjenci powinni nosić glukozę przy sobie, aby możliwe było natychmiastowe działanie.

Pominięcie posiłku lub niezaplanowany, nadmierny wysiłek fizyczny mogą prowadzić do wystąpienia hipoglikemii. U pacjentów, u których dochodzi do znacznej poprawy kontroli poziomu glikemii np. w przebiegu intensywnej insulinoterapii mogą wystąpić zmiany w odczuwaniu objawów ostrzegawczych hipoglikemii. Powinni oni być o tym uprzedzeni.

Występujące zazwyczaj objawy ostrzegawcze mogą nie pojawiać się u pacjentów z wieloletnią cukrzycą.

Część pacjentów, u których występowały reakcje hipoglikemiczne, po zmianie leczenia z insuliny zwierzęcej na ludzką podawało, że wczesne objawy ostrzegawcze hipoglikemii były mniej wyraźne lub różniły się od tych, występujących w okresie stosowania poprzedniej insuliny.

Pacjenci podróżujący między różnymi strefami czasowymi powinni zasięgnąć porady lekarskiej, ponieważ może to powodować konieczność zmiany w przyjmowaniu insuliny i posiłków.

Niedostateczna dawka lub zaprzestanie stosowania preparatu zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą insulinozależną może prowadzić do hiperglikemii i wystąpienia cukrzycowej kwasicy ketonowej; stanów potencjalnie śmiertelnych.

W skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi należy starannie dostosować dawkę każdego leku w celu uzyskania optymalnego działania farmakologicznego.

Zapotrzebowanie na insulinę może się zmienić w wypadku wystąpienia innych chorób, zaburzeń emocjonalnych lub stresu.

### Bezpieczeństwo dotyczące płuc

#### Współistniejące zaburzenia układu oddechowego

Preparat EXUBERA nie powinien być stosowany u pacjentów z chorobami płuc takimi jak astma czy POChP z uwagi na ograniczone dane dotyczące bezpiecznego jego stosowania u tych pacjentów.

Jednoczesne stosowanie leków rozszerzających oskrzela takich jak salbutamol, podawanego w celu złagodzenia ostrych objawów ze strony układu oddechowego, może zwiększyć wchłanianie preparatu EXUBERA i w związku z tym zwiększyć ryzyko hipoglikemii (patrz punkt 4.5).

#### Układ oddechowy

W rzadkich przypadkach może wystąpić skurcz oskrzeli. Każdy pacjent, u którego wystąpi taka reakcja powinien przerwać stosowanie preparatu EXUBERA i natychmiast zasięgnąć porady lekarskiej. Ponowne wprowadzenie preparatu EXUBERA wymaga dokładnej oceny ryzyka i jest możliwe jedynie w warunkach ścisłej kontroli medycznej z zabezpieczeniem odpowiedniego sprzętu medycznego.

#### Obniżenie wydolności płuc

W badaniach klinicznych obserwowano niewielkie ale stałe różnice w grupach terapeutycznych w obniżeniu wydolności płuc (szczególnie wyraźne podczas pomiaru nasilonej objętości wydechowej 1-sekundowej ( $FEV_1$ )) na korzyść leku porównawczego. W badaniach klinicznych trwających do 2 lat, nie obserwowano nasilonego upośledzenia wydolności płuc trwającego ponad 3-6 miesięcy. Opisane niewielkie różnice pomiędzy grupami zanikły w ciągu 6 tygodni od zaprzestania leczenia trwającego 2 lata (patrz punkty 4.8 i 5.1).

U wszystkich pacjentów, u których rozpoczęto leczenie preparatem EXUBERA powinno się oznaczyć wyjściowe wartości parametrów wydolności płuc (np. badanie spirometryczne w celu oznaczenia  $FEV_1$ ). Skuteczność i bezpieczeństwo wziewnej insuliny ludzkiej u pacjentów z przewidywaną wartością wyjściową  $FEV_1 < 70\%$  nie została określona, stosowanie wziewnej insuliny ludzkiej w tej grupie pacjentów nie jest zalecane. Zaleca się ponownie oznaczyć parametry wydolności płuc po pierwszych 6 miesiącach leczenia. Jeśli po pierwszych 6 miesiącach obserwuje się obniżenie  $FEV_1$  o  $<15\%$  należy powtórzyć badanie spirometryczne po roku a następnie wykonywać je co rok. Jeśli po pierwszych 6 miesiącach obserwuje się obniżenie  $FEV_1$  o 15-20% lub o więcej niż 500 ml w stosunku do wartości wyjściowej, należy powtórzyć badanie spirometryczne po 3 miesiącach.

U pacjentów z potwierdzonym (np. co najmniej w 2 kolejnych badaniach wykonywanych w odstępie 3-4 tygodni) obniżeniem  $FEV_1$  o  $>20\%$  w stosunku do wartości wyjściowej należy przerwać leczenie preparatem EXUBERA a pacjent powinien pozostać pod kontrolą zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Nie ma doświadczenia ze wznowieniem leczenia preparatem EXUBERA u pacjentów, u których czynność płuc powróciła do normy.

W razie wystąpienia duszności w czasie leczenia preparatem EXUBERA powinno się wykonać badania aby ustalić czy jej przyczyna jest pochodzenia płucnego lub sercowego. W przypadku wystąpienia obrzęku płuc lub klinicznie istotnego obniżenia wydolności płuc należy przerwać stosowanie preparatu EXUBERA i podawać insulinę we wstrzyknięciach.

#### Wystąpienie choroby układu oddechowego

W badaniach klinicznych preparat EXUBERA podawano pacjentom, u których wystąpiły choroby układu oddechowego (np. zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych). Nie obserwowano zwiększonego ryzyka hipoglikemii lub nieprawidłowej kontroli glikemii u osób przyjmujących preparat EXUBERA. W razie wystąpienia choroby dróg oddechowych może być konieczne ściśle kontrolowanie stężenia glukozy we krwi i skorygowanie dawki, indywidualnie dla danego pacjenta (patrz punkt 4.2). Nie ma doświadczenia ze stosowaniem preparatu EXUBERA u pacjentów z zapaleniem płuc.

#### Byli palacze

W badaniach klinicznych leku Exubera stwierdzono 6 nowo rozpoznanych przypadków pierwotnych nowotworów złośliwych płuca wśród pacjentów otrzymujących lek Exubera oraz 1 nowo rozpoznany przypadek wśród pacjentów otrzymujących lek porównawczy (komparator). Po wprowadzeniu leku do

obrotu odnotowano też jeden przypadek pierwotnego nowotworu złośliwego płuca u pacjenta przyjmującego lek Exubera. W kontrolowanych badaniach klinicznych leku Exubera częstość występowania nowo rozpoznanych pierwotnych nowotworów złośliwych płuca na 100 pacjento-lat ekspozycji na badany lek wynosiła 0,130 (5 przypadków na 3800 pacjento-lat) w przypadku leku Exubera i 0,03 (1 przypadek na 3900 pacjento-lat) w przypadku leku porównawczego. Liczba stwierdzonych przypadków była zbyt niska, aby możliwe było ustalenie, czy opisane zdarzenia niepożądane były związane ze stosowaniem leku Exubera. Wszyscy pacjenci, u których rozpoznano raka płuca, zgłaszali w wywiadzie palenie tytoniu.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Wiele substancji ma wpływ na metabolizm glukozy, a ich stosowanie może powodować konieczność skorygowania dawki insuliny.

Do substancji, które mogą nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi i zwiększać ryzyko wystąpienia hipoglikemii, należą: doustne leki przeciwcukrzycowe, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), inhibitory oksydazy monoaminowej (MAO), nieselektywne beta-adrenolityki, salicylany, sulfonamidy.

Podanie salbutamolu przed zastosowaniem preparatu EXUBERA może powodować zwiększoną absorpcję insuliny (patrz punkt 5.2).

Wydaje się, że podanie flutikazonu przed zastosowaniem preparatu EXUBERA nie wpływa na wchłanianie insuliny (patrz punkt 5.2).

Aktywne palenie papierosów znacznie nasila, podczas gdy bierna ekspozycja na dym tytoniowy niepalących zmniejsza szybkość i ilość wchłoniętego preparatu EXUBERA (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Do substancji, które mogą osłabiać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi, należą: kortykosteroidy, danazol, doustne środki antykoncepcyjne, hormony tarczycy, hormon wzrostu, leki sympatykomimetyczne i tiazydy. Oktreotyd/lanreotyd mogą zarówno zwiększać jak i zmniejszać zapotrzebowanie na insulinę.

Leki beta-adrenolityczne mogą maskować objawy hipoglikemii. Alkohol może nasilać i przedłużać hipoglikemiczne działanie insuliny.

Podanie preparatu EXUBERA 10 minut przed podaniem salbutamolu nie wpływało na stopień rozszerzenia oskrzeli w odpowiedzi na salbutamol u pacjentów bez cukrzycy z łagodnie-umiarkowaną nasiloną astmą.

Nie przeprowadzono badań nad wpływem innych leków, które mogą zmieniać wchłanianie w płucach lub przenikalność płucną. W czasie równoczesnego stosowania insuliny ludzkiej w postaci wziewnej z takimi lekami zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia glukozy we krwi oraz korygowanie dawki w razie potrzeby. Należy zachować ostrożność podczas stosowania preparatu EXUBERA jednocześnie z takimi preparatami.

#### **4.6 Ciąża i laktacja**

Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu preparatu EXUBERA w czasie ciąży. Insulina wziewna często indukuje produkcję przeciwciał insulinowych, a ryzyko związane z ich obecnością dla płodu jest nieznane. Z tego względu preparatu EXUBERA nie należy stosować w czasie ciąży. Jeśli pacjentka przyjmująca preparat EXUBERA zajdzie w ciążę, należy zastąpić go odpowiednim preparatem insuliny do stosowania podskórnego.

U kobiet karmiących piersią może być wymagane skorygowanie dawki insuliny oraz diety.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Podobnie jak w przypadku innych preparatów insuliny, w następstwie hipoglikemii może nastąpić upośledzenie zdolności do koncentracji i szybkiej reakcji. Może to powodować zwiększenie ryzyka w sytuacjach, kiedy zdolność ta ma duże znaczenie (np. przy prowadzeniu samochodu lub obsługiwanie maszyn).

#### 4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania preparatu EXUBERA pojedynczo lub w skojarzeniu z insuliną podawaną podskórnie lub z doustnymi środkami przeciwcukrzycowymi zostało ocenione w badaniach klinicznych obejmujących ponad 2700 pacjentów z cukrzycą typu 1 lub 2 w tym u ponad 1975 dorosłych pacjentów leczonych przez ponad 6 miesięcy oraz ponad 745 pacjentów leczonych przez ponad 2 lata.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane, które wystąpiły w przebiegu kontrolowanych badań klinicznych z grupą kontrolną u ponad 1970 pacjentów stosujących preparat EXUBERA.

| Układ narządów                                        | Bardzo często<br>( $\geq 1/10$ ) | Często<br>( $\geq 1/100, < 1/10$ )                                | Nieczęsto<br>( $\geq 1/1000, < 1/100$ )                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zakażenia i infestacja                                |                                  |                                                                   | zapalenie gardła                                                                                                                             |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                   | hipoglikemia                     |                                                                   |                                                                                                                                              |
| Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia | kaszel                           | duszność<br>mokry kaszel<br>podrażnienie gardła<br>suchość gardła | krwawienie z nosa<br>skurcz oskrzeli<br>świszczący oddech<br>chrypka<br>ból gardłowo-<br>krtaniowy<br>zaburzenia migdałków<br>podniebiennych |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe                         |                                  |                                                                   | suchość w jamie ustnej                                                                                                                       |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania           |                                  |                                                                   | ból w klatce piersiowej                                                                                                                      |

Uwaga: W całym programie badań klinicznych, włącznie z rozszerzonymi badaniami niekontrolowanymi, zgłoszono dwa przypadki wysięku opłucnowego, w których nie można wykluczyć związku przyczynowego z zastosowanym lekiem.

##### Hipoglikemia

Podobnie jak podczas stosowania innych insulin hipoglikemia była najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym u pacjentów stosujących preparat EXUBERA.

##### Kaszel

Kaszel, najczęściej o łagodnym nasileniu pojawiał się zwykle po kilku sekundach lub minutach po inhalacji insuliny. Nasilenie kaszlu zmniejszało się z czasem. Około 1% pacjentów przerwało stosowanie preparatu EXUBERA z powodu kaszlu.

## Duszność

W większości przypadków (> 95%) duszność miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Wśród pacjentów leczonych preparatem EXUBERA 0,4% przerwało leczenie z powodu duszności.

## Ból w klatce piersiowej

Szeroki zakres objawów ze strony klatki piersiowej został potraktowany jako działania niepożądane związane z leczeniem i ogólnie nazwany niespecyficznymi bólami w klatce piersiowej. Większość tych działań (> 95%) zostało określonych jako łagodnie lub umiarkowanie nasilone. Jedna osoba z grupy przyjmującej preparat EXUBERA i jedna z grupy kontrolnej przerwała leczenie z powodu bólu w klatce piersiowej. Istotne jest to, że ogólna częstość występowania objawów związanych z chorobą wieńcową takich jak dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego nie była większa w grupie przyjmującej preparat EXUBERA.

## Inne działania

### Obniżenie wartości FEV<sub>1</sub>

Obserwowano niewielkie różnice pomiędzy grupami badanymi dotyczące obniżenia FEV<sub>1</sub> w grupie przyjmującej preparat EXUBERA i grupie kontrolnej. W badaniach klinicznych trwających do 2 lat nie obserwowano nasilonego pogorszenia wydolności płuc trwającego dłużej niż 3-6 miesięcy. Opisane niewielkie różnice pomiędzy grupami ustąpiły w ciągu 6 tygodni od zakończenia 2-letniego leczenia preparatem EXUBERA (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Obniżenie wartości FEV<sub>1</sub> w stosunku do pomiaru wyjściowego o  $\geq 15\%$  wystąpiło u 1,3% pacjentów z cukrzycą typu 1 leczonych preparatem EXUBERA i 5,0% pacjentów z cukrzycą typu 2.

### Przeciwciała przeciwko insulinie

W przebiegu leczenia każdą postacią insuliny, w tym preparatem EXUBERA, może dochodzić do wytwarzania przeciwciał przeciwko insulinie. W badaniach klinicznych przeciwciała insulinowe występowały częściej i ich poziomy były wyższe u pacjentów, którzy zamienili leczenie postacią podskórną na preparat EXUBERA w porównaniu z pacjentami, którzy pozostali przy podskórnej postaci insuliny. Miano przeciwciał było większe u pacjentów z cukrzycą typu 1 w porównaniu z mianem u pacjentów z cukrzycą typu 2 i ustabilizowało się po 6-12 miesiącach ekspozycji w obu grupach. Nie ustalono znaczenia klinicznego powstawania tych przeciwciał.

### Reakcje nadwrażliwości

Podobnie jak w przypadku innych insulin, w bardzo rzadkich przypadkach mogą wystąpić uogólnione reakcje alergiczne. Takie reakcje na insulinę lub na substancje pomocnicze, mogą przebiegać np. z uogólnioną reakcją skórą, obrzękiem naczynioruchowym, skurczem oskrzeli, hipotonią i wstrząsem. Mogą one stanowić zagrożenie dla życia (patrz punkt 4.4 Układ oddechowy).

### Obrzęk i zaburzenia refrakcji oka

Leczenie insuliną może wywołać zatrzymywanie sodu i obrzęki. Na początku terapii insuliną mogą wystąpić zaburzenia refrakcji oka. Zwykle działanie to jest przemijające.

## **4.9 Przedawkowanie**

Hipoglikemia może wystąpić w następstwie przyjęcia zbyt dużej dawki insuliny względem spożycia pokarmów, wydatku energii lub obu tych czynników.

Hipoglikemię o małym nasileniu zwykle można leczyć węglowodanami podawanymi doustnie. Może być wymagane skorygowanie dawki leku, schematu przyjmowania pokarmów lub wykonywania wysiłku fizycznego.

Bardziej nasiloną hipoglikemię, ze śpiączką, drgawkami lub zaburzeniami neurologicznymi można leczyć wstrzyknięciem glukagonu domięśniowo lub podskórnio (0,5 do 1 mg) albo podaniem stężonego roztworu glukozy dożylnie. Glukozę należy również podać dożylnie, jeśli nie obserwuje się odpowiedzi na glukagon w ciągu 10-15 minut od podania.

W celu zapobiegania nawrotom epizodów hipoglikemii, po odzyskaniu przytomności, pacjent powinien otrzymać doustnie węglowodany.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

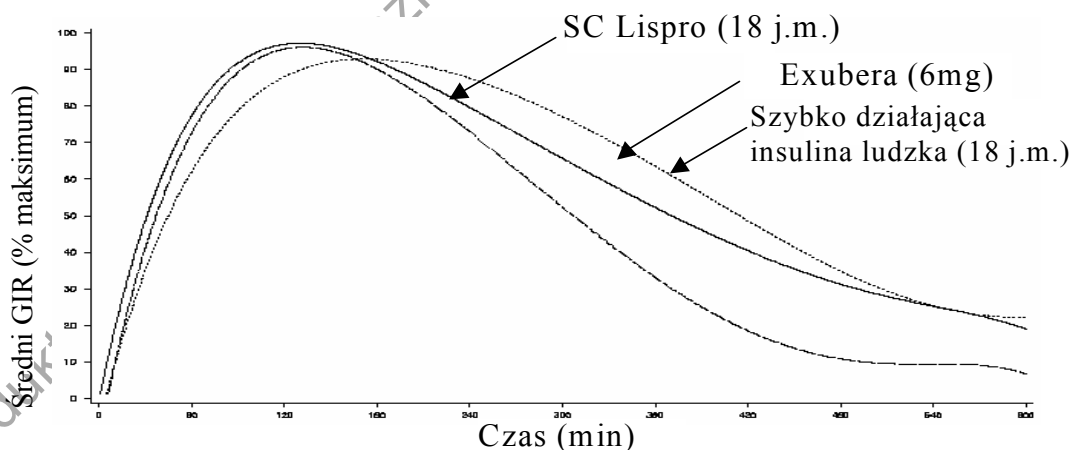
### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, kod ATC: A10AF01

#### Mechanizm działania

Insulina ludzka zmniejsza stężenie glukozy we krwi i pobudza działanie anaboliczne oraz zmniejsza działanie kataboliczne, zwiększa ilość glukozy transportowanej do komórek oraz tworzenie glikogenu w mięśniach i w wątrobie oraz poprawia utylizację pirogronianu. Hamuje glikogenolizę i glukoneogenezę, nasila lipogenezę w wątrobie i w tkance tłuszczowej oraz hamuje lipolizę. Pobudza wychwyt aminokwasów do komórek oraz syntezę białek, a także nasila wychwyt potasu do komórek.

Insulina ludzka w postaci wziewnej, podobnie jak szybko działające analogi insuliny, ma szybszy początek działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi w porównaniu do rozpuszczalnej insuliny ludzkiej podawanej podskórnio. Długość działania zmniejszającego stężenie glukozy po podaniu insuliny ludzkiej w postaci wziewnej jest podobna do długości działania szybko działającej insuliny ludzkiej podawanej podskórnio i dłuższa niż długość działania szybko działających analogów insuliny (patrz rys. 1).



**Rys. 1.** Średnia wartość szybkości wlewu glukozy (GIR) znormalizowana do wartości maksymalnych dla każdego uczestnika, w czasie mierzonym u zdrowych ochotników.

Po przyjęciu insuliny ludzkiej w postaci wziewnej, działanie w postaci zmniejszenia stężenia glukozy występuje w ciągu 10-20 minut. Działanie maksymalne występuje po około 2 godzinach od inhalacji. Działanie to utrzymuje się około 6 godzin.

U pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz z cukrzycą typu 2, insulina ludzka w postaci wziewnej wykazuje szybszy początek działania zmniejszającego stężenie glukozy we wczesnym okresie po podaniu w porównaniu do szybko działającej insuliny ludzkiej podawanej podskórnie.

Zmienność wewnątrzsobnicza działania zmniejszającego stężenie glukozy po podaniu insuliny ludzkiej w postaci wziewnej była na ogół porównywalna ze zmiennością działania szybko działającej insuliny ludzkiej podawanej podskórnie u pacjentów z cukrzycą typu 1 lub typu 2.

Zastosowanie insuliny ludzkiej w postaci wziewnej jest związane ze zwiększeniem częstości występowania i poziomu przeciwciał insulinowych. W trwającym 6 miesięcy prospektywnym badaniu rozpoznawczym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 1 nie stwierdzono zmian w zakresie farmakodynamiki oddziaływania na stężenia glukozy po zastosowaniu insuliny ludzkiej w postaci wziewnej.

### Informacja o badaniach klinicznych

Badania kliniczne z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz typu 2 wykazały, że preparat EXUBERA powoduje uzyskanie i zachowanie skutecznej kontroli glikemii, z wynikami porównywalnymi do uzyskiwanych po zastosowaniu szybko działającej insuliny ludzkiej podawanej podskórnie.

### Cukrzyca typu 1

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 1 u pacjentów przyjmujących preparat EXUBERA w skojarzeniu z długo i średnio długo działającą insuliną stwierdzono podobne zmniejszenie wskaźnika HbA<sub>1c</sub> w porównaniu do pacjentów przyjmujących wyłącznie insulinę podawaną podskórnie. Odsetek pacjentów, u których uzyskano docelową wartość HbA<sub>1c</sub> < 7,0% był porównywalny we wszystkich leczonych grupach.

U pacjentów przyjmujących preparat EXUBERA w insulinoterapii skojarzonej stężenia glukozy w osoczu krwi były znacząco niższe w porównaniu do osób leczonych wyłącznie preparatami szybko działającej insuliny ludzkiej podawanej podskórnie.

### Cukrzyca typu 2

U pacjentów z cukrzycą typu 2, biorących udział w badaniu klinicznym, którzy przyjmowali preparat EXUBERA w skojarzeniu z insuliną o długotrwałym lub średnio długim działaniu, stwierdzono podobne zmiany wskaźnika HbA<sub>1c</sub>, jak u pacjentów leczonych wyłącznie insuliną w postaci podskórnej.

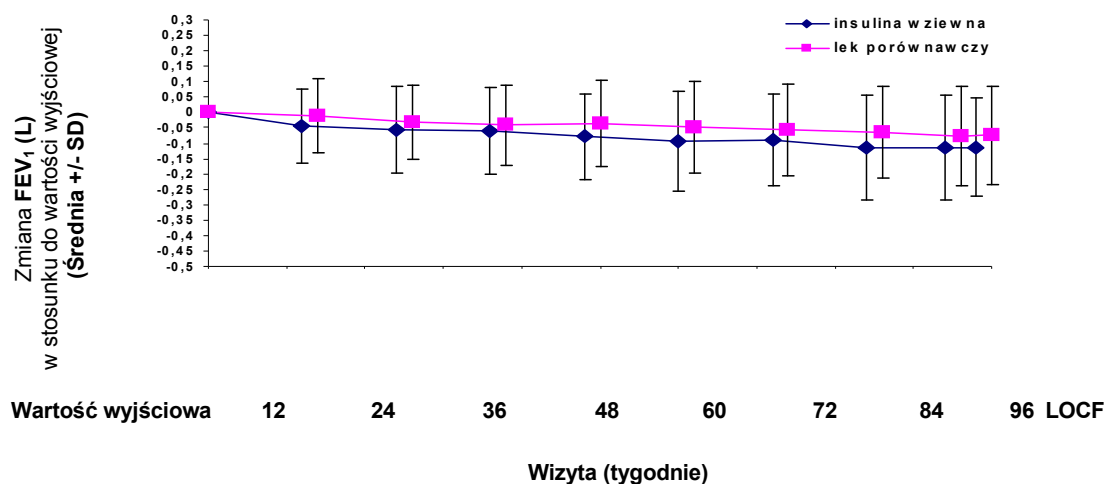
Stężenia glukozy na czczo były znacząco mniejsze u pacjentów leczonych preparatem EXUBERA w porównaniu do leczonych z użyciem insuliny w postaci podskórnej.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2, u których zastosowanie tylko środków doustnych nie zapewniło zadowalającej kontroli glikemii, zastosowanie preparatu EXUBERA w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami doustnymi, pozwoliło uzyskać większą poprawę wskaźnika HbA<sub>1c</sub> w porównaniu do pacjentów leczonych wyłącznie lekami doustnymi. W większości tych badań, odsetek pacjentów, u których uzyskano wskaźnik HbA<sub>1c</sub> < 7,0% był wyższy w grupach przyjmujących preparat EXUBERA w skojarzeniu z innymi środkami w porównaniu do grup przyjmujących wyłącznie leki doustne. W grupach pacjentów przyjmujących preparat EXUBERA w skojarzeniu z innymi środkami stwierdzono ponadto stężenie glukozy na czczo porównywalne lub mniejsze niż u pacjentów przyjmujących wyłącznie leki doustne. U pacjentów z cukrzycą typu 2 wystarczająco kontrolowaną za pomocą doustnych środków przeciwcukrzycowych nie uzyskano dalszej poprawy po zastosowaniu wziewnej insuliny.

### Obniżenie wartości FEV<sub>1</sub>

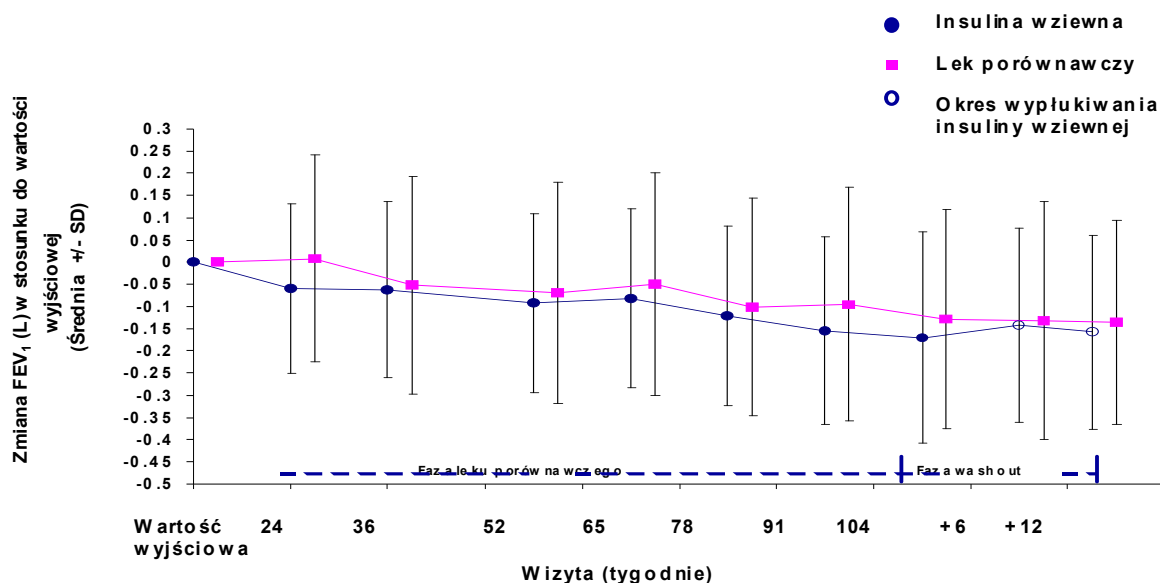
Przeprowadzono otwarte, randomizowane badanie porównawcze w celu oceny zmian wartości  $FEV_1$  po rozpoczęciu terapii preparatem EXUBERA u pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2. W badaniach tych zarówno w grupie leczonej preparatem EXUBERA jak i grupie porównawczej obserwowano obniżenie wydolności płuc wraz z upływem czasu (patrz rys. 2 i 3). Po dwóch latach terapii obserwowano niewielkie różnice między grupami (na korzyść leku porównawczego) w zmianie wartości  $FEV_1$  względem punktu wyjściowego o 0,034l u pacjentów z cukrzycą typu 1 i 0,039l u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Obniżenie wartości  $FEV_1$  o co najmniej 15% wystąpiło u 1,3% pacjentów leczonych preparatem EXUBERA oraz u 1% pacjentów leczonych preparatem porównawczym w grupie chorych na cukrzycę typu 1 oraz odpowiednio 5% i 3,4% w grupie pacjentów z cukrzycą typu 2.



N=Liczba osobników na początku badania, tydzień 12, tydzień 24, tydzień 36, tydzień 48, tydzień 60, tydzień 72, tydzień 84, tydzień 96, LOCF.  
 insulina wziewna N= 236, 231, 233, 233, 235, 235, 226, 217, 208, 236.  
 lek porównawczy N= 253, 238, 252, 248, 252, 249, 230, 224, 216, 253.

**Rys 2.** Zmiany  $FEV_1$  (L) w stosunku do wartości wyjściowych u pacjentów z cukrzycą typu 1



N=Liczba osobników na początku badania, tydzień 52, tydzień 104, tydzień +6, tydzień +12.  
 Insulina wziewna i okres wypukowania insuliny wziewnej N=158, 155, 143, 139, 123. Lek  
 porównawczy N=145, 143, 125, 129, 120.

**Rys 3.** Zmiana FEV<sub>1</sub> (L) w stosunku do wartości wyjściowych u pacjentów z cukrzycą typu 2

W badaniach fazy 2/3 9 spośród 2498 pacjentów leczonych preparatem EXUBERA przerwało leczenie z powodu pogorszenia czynności płuc i u których wartość FEV<sub>1</sub> na końcu badania wykazywała spadek o co najmniej 15% wobec wartości wyjściowych. U pacjentów tych wystąpiła średnia redukcja wartości FEV<sub>1</sub> osiągająca 21% (od 16% do 33%) wobec wartości wyjściowej. Pacjenci ci byli leczeni preparatem EXUBERA przez średnio 23 miesiące. Sześciu z nich przeszło kolejne badanie wydolności płuc, z czego u pięciu zaobserwowano poprawę wartości FEV<sub>1</sub> po zakończeniu leczenia natomiast u jednego pacjenta nie odnotowano dalszego pogorszenia od końca badania. Brak informacji dotyczących trzech pozostałych pacjentów, którzy przerwali badanie.

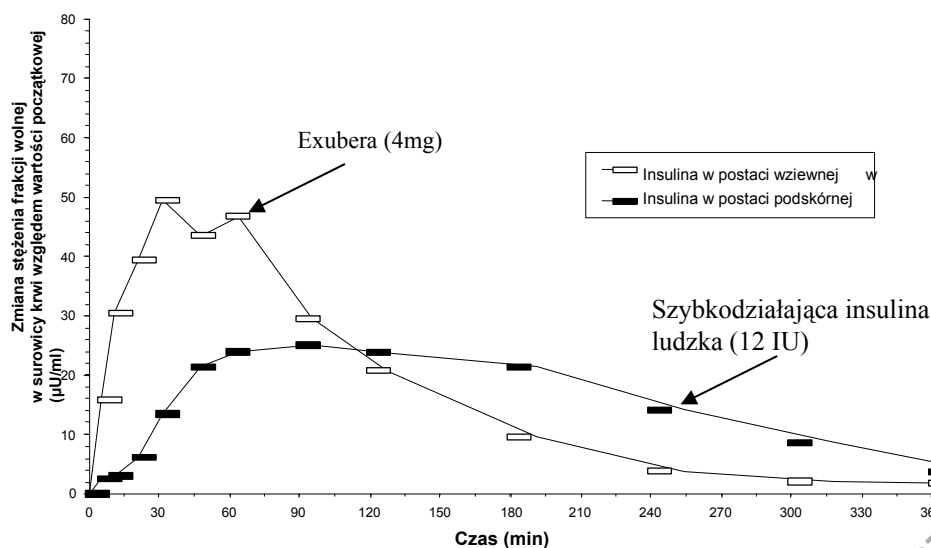
#### Odwracalność obniżenia wartości FEV<sub>1</sub>

U pacjentów z cukrzycą typu 1 odwracalność niewielkich różnic pomiędzy grupami (0,010 litra na korzyść leku porównawczego) następowała w ciągu 2 tygodni od zaprzestania leczenia preparatem EXUBERA po terapii trwającej 12 tygodni. U pacjentów z cukrzycą typu 2 zniesienie niewielkich różnic pomiędzy grupami (0,039 l na korzyść leku porównawczego) następowało w ciągu 6 tygodni od odstawienia preparatu EXUBERA po dwuletniej terapii (patrz rys. 3). W mniejszej grupie (n=36) obejmującej pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2 leczonych preparatem EXUBERA przez ponad 36 miesięcy odstawienie leku skutkowało średnim wzrostem FEV<sub>1</sub> o 0,036 litra w ciągu kolejnych 6 miesięcy.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Insulina ludzka w postaci wziewnej jest wchłaniana przez płuca. Insulina ludzka w postaci wziewnej jest wchłaniana tak szybko, jak szybko działające analogi insuliny i szybciej niż szybko działająca insulina ludzka podawana podskórną u osób zdrowych oraz u pacjentów z cukrzycą typu 1 lub z cukrzycą typu 2 (patrz rys. 4).



**Rys. 4.** Średnie zmiany stężeń frakcji wolnej insuliny w surowicy krwi ( $\mu\text{U/ml}$ ) po przyjęciu drogą wziewną 4 mg insuliny ludzkiej lub po wstrzyknięciu podskórnym 12 jedn. szybko działającej insuliny ludzkiej u osób otyłych z cukrzycą typu 2.

Czas do wystąpienia maksymalnego stężenia insuliny ( $T_{\max}$ ) jest na ogół o połowę krótszy w porównaniu do  $T_{\max}$  szybko działającej insuliny ludzkiej w postaci podskórnej. Maksymalne stężenie insuliny w surowicy krwi występuje na ogół po 45 minutach od zastosowania insuliny ludzkiej w postaci wziewnej. Wewnątrzsobnicza zmienność czasu do wystąpienia maksymalnego stężenia ( $C_{\max}$ ) insuliny była mniejsza dla ludzkiej insuliny w inhalacji niż dla szybko działającej ludzkiej insuliny podawanej podskórnie u pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2.

U pacjentów z cukrzycą typu 1 wykazano porównywalną wewnątrzsobniczą zmienność w zakresie AUC dla wziewnej insuliny ludzkiej do stwierdzonej dla szybko działającej insuliny ludzkiej podawanej podskórnie. Wewnątrzsobnicza zmienność dla insuliny wziewnej w zakresie  $C_{\max}$  była większa niż dla szybko działającej insuliny ludzkiej podawanej podskórnie. U otyłych pacjentów z cukrzycą typu 2 wewnątrzsobnicza zmienność w zakresie  $C_{\max}$  i AUC była porównywalna lub mniejsza niż ta dla szybko działającej insuliny ludzkiej podawanej podskórnie.

Względna biodostępność preparatu EXUBERA w porównaniu do szybko działającej insuliny ludzkiej wynosi ok. 10%. W odróżnieniu od preparatów insuliny podawanej podskórnie biodostępność preparatu EXUBERA nie zależy od wskaźnika masy ciała (BMI - Body Mass Index).

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, ekspozycja układowa (AUC oraz  $C_{\max}$ ) insuliny ludzkiej w postaci wziewnej zwiększała się w sposób proporcjonalny do dawki, w zakresie od 1 mg do 6 mg. Maksymalna ekspozycja występowała po przyjęciu dwóch blistrów z każdego rodzaju (każdej mocy) lub ich skojarzenia. W badaniu, w którym porównano działanie dawki zawartej w trzech blistrach po 1 mg z działaniem dawki 3 mg w jednym blistrze stwierdzono, że  $C_{\max}$  oraz AUC po inhalacji dawki z trzech blistrów po 1 mg były odpowiednio o około 30% oraz 40% większe, niż po inhalacji dawki z jednego blistra po 3 mg, co wskazuje że trzy blistry 1 mg nie są wymienne z jednym blistrem 3 mg (patrz punkty 2, 4.2 i 4.4).

Ok. 40% większą biodostępność 3 dawek 1 mg zawartych w osobnych blistrach w porównaniu do jednej dawki 3 mg zawartej w jednym blistrze stwierdzono u zdrowych osobników. Prawdopodobnym wyjaśnieniem różnic w biodostępności jest różny stosunek energii do masy między dawkami 1 mg i 3 mg zawartymi w osobnych blistrach. W przypadku mniejszej ilości proszku w blistrze inhalator jest bardziej skuteczny w rozbijaniu i rozpraszaniu proszku, co prowadzi do wytworzenia większej liczby małych aerodynamicznych cząsteczek podczas stosowania dawki 1 mg (patrz punkty 2 i 4.4).

## Dystrybucja

Po doustnej inhalacji pojedynczej dawki ludzkiej insuliny ok. 30% całej zawartości blistra pozostaje w nim lub w inhalatorze, 20% jest zdeponowane w okolicach krtani, 10% w drogach oddechowych a 40% dostaje się do płuc.

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono, aby insulina przyjmowana wziewnie gromadziła się w płucach.

## Populacje specjalne

### Palenie tytoniu

Palenie tytoniu w znacznym stopniu zwiększa szybkość i ilość wchłanianej insuliny ludzkiej przyjmowanej drogą wziewną ( $C_{\max}$  ok. 3 do 5 razy a AUC ok. 2 do 3 razy) i z tego powodu, może zwiększać ryzyko wystąpienia hipoglikemii (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Kiedy preparat EXUBERA podano zdrowym ochotnikom po dwugodzinnym, biernym narażeniu na dym papierosowy w warunkach doświadczenia AUC i  $C_{\max}$  insuliny zmniejszyły się odpowiednio o 17% i 30% (patrz punkt 4.5).

### Choroby układu oddechowego (podstawowa choroba płuc)

U pacjentów bez cukrzycy z astmą o nasileniu łagodnym i umiarkowanym, AUC i  $C_{\max}$  dla ludzkiej insuliny wziewnej bez jednoczesnego zastosowania leku rozszerzającego oskrzela było nieco mniejsze niż u pacjentów bez astmy.

U pacjentów bez cukrzycy, z POCHP, wchłanianie insuliny ludzkiej w postaci wziewnej było większe w porównaniu do osób bez przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (patrz punkt 4.4).

Podanie salbutamolu 30 minut przed preparatem EXUBERA u pacjentów bez cukrzycy z astmą o nasileniu łagodnym i umiarkowanym powodowało wzrost AUC i  $C_{\max}$  dla insuliny pomiędzy 25% do 51% w porównaniu do podania wyłącznie preparatu EXUBERA (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Podanie flutikazonu 30 minut przed podaniem preparatu EXUBERA nie wpłynęło na właściwości farmakokinetyczne preparatu EXUBERA u pacjentów bez cukrzycy z astmą o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym (patrz punkt 4.5).

### Upośledzenie czynności nerek

Nie przeprowadzono badań nad wpływem upośledzenia czynności nerek na wchłanianie insuliny ludzkiej przyjmowanej drogą wziewną (patrz punkt 4.2).

### Upośledzenie czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań nad wpływem upośledzenia czynności wątroby na wchłanianie insuliny ludzkiej przyjmowanej drogą wziewną (patrz punkt 4.2).

### Płeć

U osób z cukrzycą oraz u osób bez cukrzycy nie stwierdzono różnic pod względem wchłaniania insuliny ludzkiej w postaci wziewnej pomiędzy mężczyznami a kobietami.

### Dzieci i młodzież

U dzieci (w wieku 6-11 lat) oraz młodzieży (w wieku 12-17 lat) z cukrzycą typu 1 stwierdzono, że insulina ludzka w postaci wziewnej była wchłaniana szybciej, niż szybko działająca insulina ludzka

podawana podskórnie. Dostępność biologiczna insuliny ludzkiej w postaci wziewnej w porównaniu do szybko działającej insuliny ludzkiej podawanej podskórnie była porównywalna do wartości stwierdzanych u osób dorosłych z cukrzycą typu 1 (patrz punkt 4.2).

#### Osoby w wieku podeszłym

U osób w wieku podeszłym, z cukrzycą typu 2, insulina ludzka w postaci wziewnej była wchłaniana szybciej, niż szybko działająca insulina ludzka podawana podskórnie. Dostępność biologiczna insuliny ludzkiej w postaci wziewnej względem szybko działającej insuliny ludzkiej podawanej podskórnie była porównywalna do wartości obserwowanych u młodszych osób dorosłych z cukrzycą typu 2.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania toksyczności wziewnej u szczurów i małp prowadzone przez okres do 6 miesięcy nie wykazały wystąpienia szczególnego ryzyka dla układu oddechowego związanego z przyjmowaniem insuliny wziewnej.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol  
Glicyna  
Cytrynian sodowy (w postaci dwuwodzianu)  
Wodorotlenek sodowy.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres trwałości**

2 lata.

Po pierwszym otwarciu folii: 3 miesiące.

### **6.4 Szczególne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu zapewnienia ochrony przed wilgocią.

Po otwarciu folii: przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C.

Nie przechowywać w chłodziarce i nie zamrażać.

Inhalator i jego części należy przechowywać w suchym miejscu.

Inhalatora nie należy przechowywać w lodówce ani zamrażać.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Jeden blister zbiorczy zawiera 6 perforowanych blistrów z pojedynczą dawką (PCV/aluminium). Pięć blistrów zbiorczych znajduje się na podkładce z przezroczystego tworzywa sztucznego (polietylenu) z dodatkiem środka pochłaniającego wilgoć i są przykryte przezroczystą nakrywką z tworzywa sztucznego (polietylenu). Podkładka jest zamknięta w torebce z folii laminowanej, z dodatkiem środka pochłaniającego wilgoć.

Rodzaje opakowań:

Pudełko kartonowe zawierające 30 blistrów perforowanych (PCV/aluminium) z pojedynczą dawką (1 torebka)

Pudełko kartonowe zawierające 60 blistrów perforowanych (PCV/aluminium) z pojedynczą dawką (2 torebki)

Pudełko kartonowe zawierające 90 blistrów perforowanych (PCV/aluminium) z pojedynczą dawką (3 torebki)

Pudełko kartonowe zawierające 180 blistrów perforowanych (PCV/aluminium) z pojedynczą dawką (6 torebek)

Pudełko kartonowe zawierające 270 blistrów perforowanych (PCV/aluminium) z pojedynczą dawką (9 torebek)

Pudełko kartonowe zawierające 60 blistrów perforowanych (PCV/aluminium) z pojedynczą dawką (2 torebki) i 2 dodatkowe głowice rozpylające (IRU)

Pudełko kartonowe zawierające 270 blistrów perforowanych (PCV/aluminium) z pojedynczą dawką (9 torebek) i 6 dodatkowych głowic rozpylających (IRU)

Zestaw zawierający 90 blistrów perforowanych (PCV/aluminium) z pojedynczą dawką (3 torebki), 1 inhalator insulinowy, 1 dodatkową komorę oraz 6 dodatkowych głowic rozpylających (IRU)

Dostępne są zestawy zawierające dodatkowy inhalator, dodatkowe głowice rozpylające i komory.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Blistry z pojedynczą dawką jednostkową wolno stosować jedynie z inhalatorem insulinowym.

Inhalator insulinowy należy wymieniać co rok.

Głowicę rozpylającą należy wymieniać co 2 tygodnie.

Jeśli inhalator insulinowy zostanie przez nieuwagę użyty w warunkach wysokiej wilgotności, zazwyczaj w wyniku tego następuje zmniejszenie dawki insuliny uwalnianej z inhalatora. W takim przypadku należy wymienić głowicę rozpylającą (IRU) przed następną inhalacją (patrz punkt 4.4).

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13, 9NJ  
Wielka Brytania

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

24/01/2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

EXUBERA, 3 mg proszek do inhalacji, gotowy do użytku.

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każdy blister zawiera pojedynczą dawkę odpowiadającą 3 mg insuliny ludzkiej.

Ekspozycja na insulinę ludzką po podaniu trzech dawek 1 mg zawartych w trzech blisterach jest istotnie większa niż po podaniu pojedynczej dawki zawartej w jednym blisterze 3 mg. Dlatego dawka 3 mg zawarta w jednym blisterze nie jest zamienna z trzema dawkami 1 mg (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).

Wytwarzana z zastosowaniem technologii rekombinowanego DNA w *Escherichia coli*.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Proszek do inhalacji, gotowy do użytku.

Biały proszek.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Preparat EXUBERA jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 niedostatecznie wyrównaną doustnymi środkami przeciwcukrzycowymi i wymagającą leczenia insuliną.

Preparat EXUBERA jest również wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1 jako dodatek do długo i średnio długo działającej insuliny podawanej podskórną, u których potencjalna korzyść wynikająca z dodania insuliny wziewnej przewyższa potencjalne ryzyko (patrz punkt 4.4).

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Preparat EXUBERA (wziewna insulina ludzka) jest szybko działającą insuliną do stosowania w cukrzycy typu 1 i typu 2. Wziewną insulinę ludzką można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi i (lub) preparatami insuliny długo lub średnio długo działającej podawanymi podskórną w celu uzyskania optymalnego wyrównania glikemii.

Preparat EXUBERA w blisterach zawierających pojedynczą dawkę po 1 mg i 3 mg jest przeznaczony do podawania przez płuca przez doustną inhalację, wyłącznie z użyciem inhalatora insulinowego.

Kolejne inhalacje trzech dawek 1 mg zawartych w blisterach powodują istotnie większą ekspozycję na insulinę niż pojedyncza inhalacja dawki 3 mg. Dlatego dawka 3 mg zawarta w blisterze nie jest zamienna z trzema dawkami 1 mg (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).

Wziewna insulina ludzka zaczyna działać szybciej niż szybko działająca insulina ludzka podawana podskórną. Ze względu na szybki początek działania, wziewną insulinę ludzką należy podawać na 10 minut przed rozpoczęciem posiłku.

Lekarz powinien indywidualnie ustalić dawkowanie początkowe i późniejsze dawkowanie (dawka i czas podawania) i dostosować je na podstawie indywidualnej reakcji organizmu pacjenta oraz zapotrzebowania na insulinę (tzn. diety, aktywności fizycznej i stylu życia).

### Dawki dobowe i czas podawania

Nie ma stałych zasad dawkowania insuliny. Jednak, zalecana początkowa dawka dobową jest obliczana zgodnie z następującą formułą:

Masa ciała (kg) x 0,15 mg/kg = całkowita dawka dobową (mg). Całkowita dawka dobową powinna być podzielona na trzy dawki przyjmowane przed posiłkiem.

Przybliżone zalecenia dotyczące dawek początkowych preparatu EXUBERA przyjmowanych przed posiłkami w zależności od masy ciała pacjenta są przedstawione w Tabeli 1:

| Masa ciała pacjenta | Dawka początkowa/posiłek | Przybliżona dawka w j.m. | Liczba 1mg blistrów / dawkę | Liczba 3 mg blistrów / dawkę |
|---------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| 30 do 39,9 kg       | 1 mg /posiłek            | 3 j.m.                   | 1                           | -                            |
| 40 do 59,9 kg       | 2 mg /posiłek            | 6 j.m.                   | 2                           | -                            |
| 60 do 79,9 kg       | 3 mg /posiłek            | 8 j.m.                   | -                           | 1                            |
| 80 do 99,9 kg       | 4 mg /posiłek            | 11 j.m.                  | 1                           | 1                            |
| 100 do 119,9 kg     | 5 mg /posiłek            | 14 j.m.                  | 2                           | 1                            |
| 120 do 139,9 kg     | 6 mg /posiłek            | 16 j.m.                  | -                           | 2                            |

**Tabela 1: Przybliżone zalecenia dotyczące dawek początkowych preparatu EXUBERA przyjmowanych przed posiłkami (w zależności od masy ciała pacjenta)**

Jeden blister 1 mg wziewnej insuliny odpowiada w przybliżeniu 3 j.m. szybko działającej insuliny ludzkiej podawanej podskórnie. Jeden blister 3 mg wziewnej insuliny odpowiada w przybliżeniu 8 j.m. szybko działającej insuliny ludzkiej podawanej podskórnie. W Tabeli 1 przedstawiono przybliżone przeliczenie dawki szybko działającej insuliny ludzkiej w j.m. na dawkę początkową preparatu EXUBERA przyjmowanego przed posiłkiem w mg.

W związku z powyższym preparat EXUBERA powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z małą masą ciała. Stosowanie preparatu EXUBERA u pacjentów wymagających dostosowania dawki poniżej 1 mg nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Może być konieczne dostosowanie dawki w zależności od wielkości posiłku, jego składu, pory dnia (większe zapotrzebowanie na insulinę jest rano), stężenia glukozy we krwi przed posiłkiem, niedawno wykonanego lub planowanego wysiłku fizycznego.

Podczas współistniejącej choroby dróg oddechowych (np. zapalenia oskrzeli, infekcji górnych dróg oddechowych) może zaistnieć potrzeba dokładnego kontrolowania stężenia glukozy we krwi i konieczność dostosowania dawki zgodnie z indywidualnym zapotrzebowaniem pacjenta (patrz punkt 4.4).

W celu zapoznania się z dalszymi szczegółami dotyczącymi stosowania inhalatora insulinowego należy zapoznać się z instrukcją użytkowania.

### Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek może występować zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę.

### Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie przeprowadzono długotrwałych obserwacji na temat bezpieczeństwa stosowania wziewnej postaci insuliny u dzieci z cukrzycą. Z tego powodu nie zaleca się stosowania tego preparatu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 5.2).

### Pacjenci w podeszłym wieku

Doświadczenie związane ze stosowaniem insuliny wziewnej u osób  $\geq 75$  lat jest ograniczone.

### Pacjenci z zastoinową niewydolnością serca.

Doświadczenie związane ze stosowaniem insuliny wziewnej u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca jest bardzo ograniczone. Z tego względu nie zaleca się stosowania tego preparatu u pacjentów ze znacznie upośledzoną czynnością płuc.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą

Hipoglikemia.

W czasie stosowania preparatu EXUBERA pacjentom nie wolno palić tytoniu. Wymagane jest przerwanie palenia tytoniu na co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem stosowania preparatu EXUBERA. Gdyby pacjent zaczął palić albo wrócił do palenia tytoniu, należy natychmiast przerwać stosowanie preparatu EXUBERA z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia hipoglikemii. Należy wówczas zastosować alternatywną metodę leczenia (patrz punkt 5.2).

Niedostatecznie kontrolowana, niestabilna lub ciężka astma oskrzelowa.

Ciężka (wg GOLD stadium III lub IV POChP) przewlekła obturacyjna choroba płuc.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Pacjenci rozpoczynający leczenie preparatem EXUBERA muszą otrzymać zrozumiałe instrukcje dotyczące używania inhalatora (patrz Instrukcja użytkownika inhalatora insulinowego). Pacjent powinien inhalować proszek zawierający insulinę przez usta jednym powolnym i spokojnym wdechem. Następnie należy na 5 sekund wstrzymać oddech i normalnie wypuścić powietrze. Należy stosować stałą, standardową technikę inhalacji, aby zapewnić optymalne i powtarzalne dostarczanie preparatu.

Należy unikać kontaktu produktu z wilgocią lub z powietrzem o względnie wysokiej wilgotności, np. w zaparowanej łazience, w czasie przyjmowania dawki preparatu.

Jeśli inhalator insulinowy zostanie przez nieuwagę użyty w warunkach wysokiej wilgotności, zazwyczaj w wyniku tego następuje zmniejszenie dawki insuliny uwalnianej z inhalatora. W takim przypadku należy wymienić głowicę rozpylającą (IRU) przed następną inhalacją (patrz punkt 6.6).

### Dawkowanie

Zmiana rodzaju lub marki insuliny powinna być dokonana pod dokładną kontrolą lekarską, bowiem może być konieczna zmiana dawkowania.

Ekspozycja na insulinę ludzką po podaniu trzech dawek 1 mg jednostkowych zawartych w trzech blistrach jest istotnie większa niż po podaniu pojedynczej dawki 3 mg zawartej w jednym blisterze. Dlatego dawka 3 mg zawarta w jednym blisterze nie jest zamienna z trzema dawkami 1 mg (patrz punkty 2, 4.2 i 5.2).

Jeśli dawka 3 mg w jednym blisterze jest czasowo niedostępna, należy zastąpić ją dwiema dawkami 1 mg zawartymi w dwóch blisterach i oznaczać stężenie glukozy we krwi.

Blister zawierający dawkę 1 mg insuliny do inhalacji jest w przybliżeniu równoważny 3 j.m. szybko działającej insuliny ludzkiej podawanej podskórnie. Dlatego, preparat EXUBERA powinien być ostrożnie stosowany u pacjentów z małą masą ciała. Stosowanie preparatu EXUBERA u pacjentów wymagających dawki poniżej 1 mg nie jest zalecane (patrz punkt 4.2).

### Hipoglikemia

Hipoglikemia jest najczęstszym działaniem niepożądanym stosowania insuliny, w tym preparatu EXUBERA oraz wielu doustnych leków przeciwcukrzycowych. Może ona wystąpić wówczas, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania na insulinę. Ciężka hipoglikemia, szczególnie nawracająca, może prowadzić do uszkodzenia układu nerwowego. Długotrwała lub ciężka hipoglikemia może być zagrożeniem życia.

Objawy hipoglikemii zwykle pojawiają się nagle. Mogą wystąpić zimne poty, oziębienie i zblednięcie skóry, uczucie zmęczenia, nerwowość lub drżenie, uczucie lęku, nadzwyczaj silne uczucie zmęczenia lub osłabienia, splątanie, trudności w koncentracji, senność, nadmierne łaknienie, zaburzenia widzenia, ból głowy, nudności i kołatanie serca. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności i (lub) drgawek i może spowodować przemijające lub trwałe uszkodzenie mózgu lub nawet zgon.

Zazwyczaj stan hipoglikemii udaje się wyrównać przez natychmiastowe podanie węglowodanów. Pacjenci powinni nosić glukozę przy sobie, aby możliwe było natychmiastowe działanie.

Pominięcie posiłku lub niezaplanowany, nadmierny wysiłek fizyczny mogą prowadzić do wystąpienia hipoglikemii. U pacjentów, u których dochodzi do znacznej poprawy kontroli poziomu glikemii np. w przebiegu intensywnej insulinoterapii mogą wystąpić zmiany w odczuwaniu objawów ostrzegawczych hipoglikemii. Powinni oni być o tym uprzedzeni.

Występujące zazwyczaj objawy ostrzegawcze mogą nie pojawiać się u pacjentów z wieloletnią cukrzycą.

Część pacjentów, u których występowały reakcje hipoglikemiczne po zmianie leczenia z insuliny zwierzęcej na ludzką podawało, że wczesne objawy ostrzegawcze hipoglikemii były mniej wyraźne lub różniły się od tych, występujących w okresie stosowania poprzedniej insuliny.

Pacjenci podróżujący między różnymi strefami czasowymi powinni zasięgnąć porady lekarskiej, ponieważ może to powodować konieczność zmiany w przyjmowaniu insuliny i posiłków.

Niedostateczna dawka lub zaprzestanie stosowania preparatu zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą insulinozależną może prowadzić do hiperglikemii i wystąpienia cukrzycowej kwasicy ketonowej; stanów, potencjalnie śmiertelnych.

W skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi należy starannie dostosować dawkę każdego leku w celu uzyskania optymalnego działania farmakologicznego.

Zapotrzebowanie na insulinę może się zmienić w wypadku wystąpienia innych chorób, zaburzeń emocjonalnych lub stresu.

### Bezpieczeństwo dotyczące płuc

#### Współistniejące zaburzenia układu oddechowego

Preparat EXUBERA nie powinien być stosowany u pacjentów z chorobą płuc taką jak astma czy POChP z uwagi na ograniczone dane dotyczące bezpiecznego jego stosowania u tych pacjentów.

Jednoczesne stosowanie leków rozszerzających oskrzela takich jak salbutamol, podawanego w celu złagodzenia ostrych objawów ze strony układu oddechowego, może zwiększyć wchłanianie preparatu EXUBERA i w związku z tym zwiększać ryzyko hipoglikemii (patrz punkt 4.5).

#### Układ oddechowy

W rzadkich przypadkach może wystąpić skurcz oskrzeli. Każdy pacjent, u którego wystąpi taka reakcja powinien przerwać stosowanie preparatu EXUBERA i natychmiast zasięgnąć porady lekarskiej. Ponowne wprowadzenie preparatu EXUBERA wymaga dokładnej oceny ryzyka i jest możliwe jedynie w warunkach ścisłej kontroli medycznej z zabezpieczeniem odpowiedniego sprzętu medycznego.

#### Obniżenie wydolności płuc

W badaniach klinicznych obserwowano niewielkie, ale stałe różnice w grupach terapeutycznych w obniżaniu wydolności płuc (szczególnie wyraźne podczas pomiaru nasilonej objętości wydechowej 1-sekundowej ( $FEV_1$ )) na korzyść leku porównawczego. W badaniach klinicznych trwających do 2 lat, nie obserwowano nasilonego upośledzenia wydolności płuc trwającego ponad 3-6 miesięcy. Opisane niewielkie różnice pomiędzy grupami zanikły w ciągu 6 tygodni od zaprzestania leczenia trwającego 2 lata (patrz punkty 4.8 i 5.1).

U wszystkich pacjentów, u których rozpoczęto leczenie preparatem EXUBERA powinno się oznaczyć wyjściowe wartości parametrów wydolności płuc (np. badanie spirometryczne w celu oznaczenia  $FEV_1$ ). Skuteczność i bezpieczeństwo wziewnej insuliny ludzkiej u pacjentów z przewidywaną wartością wyjściową  $FEV_1 < 70\%$  nie została określona, stosowanie wziewnej insuliny ludzkiej w tej grupie pacjentów nie jest zalecane. Zleca się ponownie oznaczyć parametry wydolności płuc po pierwszych 6 miesiącach leczenia. Jeśli po pierwszych 6 miesiącach obserwuje się obniżenie  $FEV_1$  o  $<15\%$  należy powtórzyć badanie spirometryczne po roku a następnie wykonywać je co rok. Jeśli po pierwszych 6 miesiącach obserwuje się obniżenie  $FEV_1$  o 15-20% lub o więcej niż 500 ml w stosunku do wartości wyjściowej; należy powtórzyć badanie spirometryczne po 3 miesiącach.

U pacjentów z potwierdzonym (np. co najmniej w 2 kolejnych badaniach wykonywanych w odstępie 3-4 tygodni) obniżeniem  $FEV_1$  o  $>20\%$  w stosunku do wartości wyjściowej należy przerwać leczenie preparatem EXUBERA a pacjent powinien pozostać pod kontrolą zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Nie ma doświadczenia ze wznowieniem leczenia preparatem EXUBERA u pacjentów, u których czynność płuc powróciła do normy.

W razie wystąpienia duszności w czasie leczenia preparatem EXUBERA powinno się wykonać badania, aby ustalić czy jej przyczyną jest pochodzenia płucnego lub sercowego. W przypadku wystąpienia obrzęku płuc lub klinicznie istotnego obniżenia wydolności płuc należy przerwać stosowanie preparatu EXUBERA i podawać insulinę we wstrzyknięciach.

#### Wystąpienie choroby układu oddechowego

W badaniach klinicznych preparat EXUBERA podawano pacjentom, u których wystąpiły choroby układu oddechowego (np. zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych). Nie obserwowano zwiększonego ryzyka hipoglikemii lub nieprawidłowej kontroli glikemii u osób przyjmujących preparat EXUBERA. W razie wystąpienia choroby dróg oddechowych może być konieczne ścisłe kontrolowanie stężenia glukozy we krwi i skorygowanie dawki, indywidualnie dla danego pacjenta (patrz punkt 4.2). Nie ma doświadczenia ze stosowaniem preparatu EXUBERA u pacjentów z zapaleniem płuc.

#### Byli palacze

W badaniach klinicznych leku Exubera stwierdzono 6 nowo rozpoznanych przypadków pierwotnych nowotworów złośliwych płuca wśród pacjentów otrzymujących lek Exubera oraz 1 nowo rozpoznany przypadek wśród pacjentów otrzymujących lek porównawczy (komparator). Po wprowadzeniu leku do

obrotu odnotowano też jeden przypadek pierwotnego nowotworu złośliwego płuca u pacjenta przyjmującego lek Exubera. W kontrolowanych badaniach klinicznych leku Exubera częstość występowania nowo rozpoznanych pierwotnych nowotworów złośliwych płuca na 100 pacjento-lat ekspozycji na badany lek wynosiła 0,130 (5 przypadków na 3800 pacjento-lat) w przypadku leku Exubera i 0,03 (1 przypadek na 3900 pacjento-lat) w przypadku leku porównawczego. Liczba stwierdzonych przypadków była zbyt niska, aby możliwe było ustalenie, czy opisane zdarzenia niepożądane były związane ze stosowaniem leku Exubera. Wszyscy pacjenci, u których rozpoznano raka płuca, zgłaszali w wywiadzie palenie tytoniu.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Wiele substancji ma wpływ na metabolizm glukozy a ich stosowanie może powodować konieczność skorygowania dawki insuliny.

Do substancji, które mogą nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi i zwiększać ryzyko wystąpienia hipoglikemii, należą: doustne leki przeciwcukrzycowe, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), inhibitory oksydazy monoaminowej (MAO), nieselektywne beta-adrenolityki, salicylany, sulfonamidy.

Podanie salbutamolu przed zastosowaniem preparatu EXUBERA może powodować zwiększoną absorpcję insuliny (patrz punkt 5.2).

Wydaje się, że podanie flutikazonu przed zastosowaniem preparatu EXUBERA nie wpływa na wchłanianie insuliny (patrz punkt 5.2).

Aktywne palenie papierosów znacznie nasila, podczas gdy bierna ekspozycja na dym tytoniowy niepalących zmniejsza szybkość i ilość wchłoniętego preparatu EXUBERA (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Do substancji, które mogą osłabiać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi, należą: kortykosteroidy, danazol, doustne środki antykoncepcyjne, hormony tarczycy, hormon wzrostu, leki sympatykomimetyczne i tiazidy. Oktreotyd/lanreotyd mogą zarówno zwiększać jak i zmniejszać zapotrzebowanie na insulinę.

Leki beta-adrenolityczne mogą maskować objawy hipoglikemii. Alkohol może nasilać i przedłużać hipoglikemiczne działanie insuliny.

Podanie preparatu EXUBERA 10 minut przed podaniem salbutamolu nie wpływało na stopień rozszerzenia oskrzeli w odpowiedzi na salbutamol u pacjentów bez cukrzycy z łagodnie-umiarkowaną nasiloną astmą.

Nie przeprowadzono badań nad wpływem innych leków, które mogą zmieniać wchłanianie w płucach lub przenikalność płucną. W czasie równoczesnego stosowania insuliny ludzkiej w postaci wziewnej z takimi lekami zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia glukozy we krwi oraz korygowanie dawki w razie potrzeby. Należy zachować ostrożność przy stosowaniu preparatu EXUBERA jednocześnie z takimi preparatami.

#### **4.6 Ciąża i laktacja**

Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu preparatu EXUBERA w czasie ciąży. Insulina wziewna często indukuje produkcję przeciwciał insulinowych, a ryzyko związane z ich obecnością dla płodu jest nieznane. Z tego względu preparatu EXUBERA nie należy stosować w czasie ciąży. Jeśli pacjentka przyjmująca preparat EXUBERA zajdzie w ciążę, należy zastąpić go odpowiednim preparatem insuliny do stosowania podskórnego.

U kobiet karmiących piersią może być wymagane skorygowanie dawki insuliny oraz diety.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Podobnie jak w przypadku innych preparatów insuliny, w następstwie hipoglikemii może nastąpić upośledzenie zdolności do koncentracji i szybkiej reakcji. Może to powodować zwiększenie ryzyka w sytuacjach, kiedy zdolność ta ma duże znaczenie (np. przy prowadzeniu samochodu lub obsłudze maszyn).

#### 4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania preparatu EXUBERA pojedynczo lub w skojarzeniu z insuliną podawaną podskórną lub z doustnymi środkami przeciwcukrzycowymi zostało ocenione w badaniach klinicznych obejmujących ponad 2700 pacjentów z cukrzycą typu 1 lub 2 w tym u ponad 1975 dorosłych pacjentów leczonych przez ponad 6 miesięcy oraz ponad 745 pacjentów leczonych przez okres ponad 2 lata.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane, które wystąpiły w przebiegu kontrolowanych badań klinicznych z grupą kontrolną u ponad 1970 pacjentów stosujących preparat EXUBERA.

| Układ narządów                                        | Bardzo często<br>(≥1/10) | Często<br>(≥1/100, <1/10)                                         | Nieczęsto<br>(≥1/1000, <1/100)                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zakażenia i infestacja                                |                          |                                                                   | zapalenie gardła                                                                                                                             |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                   | hipoglikemia             |                                                                   |                                                                                                                                              |
| Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia | kaszel                   | duszność<br>mokry kaszel<br>podrażnienie gardła<br>suchość gardła | krwawienie z nosa<br>skurcz oskrzeli<br>świszczący oddech<br>chrypka<br>ból gardłowo-<br>krtaniowy<br>zaburzenia migdałków<br>podniebiennych |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe                         |                          |                                                                   | suchość w jamie ustnej                                                                                                                       |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania           |                          |                                                                   | ból w klatce piersiowej                                                                                                                      |

Uwaga: W całym programie badań klinicznych, włącznie z rozszerzonymi badaniami niekontrolowanymi, zgłoszono dwa przypadki wysięku opłucnowego, w których nie można wykluczyć związku przyczynowego z zastosowanym lekiem.

##### Hipoglikemia

Podobnie jak podczas stosowania innych insulin hipoglikemia była najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym u pacjentów stosujących preparat EXUBERA.

##### Kaszel

Kaszel, najczęściej o łagodnym nasileniu pojawiał się zwykle po kilku sekundach lub minutach po inhalacji insuliny. Nasilenie kaszlu zmniejszało się z czasem. Około 1% pacjentów przerwało stosowanie preparatu EXUBERA z powodu kaszlu.

## Duszność

W większości przypadków (> 95%) duszność miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Wśród pacjentów leczonych preparatem EXUBERA 0,4% przerwało leczenie z powodu duszności.

## Ból w klatce piersiowej

Szeroki zakres objawów ze strony klatki piersiowej został potraktowany jako działania niepożądane związane z leczeniem i ogólnie nazwany niespecyficznymi bólami w klatce piersiowej. Większość tych działań (> 95%) zostało określonych jako łagodnie lub umiarkowanie nasilone. Jedna osoba z grupy przyjmującej preparat EXUBERA i jedna z grupy kontrolnej przerwała leczenie z powodu bólu w klatce piersiowej. Istotne jest to, że ogólna częstość występowania objawów związanych z chorobą wieńcową takich jak dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego nie była większa w grupie przyjmującej preparat EXUBERA.

## Inne działania

### Obniżenie wartości FEV<sub>1</sub>

Obserwowano niewielkie różnice pomiędzy grupami badanymi dotyczące obniżenia FEV<sub>1</sub> w grupie przyjmującej preparat EXUBERA i grupie kontrolnej. W badaniach klinicznych trwających do 2 lat nie obserwowano nasilonego pogorszenia wydolności płuc trwającego dłużej niż 3-6 miesięcy. Opisane niewielkie różnice pomiędzy grupami ustąpiły w ciągu 6 tygodni od zakończenia 2-letniego leczenia preparatem EXUBERA (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Obniżenie wartości FEV<sub>1</sub> w stosunku do pomiaru wyjściowego o  $\geq 15\%$  wystąpiło u 1,3% pacjentów z cukrzycą typu 1 leczonych preparatem EXUBERA i 5,0% pacjentów z cukrzycą typu 2.

### Przeciwciała przeciwko insulinie

W przebiegu leczenia każdą postacią insuliny, w tym preparatem EXUBERA, może dochodzić do wytwarzania przeciwciał przeciwko insulinie. W badaniach klinicznych przeciwciała insulinowe występowały częściej i ich poziomy były wyższe u pacjentów, którzy zamienili leczenie postacią podskórną na preparat EXUBERA w porównaniu z pacjentami, którzy pozostali przy podskórnej postaci insuliny. Miano przeciwciał było większe u pacjentów z cukrzycą typu 1 w porównaniu z mianem u pacjentów z cukrzycą typu 2 i ustabilizowało się po 6-12 miesiącach ekspozycji w obu grupach. Nie ustalono znaczenia klinicznego powstawania tych przeciwciał.

### Reakcje nadwrażliwości

Podobnie jak w przypadku innych insulin, w bardzo rzadkich przypadkach mogą wystąpić uogólnione reakcje alergiczne. Takie reakcje na insulinę lub na substancje pomocnicze, mogą przebiegać np. z uogólnioną reakcją skórą, obrzękiem naczynioruchowym, skurczem oskrzeli, hipotonią i wstrząsem. Mogą one stanowić zagrożenie dla życia (patrz punkt 4.4, Układ oddechowy).

### Obrzęk i zaburzenia refrakcji oka

Leczenie insuliną może wywołać zatrzymywanie sodu i obrzęki. Na początku terapii insuliną mogą wystąpić zaburzenia refrakcji oka. Zwykle działanie to jest przemijające.

## **4.9 Przedawkowanie**

Hipoglikemia może wystąpić w następstwie przyjęcia zbyt dużej dawki insuliny względem spożycia pokarmów, wydatku energii lub obu tych czynników.

Hipoglikemię o małym nasileniu zwykle można leczyć węglowodanami podawanymi doustnie. Może być wymagane skorygowanie dawki leku, schematu przyjmowania pokarmów lub wykonywania wysiłku fizycznego.

Bardziej nasiloną hipoglikemię, ze śpiączką, drgawkami lub zaburzeniami neurologicznymi można leczyć wstrzyknięciem glukagonu domięśniowo lub podskórnie (0,5 do 1 mg) albo podaniem stężonego roztworu glukozy dożylnie. Glukozę należy również podać dożylnie, jeśli nie obserwuje się odpowiedzi na glukagon w ciągu 10-15 minut od podania.

W celu zapobiegania nawrotom epizodów hipoglikemii, po odzyskaniu przytomności, pacjent powinien otrzymać doustnie węglowodany.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

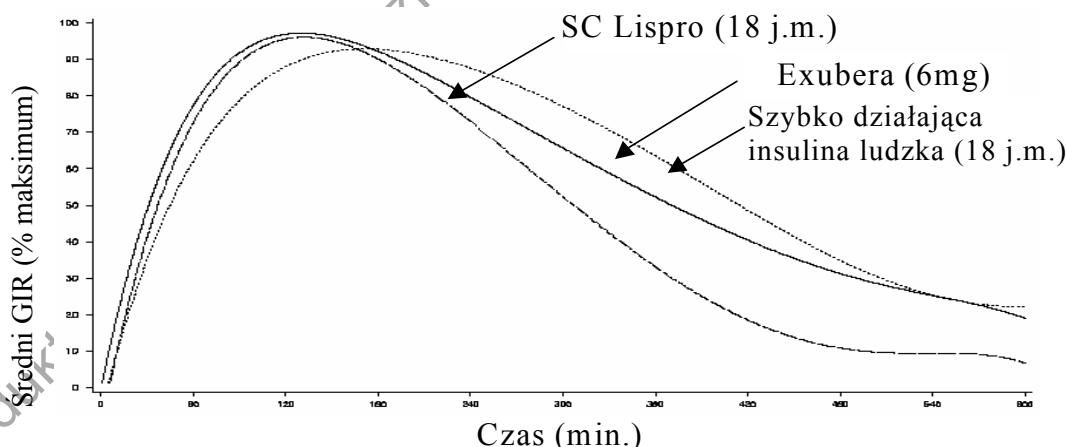
### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, kod ATC: A10AF01

#### Mechanizm działania

Insulina ludzka zmniejsza stężenie glukozy we krwi i pobudza działanie anaboliczne oraz zmniejsza działanie kataboliczne, zwiększa ilość glukozy transportowanej do komórek oraz tworzenie glikogenu w mięśniach i w wątrobie oraz poprawia utylizację pirogronianu. Hamuje glikogenolizę i glukoneogenezę, nasila lipogenezę w wątrobie i w tkance tłuszczowej oraz hamuje lipolizę. Pobudza wychwyt aminokwasów do komórek oraz syntezę białek, a także nasila wychwyt potasu do komórek.

Insulina ludzka w postaci wziewnej, podobnie jak szybko działające analogi insuliny, ma szybszy początek działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi w porównaniu do rozpuszczalnej insuliny ludzkiej podawanej podskórnie. Długość działania zmniejszającego stężenie glukozy po podaniu insuliny ludzkiej w postaci wziewnej jest podobna do długości działania szybko działającej insuliny ludzkiej podawanej podskórnie i dłuższa niż długość działania szybko działających analogów insuliny (patrz rys. 1).



**Rys 1.** Średnia wartość szybkości wlewu glukozy (GIR) znormalizowana do wartości maksymalnych dla każdego uczestnika, w czasie mierzonym u zdrowych ochotników.

Po przyjęciu insuliny ludzkiej w postaci wziewnej, działanie w postaci zmniejszenia stężenia glukozy występuje w ciągu 10-20 minut. Działanie maksymalne występuje po około 2 godzinach od inhalacji. Działanie to utrzymuje się około 6 godzin.

U pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz z cukrzycą typu 2, insulina ludzka w postaci wziewnej wykazuje szybszy początek działania zmniejszającego stężenie glukozy we wczesnym okresie po podaniu w porównaniu do szybko działającej insuliny ludzkiej podawanej podskórnie.

Zmienność wewnątrzsobnicza działania zmniejszającego stężenie glukozy po podaniu insuliny ludzkiej w postaci wziewnej była na ogół porównywalna ze zmiennością działania szybko działającej insuliny ludzkiej podawanej podskórnie u pacjentów z cukrzycą typu 1 lub typu 2.

Zastosowanie insuliny ludzkiej w postaci wziewnej jest związane ze zwiększeniem częstości występowania i poziomu przeciwciał insulinowych. W trwającym 6 miesięcy prospektywnym badaniu rozpoznawczym z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 1 nie stwierdzono zmian w zakresie farmakodynamiki oddziaływania na stężenia glukozy po zastosowaniu insuliny ludzkiej w postaci wziewnej.

### Informacja o badaniach klinicznych

Badania kliniczne z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz typu 2 wykazały, że preparat EXUBERA powoduje uzyskanie i zachowanie skutecznej kontroli glikemii, z wynikami porównywalnymi do uzyskiwanych po zastosowaniu szybko działającej insuliny ludzkiej podawanej podskórnie.

### Cukrzyca typu 1

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 1 u pacjentów przyjmujących preparat EXUBERA w skojarzeniu z długo i średnio długo działającą insuliną stwierdzono podobne zmniejszenie wskaźnika HbA<sub>1c</sub> w porównaniu do pacjentów przyjmujących wyłącznie insulinę podawaną podskórnie. Odsetek pacjentów, u których uzyskano docelową wartość HbA<sub>1c</sub> < 7,0% był porównywalny we wszystkich leczonych grupach.

U pacjentów przyjmujących preparat EXUBERA w insulinoterapii skojarzonej stężenia glukozy w osoczu krwi były znamienne niższe w porównaniu do osób leczonych wyłącznie preparatami szybko działającej insuliny ludzkiej podawanej podskórnie.

### Cukrzyca typu 2

U pacjentów z cukrzycą typu 2, biorących udział w badaniu klinicznym, którzy przyjmowali preparat EXUBERA w skojarzeniu z insuliną o długotrwałym lub średnio długim działaniu, stwierdzono podobne zmiany wskaźnika HbA<sub>1c</sub>, jak u pacjentów leczonych wyłącznie insuliną w postaci podskórnej.

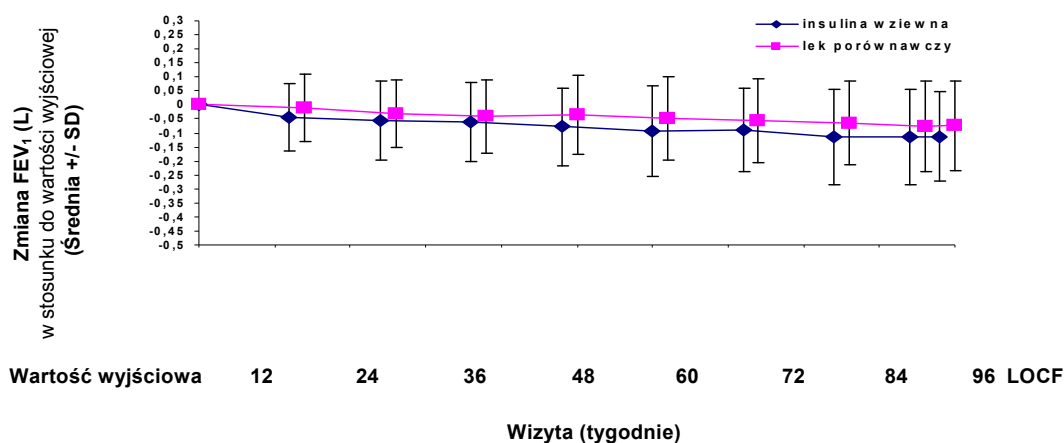
Stężenia glukozy na czczo były znamienne mniejsze u pacjentów leczonych preparatem EXUBERA w porównaniu do leczonych z użyciem insuliny w postaci podskórnej.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2, u których zastosowanie tylko środków doustnych nie zapewniło zadowalającej kontroli glikemii, zastosowanie preparatu EXUBERA w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami doustnymi, pozwoliło uzyskać większą poprawę wskaźnika HbA<sub>1c</sub> w porównaniu do pacjentów leczonych wyłącznie lekami doustnymi. W większości tych badań, odsetek pacjentów, u których uzyskano wskaźnik HbA<sub>1c</sub> < 7,0% był wyższy w grupach przyjmujących preparat EXUBERA w skojarzeniu z innymi środkami w porównaniu do grup przyjmujących wyłącznie leki doustne. W grupach pacjentów przyjmujących preparat EXUBERA w skojarzeniu z innymi środkami stwierdzono ponadto stężenie glukozy na czczo porównywalne lub mniejsze niż u pacjentów przyjmujących wyłącznie leki doustne. U pacjentów z cukrzycą typu 2 wystarczająco kontrolowaną za pomocą doustnych środków przeciwcukrzycowych nie uzyskano dalszej poprawy po zastosowaniu wziewnej insuliny.

### Obniżenie wartości FEV<sub>1</sub>

Przeprowadzono otwarte, randomizowane badanie porównawcze w celu oceny zmian wartości  $FEV_1$  po rozpoczęciu terapii preparatem EXUBERA u pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2. W badaniach tych zarówno w grupie leczonej preparatem EXUBERA jak i grupie porównawczej obserwowano obniżenie wydolności płuc wraz z upływem czasu (patrz rys. 2 i 3). Po dwóch latach terapii obserwowano niewielkie różnice między grupami (na korzyść leku porównawczego) w zmianie wartości  $FEV_1$  względem punktu wyjściowego o 0,034l u pacjentów z cukrzycą typu 1 i 0,039l u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Obniżenie wartości  $FEV_1$  o co najmniej 15% wystąpiło u 1,3% pacjentów leczonych preparatem EXUBERA oraz u 1% pacjentów leczonych preparatem porównawczym w grupie chorych na cukrzycę typu 1 oraz odpowiednio 5% i 3,4% w grupie pacjentów z cukrzycą typu 2.

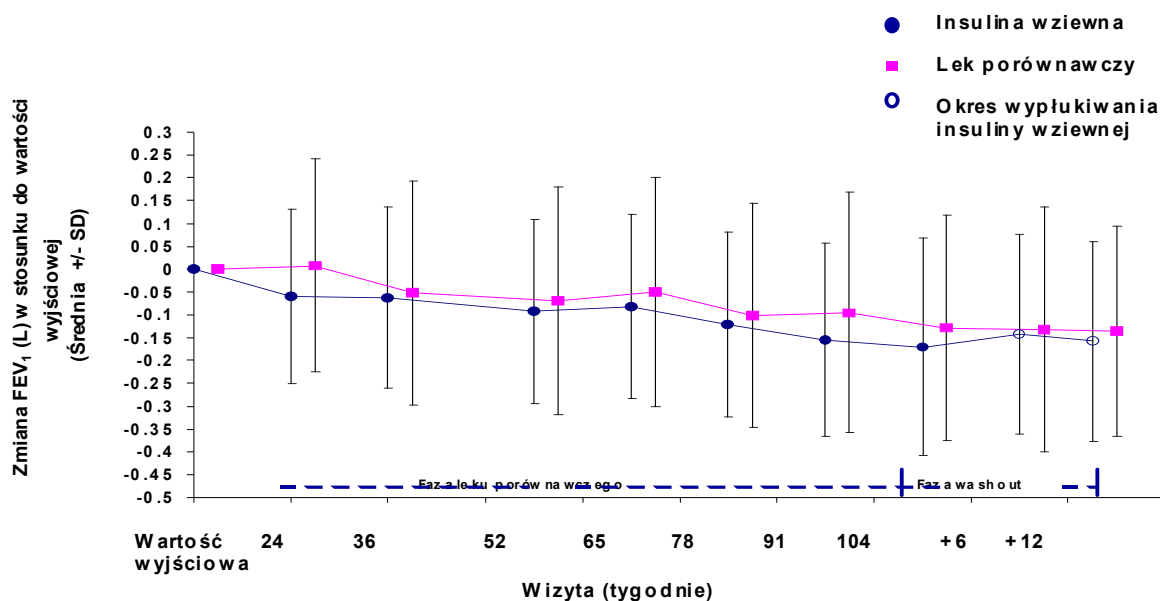


N=Liczba osobników na początku badania, tydzień 12, tydzień 24, tydzień 36, tydzień 48, tydzień 60, tydzień 72, tydzień 84, tydzień 96, LOCF.

insulina wziewna N= 236, 231, 233, 233, 235, 235, 226, 217, 208, 236.

lek porównawczy N= 253, 238, 252, 248, 252, 249, 230, 224, 216, 253.

Rys. 2: Zmiany  $FEV_1$  (L) w stosunku do wartości wyjściowych u pacjentów z cukrzycą typu 1



N=Liczba osobników na początku badania, tydzień 52, tydzień 104, tydzień +6, tydzień +12.  
 Insulina wziewna i okres wypukowania insuliny wziewnej N=158, 155, 143, 139, 123. Lek  
 porównawczy N=145, 143, 125, 129, 120.

**Rys. 3:** Zmiana  $FEV_1$  (L) w stosunku do wartości wyjściowych u pacjentów z cukrzycą typu 2

W badaniach fazy 2/3 9 spośród 2498 pacjentów leczonych preparatem EXUBERA przerwało leczenie z powodu pogorszenia czynności płuc i u których wartość  $FEV_1$  na końcu badania wykazywała spadek o co najmniej 15% wobec wartości wyjściowych. U pacjentów tych wystąpiła średnia redukcja wartości  $FEV_1$  osiągająca 21% (od 16% do 33%) wobec wartości wyjściowej. Pacjenci ci byli leczeni preparatem EXUBERA przez średnio 23 miesiące. Sześciu z nich przeszło kolejne badanie wydolności płuc, z czego u pięciu zaobserwowano poprawę wartości  $FEV_1$  po zakończeniu leczenia natomiast u jednego pacjenta nie odnotowano dalszego pogorszenia od końca badania. Brak informacji dotyczących trzech pozostałych pacjentów, którzy przerwali badanie.

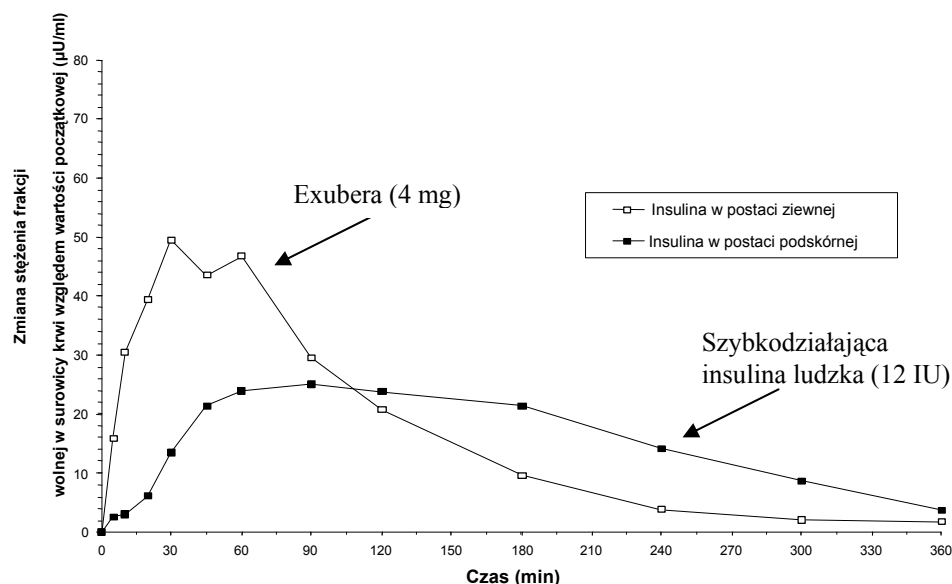
#### Odwracalność obniżenia wartości $FEV_1$

U pacjentów z cukrzycą typu 1 odwracalność niewielkich różnic pomiędzy grupami (0,010 litra na korzyść leku porównawczego) następowało w ciągu 2 tygodni od zaprzestania leczenia preparatem EXUBERA po terapii trwającej 12 tygodni. U pacjentów z cukrzycą typu 2 zniesienie niewielkich różnic pomiędzy grupami (0,039 l na korzyść leku porównawczego) następowało w ciągu 6 tygodni od odstawienia preparatu EXUBERA po dwuletniej terapii (patrz rys. 3). W mniejszej grupie (n=36) obejmującej pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2 leczonych preparatem EXUBERA przez ponad 36 miesięcy odstawienie leku skutkowało średnim wzrostem  $FEV_1$  o 0,036l w ciągu kolejnych 6 miesięcy.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Insulina ludzka w postaci wziewnej jest wchłaniana drogą przez płuca. Insulina ludzka w postaci wziewnej jest wchłaniana tak szybko, jak szybko działające analogi insuliny i szybciej niż szybko działająca insulina ludzka podawana podskórną u osób zdrowych oraz u pacjentów z cukrzycą typu 1 lub z cukrzycą typu 2 (patrz rys. 4).



**Rys. 4 :** Średnie zmiany stężeń frakcji wolnej insuliny w surowicy krwi ( $\mu\text{U/ml}$ ) po przyjęciu drogą wziewną 4 mg insuliny ludzkiej lub po wstrzyknięciu podskórnym 12 jedn. szybkodziałającej insuliny ludzkiej u osób otyłych z cukrzycą typu 2.

Czas do wystąpienia maksymalnego stężenia insuliny ( $T_{\max}$ ) jest na ogół o połowę krótszy w porównaniu do stosowania szybkodziałającej insuliny ludzkiej w postaci podskórnej. Maksymalne stężenie insuliny w surowicy krwi występuje na ogół po 45 minutach od zastosowania insuliny ludzkiej w postaci wziewnej. Wewnątrzsobnicza zmienność czasu do wystąpienia maksymalnego stężenia ( $C_{\max}$ ) insuliny była mniejsza dla ludzkiej insuliny w inhalacji niż dla szybko działającej ludzkiej insuliny podawanej podskórnie u pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2.

U pacjentów z cukrzycą typu 1 wykazano porównywalną wewnątrzsobniczą zmienność w zakresie AUC dla wziewnej insuliny ludzkiej do stwierdzonej dla szybko działającej insuliny ludzkiej podawanej podskórnie. Wewnątrzsobnicza zmienność dla insuliny wziewnej w zakresie  $C_{\max}$  była większa niż dla szybko działającej insuliny ludzkiej podawanej podskórnie. U otyłych pacjentów z cukrzycą typu 2 wewnątrzsobnicza zmienność w zakresie  $C_{\max}$  i AUC była porównywalna lub mniejsza niż ta dla szybko działającej insuliny ludzkiej podawanej podskórnie.

Względna biodostępność preparatu EXUBERA w porównaniu do szybko działającej insuliny ludzkiej podawanej podskórnie wynosi ok. 10%. W odróżnieniu od preparatów insuliny podawanej podskórnie biodostępność preparatu EXUBERA nie zależy od wskaźnika masy ciała (BMI - Body Mass Index).

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, ekspozycja układowa (AUC oraz  $C_{\max}$ ) insuliny ludzkiej w postaci wziewnej zwiększała się w sposób proporcjonalny do dawki, w zakresie od 1 mg do 6 mg. Maksymalna ekspozycja występowała po przyjęciu dwóch blisterów z każdego rodzaju (każdej mocy) lub ich skojarzenia. W badaniu, w którym porównano działanie dawki zawartej w trzech bistrach po 1 mg z działaniem dawki 3 mg w jednym bistrze stwierdzono, że  $C_{\max}$  oraz AUC po inhalacji dawki z trzech blisterów po 1 mg były odpowiednio o około 30% oraz 40% większe, niż po inhalacji dawki z jednego blistera po 3 mg, co wskazuje, że trzy blistry 1mg nie są wymienne z jednym blisterem 3 mg (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Ok. 40% większą biodostępność dawki 1 mg zawartej w osobnych bistrach w porównaniu do jednej dawki 3 mg zawartej w jednym bistrze stwierdzono u zdrowych osobników. Prawdopodobnym wyjaśnieniem różnic w biodostępności jest różny stosunek energii do masy między dawkami 1 mg i 3 mg zawartymi w osobnych bistrach. W przypadku mniejszej wartości proszku w blisterze inhalator jest bardziej skuteczny w rozbijaniu i rozpraszaniu proszku, co prowadzi do wytworzenia większej liczby małych aerodynamicznych cząsteczek podczas stosowania dawki 1 mg (patrz punkty 4.2 i 4.4).

## Dystrybucja

Po doustnej inhalacji pojedynczej dawki ludzkiej insuliny ok. 30% całej zawartości blistra pozostaje w nim lub w inhalatorze, 20% jest zdeponowane w okolicach krtani, 10% w drogach oddechowych a 40% dostaje się do płuc.

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono, że insulina przyjmowana wziewnie gromadzi się w płucach.

## Populacje specjalne

### Palenie tytoniu

Palenie tytoniu w znacznym stopniu zwiększa szybkość i ilość wchłanianej insuliny ludzkiej przyjmowanej drogą wziewną ( $C_{\max}$  ok. 3 do 5 razy a AUC ok. 2 do 3 razy) i z tego powodu, może zwiększać ryzyko wystąpienia hipoglikemii (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Kiedy preparat EXUBERA podano zdrowym ochotnikom po dwugodzinnym, biernym narażeniu na dym papierosowy w warunkach doświadczenia AUC i  $C_{\max}$  insuliny zmniejszyły się odpowiednio o 17% i 30% (patrz punkt 4.5).

### Choroby układu oddechowego (podstawowa choroba płuc)

U pacjentów bez cukrzycy z łagodną do umiarkowanej astmą, AUC i  $C_{\max}$  dla ludzkiej insuliny wziewnej bez jednoczesnego zastosowania leku rozszerzającego oskrzela było nieco mniejsze niż u pacjentów bez astmy.

U pacjentów bez cukrzycy, z POCHP, wchłanianie insuliny ludzkiej w postaci wziewnej było większe w porównaniu do osób bez przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (patrz punkt 4.4).

Podanie salbutamolu 30 minut przed preparatem EXUBERA u pacjentów bez cukrzycy z łagodną do umiarkowaną astmą powodowało wzrost AUC i  $C_{\max}$  dla insuliny pomiędzy 25% do 51% w porównaniu do podania wyłącznie preparatu EXUBERA (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Podanie flutikazonu 30 minut przed podaniem preparatu EXUBERA nie wpłynęło na właściwości farmakokinetyczne preparatu EXUBERA u pacjentów bez cukrzycy z łagodną lub umiarkowaną astmą (patrz punkt 4.5).

### Upośledzenie czynności nerek

Nie przeprowadzono badań nad wpływem upośledzenia czynności nerek na wchłanianie insuliny ludzkiej przyjmowanej drogą wziewną (patrz punkt 4.2).

### Upośledzenie czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań nad wpływem upośledzenia czynności wątroby na wchłanianie insuliny ludzkiej przyjmowanej drogą wziewną (patrz punkt 4.2).

### Płeć

U osób z cukrzycą oraz u osób bez cukrzycy nie stwierdzono różnic pod względem wchłaniania insuliny ludzkiej w postaci wziewnej pomiędzy mężczyznami a kobietami.

### Dzieci i młodzież

U dzieci (w wieku 6-11 lat) oraz młodzieży (w wieku 12-17 lat) z cukrzycą typu 1 stwierdzono, że insulina ludzka w postaci wziewnej była wchłaniana szybciej, niż szybko działająca insulina ludzka. Dostępność biologiczna insuliny ludzkiej w postaci wziewnej w porównaniu do szybko działającej

insuliny ludzkiej podawanej podskórnie była porównywalna do stwierdzanej u osób dorosłych z cukrzycą typu 1 (patrz punkt 4.2).

#### Osoby w wieku podeszłym

U osób w wieku podeszłym, z cukrzycą typu 2, insulina ludzka w postaci wziewnej była wchłaniana szybciej, niż szybko działająca insulina ludzka podawana podskórnie. Dostępność biologiczna insuliny ludzkiej w postaci wziewnej względem szybko działającej insuliny ludzkiej podawanej podskórnie była porównywalna do obserwowanej u młodszych osób dorosłych z cukrzycą typu 2.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania toksyczności wziewnej u szczurów i małp prowadzone przez okres do 6 miesięcy nie wykazały wystąpienia szczególnego ryzyka dla układu oddechowego związanego z przyjmowaniem insuliny wziewnej.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol  
Glicyna  
Cytrynian sodowy (w postaci dwuwodzianu)  
Wodorotlenek sodowy.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres trwałości**

2 lata.

Po pierwszym otwarciu folii: 3 miesiące.

### **6.4 Szczególne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu zapewnienia ochrony przed wilgocią.

Po otwarciu folii: przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C.

Nie przechowywać w chłodziarce i nie zamrażać.

Inhalator i jego części należy przechowywać w suchym miejscu.

Inhalatora nie należy przechowywać w lodówce ani zamrażać.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Jeden blister zbiorczy zawiera 6 perforowanych blistrów z pojedynczą dawką (PCV/aluminium). Pięć blistrów zbiorczych znajduje się na podkładce z przezroczystego tworzywa sztucznego (polietylenu) z dodatkiem środka pochłaniającego wilgoć i są przykryte przezroczystą nakrywką z tworzywa sztucznego (polietylenu). Podkładka jest zamknięta w torebce z folii laminowanej, z dodatkiem środka pochłaniającego wilgoć.

## Rodzaje opakowań

Pudełko kartonowe zawierające 30 blistrów perforowanych (PCV/aluminium) z pojedynczą dawką (1 torebka)

Pudełko kartonowe zawierające 60 blistrów perforowanych (PCV/aluminium) z pojedynczą dawką (2 torebki)

Pudełko kartonowe zawierające 90 blistrów perforowanych (PCV/aluminium) z dawką jednostkową (3 torebki)

Pudełko kartonowe zawierające 180 blistrów perforowanych (PCV/aluminium) z pojedynczą dawką (6 torebek)

Pudełko kartonowe zawierające 270 blistrów perforowanych (PCV/aluminium) z pojedynczą dawką (9 torebek)

Pudełko kartonowe zawierające 60 blistrów perforowanych (PCV/aluminium) z pojedynczą dawką (2 torebki) i 2 dodatkowe głowice rozpylające (IRU)

Pudełko kartonowe zawierające 90 blistrów perforowanych (PCV/aluminium) z pojedynczą dawką (3 torebki) i 2 dodatkowe głowice rozpylające (IRU)

Pudełko kartonowe zawierające 180 blistrów perforowanych (PCV/aluminium) z pojedynczą dawką (6 torebek), 2 dodatkowe głowice rozpylające

Pudełko kartonowe zawierające 270 blistrów perforowanych (PCV/aluminium) z pojedynczą dawką (9 torebek) i 6 głowic rozpylających (IRU)

Zestaw zawierający 90 blistrów perforowanych (PCV/aluminium) z pojedynczą dawką (3 torebki), 1 inhalator insulinowy, 1 dodatkową komorę oraz 6 dodatkowych głowic rozpylających (IRU)

Dostępne są zestawy zawierające dodatkowy inhalator, dodatkowe głowice rozpylające i komory.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Blistry z dawką jednostkową wolno stosować jedynie z inhalatorem insulinowym.

Inhalator insulinowy należy wymieniać co rok.

Głowicę rozpylającą należy wymieniać co 2 tygodnie.

Jeśli inhalator insulinowy zostanie przez nieuwagę użyty w warunkach wysokiej wilgotności, zazwyczaj w wyniku tego następuje zmniejszenie dawki insuliny uwalnianej z inhalatora. W takim przypadku należy wymienić głowicę rozpylającą (IRU) przed następną inhalacją (patrz punkt 4.4).

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13, 9NJ  
Wielka Brytania

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

24/01/2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA(Y) SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ(-YCH) ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**A. WYTWÓRCA(Y) SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy substancji biologicznie czynnej odpowiedzialny za zwolnienie serii:

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

**B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**- WARUNKI LUB OGRANICZENIA W ODNIESIENIU DO DYSTRYBUCJI I STOSOWANIA NAŁOŻONE NA PODMIOT**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**- WARUNKI LUB OGRANICZENIA W ODNIESIENIU DO BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO UŻYWANIA PRODUKTÓW LECZNICZYCH**

- Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w danym kraju powinien zastosować plan edukacyjny uzgodniony z odpowiednimi władzami w Państwach członkowskich przed wprowadzeniem produktu do obrotu.

Częścią tego programu będzie dostarczenie przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu materiałów edukacyjnych przeznaczonych dla profesjonalnych pracowników ochrony zdrowia i pacjentów. Ma to na celu zminimalizowanie ryzyka i zapewnienie bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu przez pacjentów.

Materiały edukacyjne powinny zawierać informacje mające na celu zminimalizowanie ryzyka zdarzeń niepożądanych i zapewniające skuteczne stosowanie preparatu poprzez właściwą edukację w zakresie:

- a) konieczności stosowania niezmiennej standardowej techniki inhalacji, aby zapewnić optymalne i niezmiennie zastosowanie produktu,
- b) szczególnie ostrożnego obchodzenia się z inhalatorem insuliny,
- c) hipoglikemii,
- d) przeliczania dawki (dawka 3 mg nie może być zastąpiona trzema dawkami 1 mg),
- e) sposobu i zakresu dostosowania dawki i związanych z tym środków ostrożności,
- f) zmian w czynności płuc i konieczności jej kontrolowania,
- g) znaczenia palenia tytoniu dla zmian właściwości farmakokinetycznych leku,
- h) rzadkich zdarzeń dotyczących płuc,
- i) podwyższonego poziomu przeciwciał insulinowych,
- j) zaleceń dla szczególnych grup pacjentów; z chorobą płuc taką jak astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), z zastoinową niewydolnością serca, kobiet w ciąży, dzieci i młodzieży.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien do kwietnia 2007 skorygować projekt blistra, tak aby łatwo można było odróżnić dawki o różnej mocy, nawet wtedy gdy blister został już umieszczony w inhalatorze a pacjent ma zaburzenia widzenia.

- **INNE WARUNKI**

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi zapewnić wprowadzenie systemu zgłaszania i rejestracji zdarzeń niepożądanych, który będzie wdrożony zanim produkt zostanie wprowadzony do obrotu.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zobowiązuje się do przeprowadzenia badania i wykonania dodatkowych działań w celu zgłaszania i rejestracji zdarzeń niepożądanych określonych w Planie Nadzoru nad Bezpieczeństwem Stosowania.

Zgodnie z zaleceniami CHMP dotyczącymi systemów zarządzania ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, uaktualniony plan zarządzania ryzykiem powinien być przedłożony razem z dokumentem PSUR w czasie 60 dni od osiągnięcia ważnego (Nadzór nad bezpieczeństwem stosowania lub Plan minimalizacji ryzyka) etapu lub gdy dostępne będą wyniki badania klinicznego lub na żądanie właściwych władz.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

### **ANEKS III**

#### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

#### **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**Pudełko kartonowe/ blister zawierający pojedynczą dawkę (30, 60, 90, 180 i 270)**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

EXUBERA, 1 mg proszek do inhalacji, gotowy do użytku  
Insulina ludzka

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda pojedyncza dawka w blistrze zawiera 1 mg insuliny ludzkiej.

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Lek zawiera także: mannitol, glicynę, cytrynian sodowy (w postaci dwuwodzianu), wodorotlenek sodowy.

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do inhalacji, gotowy do użytku

30 x 1 perforowany blister z pojedynczą dawką  
60 x 1 perforowany blister z pojedynczą dawką  
90 x 1 perforowany blister z pojedynczą dawką  
180 x 1 perforowany blister z pojedynczą dawką  
270 x 1 perforowany blister z pojedynczą dawką

### **5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Inhalacja przez usta.

Do stosowania wyłącznie z użyciem inhalatora insulinowego.

Przed użyciem należy zapoznać się z treścią ulotki oraz instrukcji użytkowania inhalatora wziewnego.

Nie należy zastępować jednego blistra 3 mg trzema blistrami 1 mg. Jeśli dawka 3 mg jest niedostępna, należy zastąpić ją dwiema dawkami 1 mg.

### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP{MM/YYYY}

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu zapewnienia ochrony przed wilgocią.

Po otwarciu folii: Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C. Zużyć w ciągu 3 miesięcy.

Nie przechowywać w chłodziarce i nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Wielka Brytania

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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. NUMER SERII**

BN: {numer}

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

EXUBERA 1 mg

|                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH</b><br><b>{Rodzaj opakowania}</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO</b> |
|--------------------------------------|

EXUBERA, 1 mg proszek do inhalacji, gotowy do użytku  
Insulina ludzka

|                                           |
|-------------------------------------------|
| <b>2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO</b> |
|-------------------------------------------|

Pfizer Limited

|                           |
|---------------------------|
| <b>3. TERMIN WAŻNOŚCI</b> |
|---------------------------|

EXP{MMYYYY}

|                       |
|-----------------------|
| <b>4. NUMER SERII</b> |
|-----------------------|

Lot{numer}

|                |
|----------------|
| <b>5. INNE</b> |
|----------------|

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**  
**Nadruk na folii**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

EXUBERA, 1 mg proszek do inhalacji, gotowy do użytku  
Insulina ludzka

**2. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do inhalacji, gotowy do użytku  
30 x 1 perforowany blister z pojedynczą dawką

**3. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Inhalacja przez usta.

Nie należy zastępować jednego blistra 3 mg trzema blistrami 1 mg. Jeśli dawka 3 mg jest niedostępna, należy zastąpić ją dwiema dawkami 1 mg.

**4. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP: {MM/YYYY}

**5. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Pfizer Limited

**6. NUMER SERII**

Lot{numer}

**7. INNE**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**Pudełko kartonowe/blister zawierający pojedynczą dawkę (60, 90, 270)**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

EXUBERA, 1 mg proszek do inhalacji, gotowy do użytku  
Insulina ludzka

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda pojedyncza dawka w blistrze zawiera 1 mg insuliny ludzkiej.

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Lek zawiera także: mannitol, glicynę, cytrynian sodowy (w postaci dwuwodnianu), wodorotlenek sodowy.

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do inhalacji, gotowy do użytku

Pudełko kartonowe zawierające 60 blistrów perforowanych (PCV/aluminium) z pojedynczą dawką (2 torebki) i 2 dodatkowe głowice rozpylające (IRU)

Pudełko kartonowe zawierające 270 blistrów perforowanych (PCV/aluminium) z pojedynczą dawką (9 torebek) i 6 dodatkowych głowic rozpylających (IRU)

Zestaw zawierający 90 blistrów perforowanych (PCV/aluminium) z pojedynczą dawką (3 torebki), 1 inhalator insulinowy, 1 dodatkową komorę oraz 6 dodatkowych głowic rozpylających (IRU)

### **5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Inhalacja przez usta.

Do stosowania wyłącznie z użyciem inhalatora insulinowego.

Przed użyciem należy zapoznać się z treścią ulotki oraz instrukcją użytkowania inhalatora wziewnego.

Nie należy zastępować jednego blistra 3 mg trzema blistrami 1 mg. Jeśli dawka 3 mg jest niedostępna, należy zastąpić ją dwiema dawkami 1 mg.

### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: {MM/YYYY}

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu zapewnienia ochrony przed wilgocią.

Po otwarciu folii: Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Zużyć w ciągu 3 miesięcy.

Nie przechowywać w chłodziarce i nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Wielka Brytania

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii: {numer}

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

EXUBERA 1 mg

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**Pudełko kartonowe/ blister zawierający pojedynczą dawkę (30, 60, 90, 180 i 270)**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

EXUBERA, 3 mg proszek do inhalacji, gotowy do użytku  
Insulina ludzka

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda pojedyncza dawka w blistrze zawiera 3 mg insuliny ludzkiej.

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Lek zawiera także: mannitol, glicynę, cytrynian sodowy (w postaci dwuwodzianu), wodorotlenek sodowy.

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do inhalacji, gotowy do użytku

30 x 1 perforowany blister z pojedynczą dawką  
60 x 1 perforowany blister z pojedynczą dawką  
90 x 1 perforowany blister z pojedynczą dawką  
180 x 1 perforowany blister z pojedynczą dawką  
270 x 1 perforowany blister z pojedynczą dawką

### **5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Inhalacja przez usta.

Do stosowania wyłącznie z użyciem inhalatora insulinowego.

Przed użyciem należy zapoznać się z treścią ulotki oraz instrukcją użytkowania inhalatora wziewnego.

Nie należy zastępować jednego blistra 3 mg trzema blistrami 1 mg. Jeśli dawka 3 mg jest niedostępna, należy zastąpić ją dwiema dawkami 1 mg.

### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP: {MM/YYYY}

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu zapewnienia ochrony przed wilgocią.

Po otwarciu folii: Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C. Zużyć w ciągu 3 miesięcy.

Nie przechowywać w chłodziarce i nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Wielka Brytania

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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. NUMER SERII**

BN: {numer}

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

EXUBERA 3 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

{Rodzaj opakowania}

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

EXUBERA, 3 mg proszek do inhalacji, gotowy do użytku  
Insulina ludzka

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Pfizer Limited

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP{MMYYYY}

**4. NUMER SERII**

Lot{numer}

**5. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**  
**Nadruk na folii**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

EXUBERA, 3 mg proszek do inhalacji, gotowy do użytku  
Insulina ludzka

**2. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do inhalacji, gotowy do użytku

30 x 1 perforowany blister z pojedynczą dawką

**3. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Inhalacja przez usta.

Nie należy zastępować jednego blistra 3 mg trzema blistrami 1 mg. Jeśli dawka 3 mg jest niedostępna, należy zastąpić ją dwiema dawkami 1 mg.

**4. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP: {MM/YYYY}

**5. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Pfizer Limited

**6. NUMER SERII**

Lot: {numer}

**7. INNE**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**Pudełko kartonowe/ blister zawierający pojedynczą dawkę (90, 180 i 270)**

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EXUBERA, 3 mg proszek do inhalacji, gotowy do użytku  
Insulina ludzka

### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda pojedyncza dawka w blistrze zawiera 3 mg insuliny ludzkiej.

### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera także: mannitol, glicynę, cytrynian sodowy (w postaci dwuwodzianu), wodorotlenek sodowy.

### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do inhalacji, gotowy do użytku

Pudełko kartonowe zawierające 60 blistrów perforowanych (PCV/aluminium) z pojedynczą dawką (2 torebki) i 2 dodatkowe głowice rozpylające (IRU)

Pudełko kartonowe zawierające 90 blistrów perforowanych (PCV/aluminium) z pojedynczą dawką (3 torebki) i 2 dodatkowe głowice rozpylające (IRU)

Zestaw zawierający 180 blistrów perforowanych (PCV/aluminium) z pojedynczą dawką (6 torebek), 2 dodatkowe głowice rozpylające

Pudełko kartonowe zawierające 270 blistrów perforowanych (PCV/aluminium) z pojedynczą dawką (9 torebek) i 6 głowic rozpylających (IRU)

Pudełko kartonowe zawierające 90 blistrów perforowanych (PCV/aluminium) z pojedynczą dawką (3 torebki), 1 inhalator insulinowy, 1 dodatkową komorę oraz 6 dodatkowych głowic rozpylających (IRU)

### 5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Inhalacja przez usta.

Do stosowania wyłącznie z użyciem inhalatora insulinowego.

Przed użyciem należy zapoznać się z treścią ulotki oraz instrukcją użytkowania inhalatora wziewnego.

Nie należy zastępować jednego blistra 3 mg trzema blistrami 1 mg. Jeśli dawka 3 mg jest niedostępna, należy zastąpić ją dwiema dawkami 1 mg.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności: {MM/YYYY}

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu zapewnienia ochrony przed wilgocią.

Po otwarciu folii: Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C. Zużyć w ciągu 3 miesięcy.

Nie przechowywać w chłodziarce i nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Wielka Brytania

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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. NUMER SERII**

Nr serii: {numer}

**14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Lek wydawany na receptę.

|                              |
|------------------------------|
| <b>15. INSTRUKCJA UŻYCIA</b> |
|------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM</b> |
|--------------------------------------|

EXUBERA 3 mg

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

**EXUBERA 1 mg proszek do inhalacji gotowy do użytku**

**EXUBERA 3 mg proszek do inhalacji gotowy do użytku**

Insulina ludzka

**Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

### **Spis treści ulotki:**

1. Co to jest lek EXUBERA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku EXUBERA
3. Jak stosować lek EXUBERA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek EXUBERA
6. Inne informacje

Przyjmując dawkę 1 mg w trzech oddzielnych blistrach pacjent dostarcza więcej insuliny do płuc niż po przyjęciu pojedynczej dawki 3 mg blistra. Jeden blister 3 mg nie powinien być zastępowany trzema blistrami 1 mg (patrz punkt 2 „Zanim zastosuje się lek EXUBERA”, punkt 3 „Jak stosować lek EXUBERA” oraz punkt 6 „Inne informacje”).

Blister zawierający pojedynczą dawkę dostępny jest w postaci oddzielnego opakowania zawierającego proszek insulinowy i w dalszej części tej ulotki będzie nazywany blistrem.

### **1. CO TO JEST LEK EXUBERA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE**

Lek EXUBERA jest proszkiem do inhalacji, zawartym w blistrach. Zawartość blistrów należy wdychać przez usta do płuc, z użyciem inhalatora insulinowego.

Preparat EXUBERA jest lekiem przeciwcukrzycowym, który zmniejsza stężenie glukozy (cukru) we krwi.

Exubera jest insuliną szybko działającą. Oznacza to, że początek działania obniżającego stężenie cukru we krwi następuje po 10-20 minutach od przyjęcia dawki, a maksymalne działanie występuje w ciągu 2 godzin i trwa około 6 godzin.

Exubera jest często podawana z innymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Lek EXUBERA stosowany jest w celu obniżenia wysokiego stężenia cukru we krwi u pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2 insulinozależną.

Lek EXUBERA może również być stosowany w leczeniu cukrzycy typu 1 u pacjentów, u których insulina podawana podskórnie nie zapewnia dobrej kontroli stężenia cukru we krwi.

Cukrzyca to choroba, która powoduje, że organizm nie produkuje wystarczającej ilości insuliny do kontrolowania stężenia cukru we krwi.

## 2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU EXUBERA

### Kiedy nie stosować leku EXUBERA

- **Jeśli pacjent odczuwa zbliżającą się hipoglikemię (obniżenie stężenia cukru we krwi).** W celu uzyskania dalszych wskazówek należy zapoznać się z informacją zawartą na końcu punktu 4 „Możliwe działania niepożądane”.
- **W razie występowania uczulenia** na insulinę, substancję czynną preparatu EXUBERA albo którykolwiek składnik leku EXUBERA. W razie podejrzenia występowania uczulenia na lek EXUBERA, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- **Jeśli pacjent pali lub palil tytoń, w okresie ostatnich sześciu miesięcy,** nie należy przyjmować leku EXUBERA. W takim przypadku może dojść do zwiększenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii (bardzo małe stężenie cukru we krwi). Należy natychmiast zgłosić się do lekarza w przypadku powrotu do palenia tytoniu w trakcie stosowania leku EXUBERA lub poinformować lekarza o fakcie palenia tytoniu w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem przyjmowania leku EXUBERA.
- W razie występowania niedostatecznie kontrolowanej, niestabilnej lub ciężkiej postaci astmy.
- W razie występowania ciężkiej postaci przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), wg GOLD okres III lub IV.

### Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek EXUBERA

Należy ściśle stosować się do zaleceń lekarza lub pielęgniarki dotyczących dawkowania i monitorowania leczenia (badania krwi i moczu), diety i aktywności fizycznej (praca i ćwiczenia fizyczne).

Przed rozpoczęciem stosowania leku EXUBERA lekarz lub pielęgniarka udzieli informacji o sposobie korzystania z inhalatora. Przed zastosowaniem leku EXUBERA należy również uważnie przeczytać Instrukcję użytkowania inhalatora insulinowego zamieszczoną na końcu tej ulotki. Należy się upewnić, jak poprawnie użyć inhalatora, gdyż warunkuje to przyjęcie właściwej dawki insuliny.

Należy unikać stosowania leku EXUBERA w warunkach zwiększonej wilgotności np. w zaparowanej po kąpieli łazience, gdyż zazwyczaj powoduje to, że przyjmowana dawka może być mniejsza niż zalecona (patrz Instrukcja użytkowania inhalatora insulinowego zamieszczona na końcu tej ulotki).

Przypadkowe narażenie inhalatora na działanie wilgoci podczas jego zastosowania, zazwyczaj powoduje zmniejszenie przyjmowanej dawki. W takim przypadku należy wymienić głowicę rozpylającą (IRU, *ang. Insulin Release Unit*) przed następną inhalacją.

### Dawkowanie

Lekarz przepisuje początkową dawkę leku EXUBERA obliczoną na podstawie masy ciała. Może ona składać się z blisterów 1 mg (oznaczonych zielonym kolorem) oraz blisterów 3 mg (oznaczonych niebieskim kolorem). Bardzo ważne jest dokładne przestrzeganie zaleceń lekarza.

Jeden blister 1 mg odpowiada w przybliżeniu 3 j.m. szybko działającej insuliny ludzkiej podawanej podskórnie, a jeden blister 3 mg odpowiada w przybliżeniu 8 j.m. szybko działającej insuliny ludzkiej podawanej podskórnie.

Może być konieczne dostosowanie dawki w zależności od obfitości i zawartości posiłków, pory dnia (rano zapotrzebowanie na insulinę jest większe), stężenia cukru we krwi oznaczonego przed posiłkiem, wykonanego niedawno lub planowanego wysiłku fizycznego.

**Nie należy stosować trzech oddzielnych blisterów 1 mg zamiast jednego blistra 3 mg, gdyż mogą one dostarczyć do organizmu znacznie większą dawkę insuliny (patrz punkt 3 “ Jak stosować lek EXUBERA”).**

W razie małej masy ciała należy uzgodnić z lekarzem możliwość zastosowania leku EXUBERA. W przypadku, kiedy obliczona na podstawie masy ciała dawka wynosi mniej niż 1 mg, stosowanie leku EXUBERA nie jest zalecane (więcej informacji - patrz punkt 3 „Jak stosować lek EXUBERA” oraz punkt 6 „Inne informacje”).

### **Szczególne grupy pacjentów**

Należy poinformować lekarza o występowaniu zaburzeń czynności wątroby lub nerek. Lekarz może zalecić stosowanie mniejszych dawek insuliny.

Pacjenci w wieku poniżej 18 lat powinni o tym poinformować lekarza. Nie zaleca się stosowania preparatu EXUBERA u tych pacjentów.

Doświadczenie kliniczne ze stosowaniem leku EXUBERA u osób powyżej 75 lat jest ograniczone.

Doświadczenie kliniczne ze stosowaniem leku EXUBERA u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca jest bardzo ograniczone. Stosowanie leku EXUBERA nie jest wskazane u pacjentów z upośledzoną czynnością płuc z występującą jednocześnie zastoinową niewydolnością serca.

### **Choroby płuc**

Należy poinformować lekarza o występowaniu jakiegokolwiek choroby płuc, takiej jak: astma, rozedma, czy przewlekłe zapalenie oskrzeli. Lek EXUBERA nie jest zalecany pacjentom z chorobami płuc. Przed rozpoczęciem stosowania preparatu EXUBERA należy poinformować lekarza o zaburzeniach oddychania, które nie były z nim wcześniej omawiane.

Przed rozpoczęciem leczenia, lekarz przeprowadzi proste badanie sprawdzające wydolność płuc i podejmie decyzję czy lek EXUBERA jest odpowiedni. W 6 miesięcy od momentu rozpoczęcia leczenia i w trakcie dalszego leczenia lekarz wykona badanie sprawdzające wydolność płuc i oceni jak lek EXUBERA jest tolerowany przez organizm.

W przypadku wystąpienia nagłego ciężkiego pogorszenia oddychania po przyjęciu dawki leku EXUBERA należy przerwać stosowanie leku i niezwłocznie poinformować lekarza prowadzącego lub udać się do oddziału ratunkowego w najbliższym szpitalu.

Należy poinformować lekarza w razie wystąpienia innych przypadków nasilających się trudności w oddychaniu w trakcie stosowania leku EXUBERA.

### **Choroby i urazy**

Ciężkie urazy lub choroba mogą spowodować podwyższenie stężenia cukru we krwi (hiperglikemia). Spożycie zbyt małej ilości jedzenia może spowodować nadmierne obniżenie stężenia cukru we krwi (hipoglikemia). W obu sytuacjach leczenie cukrzycy może wymagać ścisłego nadzoru, dlatego należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

W razie wystąpienia infekcji dróg oddechowych (takich jak zapalenie oskrzeli lub zapalenie górnych dróg oddechowych) w trakcie stosowania leku EXUBERA, należy często kontrolować stężenie cukru we krwi. Może być konieczne dostosowanie dawkowania leku EXUBERA.

Należy zwrócić się do lekarza w przypadku jakichkolwiek problemów ze sposobem przyjmowania leku EXUBERA lub kontrolą stężenia cukru we krwi. Nie ma doświadczenia w stosowaniu leku EXUBERA u pacjentów z zapaleniem płuc.

Należy zapoznać się z informacjami zawartymi w punkcie 4 dotyczącymi sposobu postępowania w wypadku wystąpienia hipoglikemii lub hiperglikemii.

## Podróże

Przed planowaną podróżą należy skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką w celu zaplanowania sposobu przyjmowania posiłków i przyjmowania insuliny, ewentualnego wpływu zmian stref czasowych na kontrolę stężenia cukru we krwi oraz omówienia dostępności leku EXUBERA w krajach, które zamierza odwiedzić pacjent.

## Stosowanie leku EXUBERA z innymi lekami:

Niektóre leki powodują zmniejszenie stężenia cukru we krwi, niektóre powodują jego zwiększenie. Inne leki mogą mieć zarówno jedno, jak i drugie działanie, w zależności od okoliczności. W każdym przypadku może być konieczna zmiana dawkowania insuliny w celu uniknięcia zbyt małych lub zbyt dużych stężeń cukru we krwi. Należy zachować ostrożność nie tylko w momencie rozpoczynania leczenia nowym lekiem, lecz także wtedy, gdy następuje przerwa w jego stosowaniu.

Należy poinformować lekarza o wszystkich przyjmowanych lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty (w aptece lub w sklepie). Przed przyjęciem leku należy zapytać lekarza, czy może on mieć wpływ na stężenie cukru we krwi oraz jakie dodatkowe czynności należy ewentualnie podjąć.

Do leków, które mogą spowodować zmniejszenie stężenia cukru we krwi, należą następujące preparaty: doustne leki przeciwcukrzycowe, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE - stosowane w chorobach serca, nadciśnieniu tętniczym i stanach zwiększonego wydzielania białka/albumin z moczem), inhibitory oksydazy monoaminowej (MAO - stosowane w leczeniu depresji), niektóre beta-adrenolityki (stosowane w niektórych chorobach serca i nadciśnieniu tętniczym), salicylany (np. aspiryna stosowana jako środek przeciwbólowy i obniżający gorączkę), sulfonamidy.

Do leków, które mogą spowodować zwiększenie stężenia cukru we krwi, należą następujące preparaty: kortykosteroidy (stosowane w stanach zapalnych, z wyjątkiem podania miejscowego), danazol (stosowany w leczeniu zaburzeń hormonalnych u kobiet), doustne środki antykoncepcyjne (stosowane w celu kontroli płodności), hormony tarczycy (stosowane w zaburzeniach czynności tarczycy), hormony wzrostu (stosowane w zaburzeniach hormonalnych), leki sympatykomimetyczne (stosowane w leczeniu astmy) i leki tiazydowe (stosowane w niektórych zaburzeniach hormonalnych).

Stosowanie inhalatora (inhalator ułatwiający oddychanie) w przypadku astmy lub inne stany chorobowe dróg oddechowych mogą spowodować większe niż zwykle zmniejszenie stężenia cukru we krwi po zastosowaniu insuliny wziewnej (patrz punkt 2 „Kiedy nie stosować leku EXUBERA” i „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek EXUBERA”)

Beta-adrenolityki lub alkohol mogą zarówno zmniejszać, jak i zwiększać stężenie cukru we krwi. Beta-adrenolityki mogą osłabiać objawy ostrzegawcze hipoglikemii albo całkowicie je maskować. Alkohol może nasilać działanie insuliny i powodować obniżenie stężenia cukru we krwi. Octreotyd/lanreotyd (stosowane w niektórych zaburzeniach hormonalnych) mogą zmieniać zapotrzebowanie na insulinę.

Jeśli pacjent pali tytoń, organizm wchłania większą dawkę insuliny, co powoduje zwiększone ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Podczas przyjmowania leku EXUBERA nie należy palić tytoniu (patrz punkt 2 “Kiedy nie stosować leku EXUBERA”).

## Ciąża i karmienie piersią

Lek EXUBERA nie był dotychczas stosowany u kobiet w ciąży. Leku EXUBERA nie należy stosować w okresie ciąży. Należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę o istniejącej lub planowanej ciąży. Lekarz może zamienić lek EXUBERA na insulinę w postaci wstrzyknięć. W trakcie ciąży i po porodzie może zaistnieć konieczność zmiany dawkowania insuliny. Ścisła kontrola cukrzycy i zapobieganie hipoglikemii jest istotne dla zdrowia dziecka.

Jeżeli pacjentka karmi piersią, należy skonsultować się z lekarzem w celu ewentualnego dostosowania dawkowania insuliny oraz diety.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn:**

Zbyt małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia) może spowodować zmniejszenie zdolności koncentracji i szybkiej reakcji. Należy o tym pamiętać we wszystkich sytuacjach, kiedy mogłoby to być związane z ryzykiem dla pacjenta lub innych osób (np. prowadzenie samochodu lub obsługa maszyn). Należy skontaktować się z lekarzem w sprawie zdolności do prowadzenia pojazdów w razie występowania:

- częstej hipoglikemii,
- braku lub zmniejszeniu nasilenia objawów ostrzegawczych hipoglikemii.

### **3. JAK STOSOWAĆ LEK EXUBERA**

Preparat EXUBERA należy stosować na 10 minut przed posiłkiem.

Lekarz zdecyduje, jaką dawkę leku EXUBERA należy przyjąć na początku leczenia w zależności od masy ciała i zaleci ewentualne zmiany w oparciu o aktywność fizyczną i dietę pacjenta.

Jeden blister 1 mg odpowiada w przybliżeniu 3 j.m. szybko działającej insuliny ludzkiej podawanej podskórnie, a jeden blister 3 mg odpowiada w przybliżeniu 8 j.m. szybko działającej insuliny ludzkiej podawanej podskórnie. W razie małej masy ciała należy uzgodnić z lekarzem możliwość zastosowania leku EXUBERA. W przypadku, kiedy obliczona na podstawie masy ciała dawka wynosi mniej niż 1 mg, stosowanie leku EXUBERA nie jest zalecane.

Przed przyjęciem dawki należy zawsze dokładnie sprawdzić liczbę blistrów i czy zawierają właściwą moc leku EXUBERA. Należy przyjmować zaleconą przez lekarza liczbę blistrów 1 mg i 3 mg według zaleconego schematu dawkowania.

**Nie należy stosować trzech oddzielnych blistrów 1 mg zamiast jednego blistra 3 mg, gdyż mogą one dostarczyć do organizmu znacznie większą dawkę insuliny. Jeśli niedostępne są blistry 3 mg, należy użyć 2 blistrów 1 mg i dokładnie kontrolować stężenie cukru we krwi. Należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w celu uzyskania blistrów 3 mg.** W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem, fachowym pracownikiem służby zdrowia lub farmaceutą.

### **Przygotowanie do przyjęcia leku EXUBERA**

Aby zastosować lek EXUBERA, należy oderwać blister od grzbietu wzdłuż linii perforacji.

Nie otwierać blistrów leku EXUBERA. Blistry są nakłuwane wewnątrz inhalatora podczas używania. Nie należy połykać zawartości blistrów.

Lek EXUBERA należy wdychać wyłącznie przez usta z użyciem inhalatora insulinowego.

Należy zawsze przestrzegać zaleceń lekarza dotyczących pory i sposobu przyjmowania leku EXUBERA. Należy przeczytać Instrukcję użytkowania inhalatora insulinowego zamieszczoną na końcu tej ulotki. Opisano w niej sposób stosowania inhalatora insulinowego oraz jego konserwacji. W razie jakichkolwiek wątpliwości, należy skontaktować się z lekarzem, fachowym pracownikiem służby zdrowia lub farmaceutą.

## **Błędy przy dawkowaniu**

Należy omówić z lekarzem sposób postępowania w przypadkach przyjęcia zbyt dużej lub zbyt małej dawki leku EXUBERA, albo w razie pominięcia dawki, żeby wiedzieć, jak postąpić w takiej sytuacji.

W przypadku **przyjęcia zbyt dużej dawki insuliny**, może wystąpić hipoglikemia. Należy często badać stężenie cukru we krwi. W celu zapobiegania hipoglikemii należy spożyć więcej pokarmów i kontrolować stężenie cukru we krwi. Więcej informacji na temat leczenia hipoglikemii znajduje się pod koniec punktu 4 „Możliwe działania niepożądane”.

W razie **pominięcia dawki insuliny lub przyjęcia zbyt małej dawki**, może wystąpić zbyt duże stężenie cukru we krwi. Należy często sprawdzać stężenie cukru we krwi. Więcej informacji na temat hiperglikemii znajduje się pod koniec punktu 4 „Możliwe działania niepożądane”.

## **4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

Jak każdy lek, EXUBERA może wywoływać działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

### **Bardzo częste działania niepożądane**

(obserwowane u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

Hipoglikemia - jak zwykle po zastosowaniu insuliny hipoglikemia (zbyt małe stężenie cukru we krwi), jest najczęstszym działaniem niepożądanym leku EXUBERA. Inne ważne informacje dotyczące hipoglikemii i jej leczenia zostały umieszczone w dalszej części tego punktu ulotki.

Kaszel – może wystąpić w ciągu kilku sekund lub minut po inhalacji leku EXUBERA. Kaszel zwykle łagodnie nasilony i często ustępuje z czasem.

### **Częste działania niepożądane**

(obserwowane u mniej niż 1 na 10 pacjentów, ale u więcej niż 1 na 100 pacjentów)

Często zgłaszano łagodnie lub umiarkowanie nasilone uczucie braku tchu (duszność), mokry kaszel, podrażnienie gardła, suchość w gardle.

### **Nieczęste działania niepożądane**

(obserwowane u mniej niż 1 na 100 pacjentów, ale u więcej niż 1 na 1000 pacjentów)

Nieczęstymi działaniami niepożądanymi są zapalenie gardła, krwawienie z nosa, zaciskanie się dróg oddechowych powodujące utrudnione oddychanie (skurcz oskrzeli), świszczący oddech, zmiana głosu, ból gardła, dolegliwości ze strony migdałków podniebiennych, suchość w ustach, ból w klatce piersiowej.

### **Inne działania niepożądane**

U niektórych pacjentów wystąpił wysięk płynu do opłucnej (wysięk opłucnowy).

Leczenie insuliną może spowodować, że organizm będzie wytwarzał przeciwciała przeciw insulinie (wiążące się z insuliną). Pojawienie się takich przeciwciał występuje częściej u pacjentów stosujących lek EXUBERA w porównaniu do pacjentów stosujących insulinę podawaną podskórną. Mimo że przeciwciała te są produkowane przez organizm, nie mają wpływu na stężenie cukru we krwi.

Po rozpoczęciu stosowania leku EXUBERA u pacjenta może dochodzić do niewielkiego pogorszenia czynności płuc, które jednak nie powoduje zauważalnych objawów. Zmiana ta pojawia się w ciągu pierwszych miesięcy leczenia i zwykle nie pogłębia się w trakcie terapii. Po zaprzestaniu leczenia lekiem EXUBERA czynność płuc powraca zazwyczaj do stanu wyjściowego. Jeśli pacjent zauważy

pojawienie się trudności w oddychaniu w czasie leczenia lekiem EXUBERA powinien poinformować o tym lekarza.

Ciężkie reakcje alergiczne na insulinę są bardzo rzadkie. Objawy reakcji na insulinę lub inne składniki leku mogą być następujące: wysypka skórna, stany obrzękowe skóry lub śluzówek (obrzęk naczynioruchowy), brak tchu, spadek ciśnienia tętniczego krwi i mogą okazać się zagrożeniem życia.

Po rozpoczęciu leczenia insuliną mogą nastąpić zmiany jakości widzenia. Zmiany te zwykle są łagodne i ustępują z czasem.

Leczenie insuliną może spowodować przemijające gromadzenie się wody w organizmie, obrzęki w okolicy łydek i kostek.

W razie zaostrzenia jakiegokolwiek z wymienionych powyżej objawów niepożądanych lub gdyby wystąpiły objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy poinformować o nich lekarza lub farmaceutę.

#### **W razie wystąpienia zbyt małego stężenia cukru we krwi (hipoglikemii)**

Stężenie cukru we krwi może być zbyt małe, między innymi, w następujących sytuacjach:

- po przyjęciu zbyt dużej dawki insuliny,
- po pominięciu posiłku lub zbyt późnym jego spożyciu,
- po spożyciu zbyt małej ilości pokarmów albo przyjęciu pokarmów zawierających mniej węglowodanów, niż zwykle (do węglowodanów należy cukier i podobne substancje; sztuczne substancje słodzące NIE SĄ węglowodanami),
- po utracie lub z braku możliwości spożycia węglowodanów, z powodu wymiotów lub biegunki,
- po spożyciu alkoholu, szczególnie po zjedzeniu zbyt małej ilości pokarmów,
- w razie większego wysiłku fizycznego, niż zwykle albo innej niż zwykle aktywności fizycznej,
- w okresie rekonwalescencji po urazie, po operacji lub po innym stresie,
- w okresie rekonwalescencji po chorobie przebiegającej z gorączką lub po innej chorobie,
- przy przyjmowaniu lub po zakończeniu przyjmowania niektórych innych leków (patrz punkt 2, “Stosowanie leku EXUBERA z innymi lekami”).

Wystąpienie hipoglikemii (małe stężenie cukru we krwi) jest bardziej prawdopodobne w następujących sytuacjach:

- bezpośrednio po rozpoczęciu stosowania insuliny lub po zmianie na inny preparat insuliny,
- kiedy stężenia cukru we krwi są prawie prawidłowe lub niestabilne,
- występuje ciężka choroba nerek lub wątroby albo niektóre z innych chorób, np. niedoczynność tarczycy.

Do objawów wskazujących na zbyt duże lub zbyt szybkie obniżenie stężenia cukru we krwi należą m.in.: pocenie się, lepka skóra, lęk, przyspieszona praca serca, wysokie ciśnienie krwi, kołatania serca, nieregularna praca serca, ból w klatce piersiowej. Objawy te często występują wcześniej, niż objawy niskiego stężenia cukru w mózgu.

Poniżej wymienione objawy wskazują na niskie stężenie cukru we krwi: ból głowy, wzmożony apetyt, nudności, wymioty, uczucie zmęczenia, senność, zaburzenia snu, niepokój, agresywne zachowanie, trudności w koncentracji, upośledzenie reakcji, depresja, splątanie, zaburzenia mowy (niekiedy utrata mowy), zaburzenia widzenia, drżenia, porażenie, uczucie mrowienia (parestezja), drętwienie i mrowienie w okolicy ust, zawroty głowy, utrata samokontroli, potrzeba opieki drugiej osoby, drgawki, utrata przytomności.

Pierwsze objawy wskazujące na hipoglikemię (“objawy ostrzegawcze”) mogą się zmienić, być słabsze lub całkowicie zaniknąć w następujących przypadkach:

- u osób w wieku podeszłym,
- u osób długo chorujących na cukrzycę, z powikłaniami cukrzycy ze strony układu nerwowego (neuropatia autonomiczna),
- gdy niedawno wystąpiła hipoglikemia (np. w poprzednim dniu) albo rozwija się ona powoli,
- jeżeli stężenia cukru we krwi były niemal prawidłowe albo znacznie lepsze niż zazwyczaj,
- kiedy pacjent przyjmuje niektóre inne leki (patrz punkt 2 “Stosowanie leku EXUBERA z innymi lekami”).

W takim przypadku może dojść do rozwoju ciężkiej hipoglikemii (a nawet do utraty przytomności), zanim pacjent uświadomi sobie stan zagrożenia. Należy stale pamiętać o objawach ostrzegawczych. W razie potrzeby, częstsze kontrolowanie stężenia cukru we krwi umożliwia rozpoznanie objawów łagodnej hipoglikemii, które w innych przypadkach byłyby przeoczone. Jeżeli pacjent nie jest pewien, że potrafi rozpoznawać objawy ostrzegawcze, należy unikać sytuacji, w których wystąpienie hipoglikemii stanowiłoby zagrożenie dla pacjenta lub dla innych osób, np. takich jak prowadzenie samochodu.

#### **Jak postępować w razie hipoglikemii?**

1. Nie przyjmować więcej insuliny. Natychmiast przyjąć około 10 do 20 gramów cukru, np. w postaci glukozy, kostek cukru lub napoju osłodzonego cukrem (warto sprawdzić, jaka liczba łyżek lub kostek cukru albo tabletek glukozy odpowiada tej ilości). Uwaga: należy pamiętać, że sztuczne substancje słodzące oraz potrawy ze sztucznymi substancjami słodzącymi (np. napoje dietetyczne) nie są skuteczne w razie hipoglikemii.
2. Następnie zjeść coś, co na dłużej podniesie stężenia glukozy we krwi (np. chleb). Lekarz lub pielęgniarka powinien udzielić odpowiednich informacji na ten temat.
3. W razie nawrotu hipoglikemii należy ponownie spożyć 10 do 20 gramów cukru.
4. Natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeżeli nie udaje się opanować hipoglikemii lub gdy występują jej nawroty.

#### **Należy zawsze mieć przy sobie trochę cukru (co najmniej 20 gramów).**

Gdy pacjent nie może przelić albo jest nieprzytomny, należy podawać we wstrzyknięciu glukozę lub glukagon (lek, który zwiększa stężenie cukru we krwi). Zastosowanie wstrzyknięcia może być uzasadnione nawet wtedy, gdy nie ma pewności, że mamy do czynienia z hipoglikemią. Zaleca się przeprowadzenie testu stężenia cukru we krwi natychmiast po przyjęciu glukozy, aby potwierdzić wystąpienie hipoglikemii.

#### **W razie wystąpienia zbyt wysokiego stężenia cukru we krwi (hiperglikemii)**

Stężenie cukru we krwi może być zbyt wysokie, między innymi, w następujących sytuacjach:

- po przyjęciu zbyt małej dawki insuliny, albo, gdy była ona mniej skuteczna, np. wskutek nieprawidłowego przechowywania;
- w razie mniejszego wysiłku fizycznego, stresu (pobudzenie emocjonalne), po urazie, w czasie i po operacji, w chorobach przebiegających z gorączką lub w przebiegu niektórych innych chorób;
- w razie równoczesnego przyjmowania pewnych innych leków albo, gdy były one przyjmowane niedawno (patrz punkt 2, “Stosowanie leku EXUBERA z innymi lekami”).

Objawami zbyt dużego stężenia cukru we krwi mogą być: pragnienie, częstomocz, uczucie zmęczenia, suchość skóry, zaczerwienienie skóry, utrata apetytu, niskie ciśnienie krwi, przyspieszona częstość pracy serca oraz obecność glukozy i ciał ketonowych w moczu, ból brzucha, szybkie i głębokie oddechy, senność lub nawet utrata przytomności mogą być objawami poważnego stanu (kwasicy ketonowej), wynikającego z braku insuliny.

**W razie wystąpienia któregośkolwiek z wymienionych wyżej objawów należy sprawdzić stężenie cukru we krwi oraz obecność ciał ketonowych w moczu.** Ciężka hiperglikemia lub kwasica ketonowa wymaga zawsze pomocy lekarskiej, zwykle w szpitalu.

**Należy mieć przy sobie informację, że jest się osobą chorą na cukrzycę.**

## **5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK EXUBERA**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu zapewnienia ochrony przed wilgocią.

Po otwarciu folii: przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C i zużyć w ciągu 3 miesięcy od otwarcia.

Blistrów nie przechowywać w chłodziarce i nie zamrażać.

Jeżeli lek EXUBERA jest nieprawidłowo opakowany lub opakowanie uległo zniszczeniu, nie należy stosować leku.

Nie stosować leku EXUBERA po upływie daty ważności, podanej na opakowaniu (EXP) lub na blistrach z dawką jednostkową.

Szczegółowe informacje dotyczące konserwacji inhalatora insulinowego znajdują się w Instrukcji użytkowania inhalatora insulinowego zamieszczonej na końcu tej ulotki..

## **6. INNE INFORMACJE**

### **Co zawiera lek EXUBERA**

- Substancją czynną jest insulina ludzka. Każdy blister z dawką jednostkową zawiera 1 mg lub 3 mg substancji czynnej, insuliny ludzkiej
- Pozostałe składniki leku to: mannitol, glicyna, cytrynian sodowy (w postaci dwuwodzianu), wodorotlenek sodowy

Przyjmując trzy oddzielne blistry 1 mg pacjent dostarcza więcej insuliny do płuc niż po przyjęciu pojedynczej dawki blistra 3 mg. Jeden blister 3 mg nie powinien być zastępowany trzema blistrami 1 mg (patrz punkt 2 „Stosowanie leku EXUBERA z innymi lekami” i punkt 3 „Jak stosować lek EXUBERA”).

Blistry z dawką jednostkową leku EXUBERA mogą być stosowane wyłącznie z użyciem inhalatora insulinowego.

### **Jak wygląda lek EXUBERA i co zawiera opakowanie**

Lek EXUBERA jest proszkiem do inhalacji, gotowym do użyciu, dostępnym w odrywanych blistrach oznakowanych napisem „1 mg EXUBERA” w kolorze zielonym lub napisem „3 mg EXUBERA” w kolorze niebieskim. Grzbiet blistrów zbiorczych 1 mg posiada jedną wypukłą linię oraz pojedyncze blistry, z których każdy ma wypukłą kropkę. Grzbiet blistrów zbiorczych 3 mg posiada trzy wypukłe linie oraz pojedyncze blistry, z których każdy ma trzy wypukłe kropki. W każdym opakowaniu jednostkowym znajduje się 6 blistrów, a na jednej podkładce 5 opakowań jednostkowych. Podkładka jest zabezpieczona torebką z folii, w której znajduje się środek pochłaniający wilgoć, utrzymujący lek w stanie suchym. Środka tego nie należy spożywać.

Lek EXUBERA jest dostępny w następujących wielkościach opakowań:

- Opakowanie zawierające 30, 60, 90, 180 lub 270 blistrów perforowanych PCV/aluminium z pojedynczą dawką 1 mg
- Opakowanie zawierające 30, 60, 90, 180 lub 270 blistrów perforowanych PCV/aluminium z pojedynczą dawką 3 mg
- Zestaw zawierający 60 blistrów perforowanych PCV/aluminium z pojedynczą dawką 1 mg (2 torebki) i 2 dodatkowe głowice rozpylające (IRU)
- Zestaw zawierający 270 blistrów perforowanych PCV/aluminium z pojedynczą dawką 1 mg (9 torebek) i 6 dodatkowych głowic rozpylających (IRU)
- Zestaw zawierający 60 blistrów perforowanych PCV/aluminium z pojedynczą dawką 3 mg (2 torebki) i 2 dodatkowe głowice rozpylające (IRU)

- Zestaw zawierający 90 blistrów perforowanych PCV/aluminium z pojedynczą dawką 1 mg (3 torebki), 1 inhalator insulinowy, 1 dodatkową komorę oraz 2 dodatkowych głowic rozpylających (IRU)
- Zestaw zawierający 180 blistrów perforowanych PCV/aluminium z pojedynczą dawką 3 mg (6 torebek) i 2 dodatkowe głowice rozpylające (IRU)
- Zestaw zawierający 270 blistrów perforowanych PCV/aluminium z pojedynczą dawką 3 mg (9 torebek) i 6 dodatkowych głowic rozpylających (IRU)
- Zestaw zawierający 90 blistrów perforowanych PCV/aluminium z pojedynczą dawką 1 mg (3 torebki), 1 inhalator insulinowy, 1 dodatkową komorę oraz 2 dodatkowych głowic rozpylających (IRU)
- Zestaw zawierający 90 blistrów perforowanych PCV/aluminium z pojedynczą dawką 3 mg (3 torebki), 1 inhalator insulinowy, 1 dodatkową komorę oraz 2 dodatkowych głowic rozpylających (IRU)

Dostępne są zestawy zawierające dodatkowy inhalator, dodatkowe głowice rozpylające i komory.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne na rynku.

#### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Wielka Brytania.

Wytwórca: Heinrich Mack Nachf. GmbH & Co. KG, Heinrich Mack Strasse 35, 89257, Illertissen, Niemcy.

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących leku EXUBERA należy skontaktować się z lokalnym telefonicznym centrum informacyjnym dla pacjenta.

#### **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 220174

#### **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 42 00

**Deutschland**

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

**Eesti**

EXUBERA Kliendi Tugikeskus  
Tel: + 372 6 405 328

**Ελλάδα**

Κέντρο Εξυπηρέτησης και Ενημέρωσης  
Πελατών του EXUBERA  
Τηλ: 80011 83333  
Τηλ: + 30 210 6785 800

**España**

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

**France**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

Customer Care locale di EXUBERA  
Tel: 0800 021354  
Tel: + 39 06 3318 21

**Κύπρος**

Κέντρο Εξυπηρέτησης και Ενημέρωσης  
Πελατών του EXUBERA  
Τηλ: 800 92656  
Τηλ: + 357 22 81 80 87

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

EXUBERA Centrum starostlivosti o pacientov  
Tel: 0800 101 001  
Tel: + 421 2 5941 8500

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**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

**Data zatwierdzenia ulotki**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## INSTRUKCJA UŻYTKOWANIA INHALATORA INSULINOWEGO

Przed zastosowaniem inhalatora insulinowego należy dokładnie przeczytać informację dla użytkownika.

Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.

Przed zastosowaniem inhalatora insulinowego należy zawsze upewnić się, że dostępne są odpowiednie blistry.

Należy także przeczytać ulotkę informacyjną dla pacjenta o leku EXUBERA 1 mg lub 3 mg, w postaci proszku do inhalacji przygotowanego do podania.

### WYMIANA INHALATORA I GŁOWICY ROZPYLAJĄCEJ

Inhalator insulinowy należy wymienić po roku od daty jego pierwszego zastosowania.

Głowicę rozpylającą (IRU) w inhalatorze insulinowym należy wymieniać co 2 tygodnie. Głowicę rozpylającą (IRU) należy wymienić w przypadku narażenia inhalatora na działanie wilgoci np. w zaparowanej łazience.

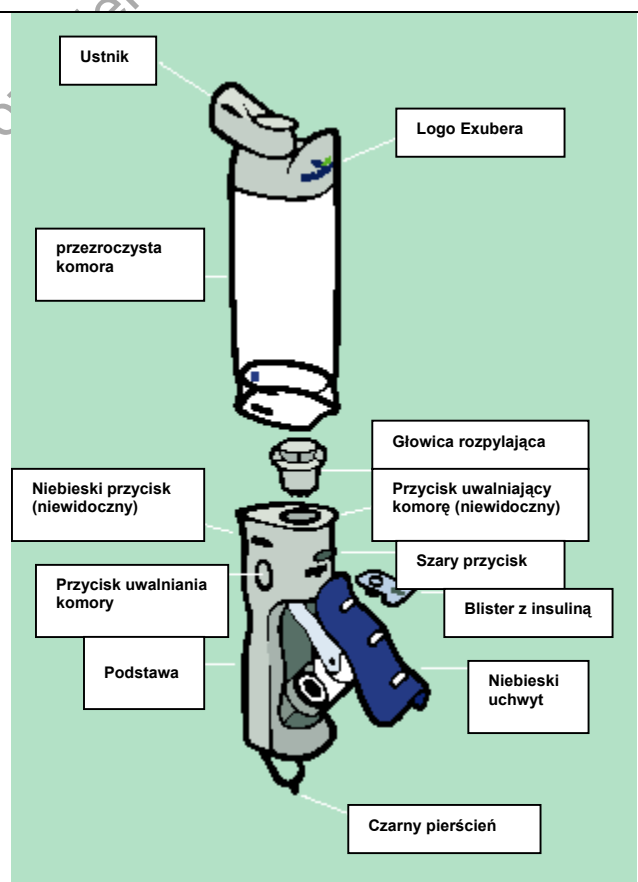
### SPOSÓB PRZECHOWYWANIA INHALATORA INSULINOWEGO

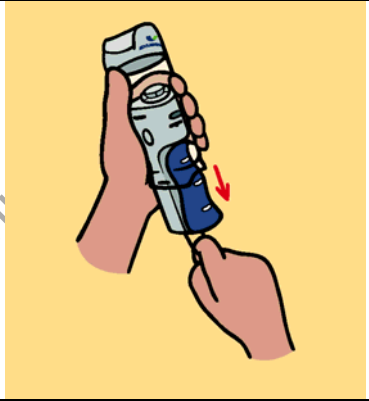
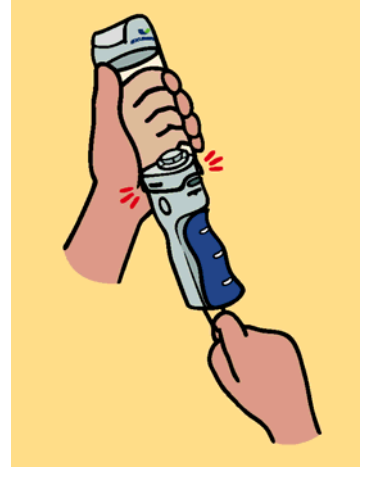
Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

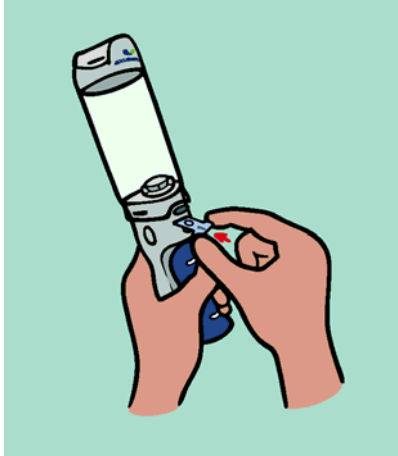
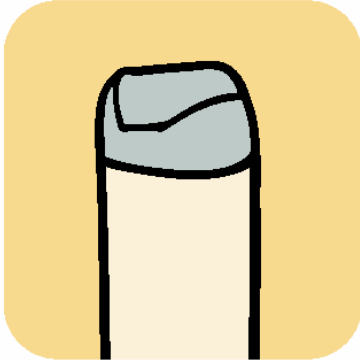
Inhalator insulinowy należy przechowywać w suchym miejscu, w temperaturze pokojowej.

Inhalatora insulinowego nie należy przechowywać w chłodziarce lub zamrażarce.

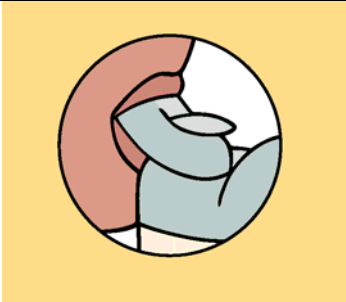
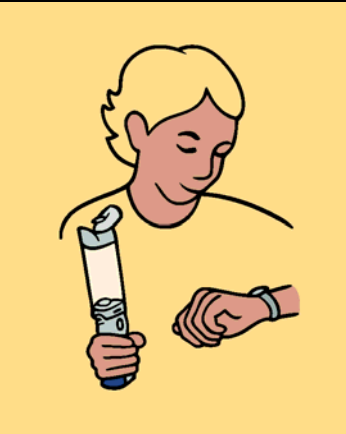
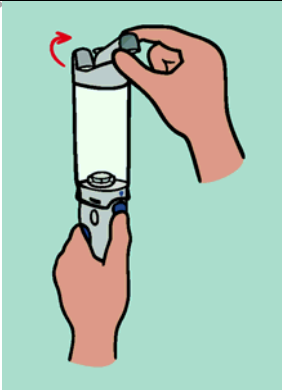
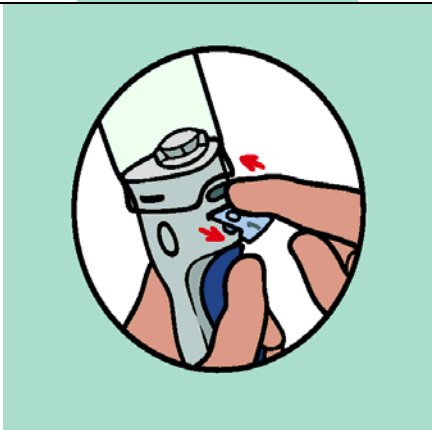
**NALEŻY SIĘ ZAPOZNAĆ Z  
POSZCZEGÓLNYMI ELEMENTAMI  
INHALATORA INSULINOWEGO**



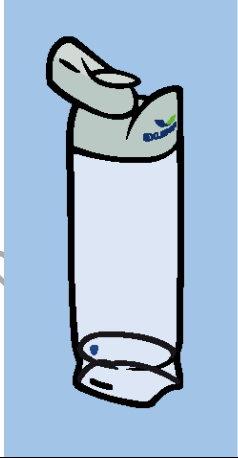
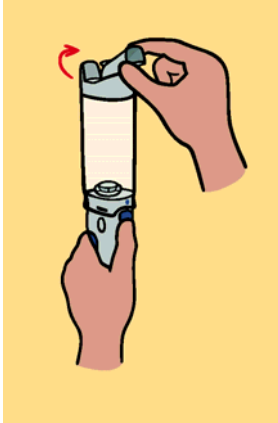
| JAK PRZYJMOWAĆ DAWKĘ LEKU                                                                                                                                                       |                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. Przygotowanie inhalatora insulinowego</b>                                                                                                                                 |                                                                                      |
| <p>Trzymać inhalator insulinowy w ręku.<br/>Upewnić się, że napis “EXUBERA” na górnej części inhalatora jest zwrócony do pacjenta.</p>                                          |    |
| <p>Trzymać czarny pierścień w dolnej części podstawy i użyć go do odcignięcia podstawy od komory.</p>                                                                           |   |
| <p>W momencie, gdy inhalator jest całkowicie rozciągnięty i zablokowany, można usłyszeć kliknięcie. Dolna część komory <b>MUSI SIĘ ZNAJDOWAĆ</b> powyżej szarego przycisku.</p> |  |

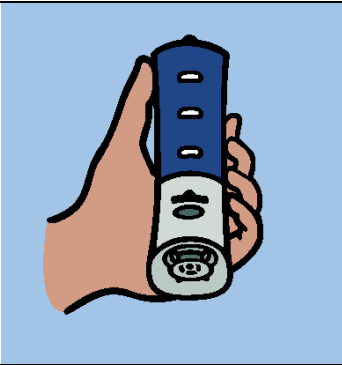
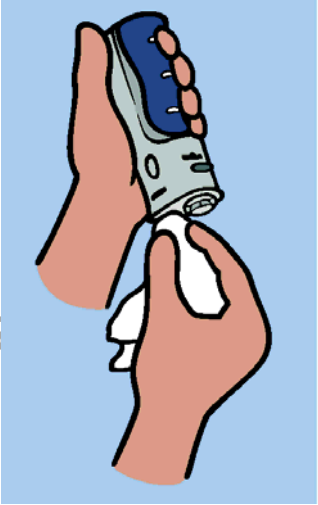
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>2. Wkładanie blistra z insuliną</b></p> <p>Trzymać blister z insuliną w taki sposób, żeby strona z nadrukiem była skierowana ku górze, a nacięcie było skierowane w stronę inhalatora insulinowego. Włożyć blister.</p> <p>Na blistrze 1 mg znajduje się zielony nadruk i wypukła kropka na każdym z wystających końców blistra.</p> <p>Na blistrze 3 mg znajduje się niebieski nadruk i trzy wypukłe kropki na każdym z wystających końców blistra.</p> <p>Wystające kropki są wyczuwalne nawet, kiedy blister został już włożony w celu zapewnienia, że została użyta odpowiednia dawka.</p> |                                                                                         |
| <p>Wsunąć blister z insuliną prosto w szczelinę tak daleko, jak to możliwe.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                        |
| <p><b>3. Przygotowanie do przyjęcia dawki</b></p> <p>Upewnić się, że ustnik jest zamknięty.</p> <p>Odciągnąć niebieski uchwyt tak daleko, jak to jest możliwe.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |   |

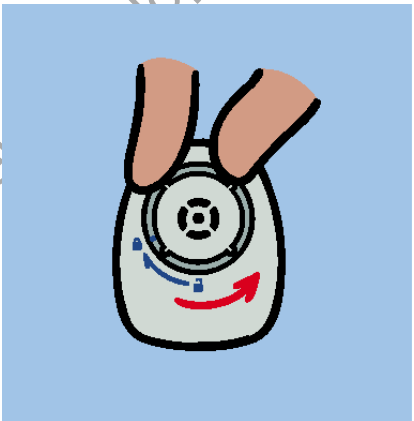
|                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Ścisnąć uchwyt do momentu usłyszenia odgłosu zatrzaśnięcia się.</p>                                                                                                                                                                                                                    |     |
| <p>Stanąć lub usiąść prosto.<br/>Oddychać normalnie.</p>                                                                                                                                                                                                                                  |     |
| <p><b>4. Inhalowanie dawki insuliny</b></p>                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                       |
| <p><b>Opisane poniżej kroki należy wykonywać bezpośrednio jeden po drugim.</b></p> <p>Trzymać inhalator insulinowy pionowo, z niebieskim przyciskiem skierowanym do siebie. Nacisnąć niebieski przycisk do usłyszenia kliknięcia. Obserwować jak w komorze pojawi się obłok insuliny.</p> |  |
| <p>Po pojawieniu się obłoku, natychmiast obrócić ustnik. Powinien on teraz być skierowany w stronę do pacjenta.</p>                                                                                                                                                                       |  |

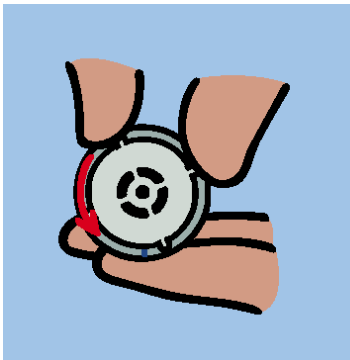
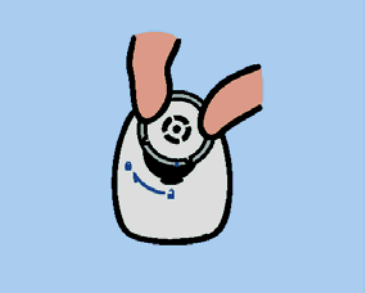
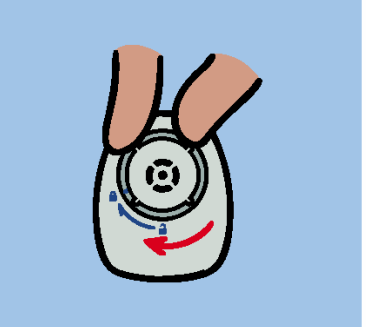
|                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Szybko objąć ustami ustnik</b>, żeby nie dochodziło do wydostawania się insuliny.</p> <p>Nie blokować otworu ustnika językiem ani zębami. Nie dmuchać w ustnik. Powoli i głęboko wdychać obłok insuliny przez usta w trakcie jednego wdechu.</p> |    |
| <p><b>Nie należy dmuchać w ustnik.</b></p> <p>Wyjąć ustnik z ust.</p> <p>Zamknąć usta i zatrzymać oddech przez 5 sekund.</p> <p><b>Zrobić normalny wydech.</b></p>                                                                                     |    |
| <p><b>5. Po przyjęciu dawki</b></p> <p>Obrócić ustnik z powrotem do pozycji zamkniętej.</p>                                                                                                                                                            |   |
| <p>Nacisnąć szary przycisk i wyjąć blister z insuliną.</p> <p>Gdyby było konieczne jednoczesne przyjęcie insuliny z większej liczby blistrów, powtórzyć kroki 2, 3 i 4.</p>                                                                            |  |

|                                                                                                                                                                       |                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>6. Po przyjęciu całej dawki insuliny</b></p> <p>Nacisnąć jednocześnie po obu stronach podstawy przyciski zwolnienia komory.<br/>Wcisnąć podstawę do komory.</p> |    |
| <p><b>KONSERWACJA INHALATORA INSULINOWEGO</b></p>                                                                                                                     |                                                                                      |
| <p>Wykonywanie opisanych poniżej czynności umożliwia zachowanie inhalatora insulinowego w czystości i zapewnia jego prawidłowe działanie.</p>                         |                                                                                      |
| <p><b>Rozkładanie inhalatora insulinowego</b></p>                                                                                                                     |                                                                                      |
| <p>Chwycić inhalator insulinowy tak, aby napis EXUBERA na górnej części był skierowany do pacjenta.</p>                                                               |   |
| <p>Chwycić i pociągnąć za czarny pierścień na podstawie, odciągając podstawę od komory.</p>                                                                           |  |

|                                                                                                                                                                        |                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Jedną ręką naciskać oba przyciski do zwalniania komory po bokach podstawy, jednocześnie drugą ręką odciągając podstawę od komory na czas przechowywania.</p>        |    |
| <p><b>Czyszczenie</b></p>                                                                                                                                              |                                                                                      |
| <p><b>Komora i ustnik – raz na tydzień</b></p>                                                                                                                         |   |
| <p><b>Sposób czyszczenia</b><br/>Rozłożyć inhalator insulinowy.</p>                                                                                                    | <p><b>Patrz powyżej.</b></p>                                                         |
| <p>Obrócić ustnik do pozycji otwartej.</p>                                                                                                                             |  |
| <p>Zwilżyć czystą miękką ściereczkę i użyć łagodnego mydła w płynie do wytarcia komory i ustnika z zewnątrz i od środka. NIE wkładać komory do zmywarki do naczyń.</p> |                                                                                      |
| <p>Dokładnie spłukać mydło z komory i ustnika ciepłą wodą.</p>                                                                                                         |                                                                                      |
| <p>Pozostawić do wyschnięcia. Upewnić się, że nie pozostały kropelki wody, a następnie zamknąć ustnik. Złożyć komorę z podstawą.</p>                                   |                                                                                      |
| <p>Instrukcja składania komory z podstawą znajduje się w punkcie “Składanie inhalatora insulinowego”.</p>                                                              |                                                                                      |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Jeżeli komora po umyciu nie wyschnie przed przyjęciem kolejnej dawki, należy użyć dodatkowej komory.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                      |
| <p><b>Podstawa – raz na tydzień</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |
| <p><b>Sposób czyszczenia</b></p> <p><b>Nie wkładać podstawy do wody.</b></p> <p><b>Nie moczyć wnętrza głowicy rozpylającej i (IRU).</b></p> <p><b>Nie używać mydła ani żadnego środka czyszczącego.</b></p> <p>Zwilżyć wodą czystą miękką ściereczkę.</p> <p>Przy wycieraniu górnej części podstawy zachować ostrożność, aby do głowicy rozpylającej nie dostała się woda. W tym czasie nie wyjmować głowicy rozpylającej. Niebieski uchwyt powinien być zamknięty.</p> <p>Wytrzeć jedynie GÓRNĄ CZĘŚĆ i POWIERZCHNIĘ ZEWNĘTRZNĄ podstawy. Nie wycierać szczeliny, w którą wkłada się blister.</p> |   |
| <p><b>Złożyć inhalator insulinowy</b></p> <p>Ustawić górną część podstawy równolegle z otwartym końcem komory. Niebieski punkt na dolnej części komory musi się znajdować po tej samej stronie, co niebieski przycisk. Ścisnąć oba przyciski uwalniania komory, z boku podstawy, w tym samym czasie. Włożyć podstawę w komorę na czas przechowywania.</p>                                                                                                                                                                                                                                          |  |
| <p>Inhalator insulinowy należy przechowywać w suchym miejscu, w temperaturze pokojowej.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                      |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>WYMIANA GŁOWICY ROZPYLAJĄCEJ (IRU)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                      |
| <p><b>Wymiana głowicy rozpylającej - co dwa tygodnie</b></p> <p>Należy unikać stosowania leku EXUBERA w warunkach zwiększonej wilgotności np. w zaparowanej po kąpeli łazience, gdyż zazwyczaj powoduje to, że przyjmowana dawka może być mniejsza niż zalecona (w celu uzyskania dalszych wskazówek należy zapoznać się z treścią ulotki dla pacjenta). Przypadkowe narażenie inhalatora na działanie wilgoci podczas jego zastosowania, zazwyczaj powoduje zmniejszenie przyjmowanej dawki. W takim przypadku należy wymienić głowicę rozpylającą (IRU) przed następną inhalacją.</p> |    |
| <p><b>Sposób wymiany</b></p> <p><u>Wyjąć używaną poprzednio głowicę rozpylającą (IRU)</u></p> <p>Po zdjęciu komory z podstawy (patrz “Rozkładanie inhalatora insulinowego”), trzymać podstawę w rękę tak, aby szary przycisk był skierowany w stronę pacjenta. Obrócić głowicę rozpylającą (IRU) o jedną czwartą obrotu zgodnie z ruchem wskazówek zegara, w kierunku symbolu oznaczającego odblokowanie.</p>                                                                                                                                                                           |   |
| <p>Uchwycić głowicę rozpylającą (IRU), zdjąć ją z podstawy i usunąć.</p> <p>Zużytą głowicę rozpylającą (IRU) należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami albo skonsultować się z fachowym pracownikiem służby zdrowia.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><u>Założyć nową głowicę rozpylającą (IRU)</u></p> <p>Wyjąć głowicę rozpylającą (IRU) z opakowania.</p> <p>Trzymać nową głowicę w taki sposób, że jej górna część jest skierowana do pacjenta. Widać na niej niebieską linię. Trzymając głowicę rozpylającą jedną ręką, przekręcić górną część zgodnie z kierunkiem ruchu wskazówek zegara, do oporu.</p>                                                                                      |    |
| <p>Ustawić w jednej pozycji niebieską linię na górnej części głowicy rozpylającej i symbol oznaczający odblokowanie na górnej części podstawy.</p> <p>Wcisnąć głowicę rozpylającą (IRU) delikatnie w podstawę. Nie używać siły, głowica powinna lekko osadzić się we właściwym miejscu. (Jeżeli nowa głowica rozpylająca nie znajdzie się we właściwym miejscu albo przylega bardzo ciasno, należy ją wyjąć i spróbować ją włożyć ponownie).</p> |    |
| <p>Obrócić górną część głowicy rozpylającej (IRU) zgodnie z ruchem wskazówek zegara, aż niebieska linia będzie wskazywała na symbol oznaczający zablokowanie na górnej części podstawy. Nowa głowica rozpylająca jest umieszczona we właściwym miejscu.</p>                                                                                                                                                                                      |  |