

**DODATEK I**

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

EXUBERA 1 mg prašek za inhaliranje, odmerjen

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En enoodmerni pretisni omot vsebuje 1 mg humanega insulina.

Izpostavljenost humanemu insulinu je po uporabi treh 1-mg pretisnih omotov bistveno večja kot po uporabi enega samega 3-mg pretisnega omota. Zato 3-mg pretisni omot ni zamenljiv s tremi 1-mg pretisnimi omoti (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2).

Izdelano s tehnologijo rekombinantne DNA v bakteriji *Escherichia coli*.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za inhaliranje, odmerjen.

Bel prašek.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

EXUBERA je indicirana za zdravljenje odraslih bolnikov z diabetesom mellitusom tipa 2, ki ni ustrezno urejen s peroralnimi antidiabetiki in potrebujejo insulinsko terapijo.

EXUBERA je indicirana tudi kot dodatek dolgo- ali srednjedolgo- delujočemu subkutanemu insulinu za zdravljenje odraslih bolnikov z diabetesom mellitusom tipa 1, pri katerih možne koristi dodanega inhaliranega insulina prevladajo nad možnimi tveganji (glejte poglavje 4.4).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

EXUBERA (humani insulin za inhaliranje) je hitro delujoč insulin za uporabo pri sladkorni bolezni tipa 1 ali tipa 2. Humani insulin za inhaliranje lahko uporabljamo samega ali v kombinaciji s peroralnimi antidiabetiki in/ali dolgo- ali srednjedolgo- delujočimi subkutano apliciranimi insulini za optimizacijo glikemične kontrole.

EXUBERA je na voljo v 1-mg in 3-mg enoodmernih pretisnih omotih, ki so namenjeni samo uporabi skozi pljuča s peroralnim inhaliranjem z insulinskim inhalatorjem.

Zaporedno inhaliranje treh 1-mg pretisnih omotov za enkratni odmerek povzroči bistveno večjo izpostavljenost insulinu kot inhaliranje enega 3-mg pretisnega omota za enkratni odmerek. Zato se enega 3-mg pretisnega omota za enkratni odmerek ne sme nadomestiti s tremi 1-mg (glejte poglavja 2, 4.4 in 5.2).

Humani insulin za inhaliranje začne hitreje delovati kot subkutano apliciran hitro delujoč humani insulin. Zaradi hitrega nastopa delovanja morate humani insulin za inhaliranje dajati največ 10 minut pred začetkom obroka.

Začetno in nadaljne odmerjanje (odmerek in časovni razpored jemanja zdravila) mora zdravnik določiti za vsakega bolnika posebej in ju prilagoditi bolnikovemu individualnemu odzivu in potrebam (npr. dieti, telesni aktivnosti in načinu življenja).

#### Dnevni odmerki in dnevni čas uporabe zdravila

Za odmerjanje insulina ni trdnih pravil. Vendar priporočeni začetni dnevni odmerek temelji na naslednji formuli:

telesna masa (kg) X 0,15 mg/kg = celotni dnevni odmerek (mg). Celotni dnevni odmerek je treba razdeliti v tri odmerke, ki se dajejo pred obroki.

Okvirne smernice za začetne odmerke zdravila EXUBERA, aplicirane pred obroki, na podlagi bolnikove telesne mase, kaže preglednica 1:

telesna masa bolnika	začetni odmerek na obrok	približni odmerek (i.e.)	število 1-mg pretisnih omotov na odmerek	število 3-mg pretisnih omotov na odmerek
30 do 39,9 kg	1 mg na obrok	3 i.e.	1	-
40 do 59,9 kg	2 mg na obrok	6 i.e.	2	-
60 do 79,9 kg	3 mg na obrok	8 i.e.	-	1
80 do 99,9 kg	4 mg na obrok	11 i.e.	1	1
100 do 119,9 kg	5 mg na obrok	14 i.e.	2	1
120 do 139,9 kg	6 mg na obrok	16 i.e.	-	2

#### **Preglednica 1: Okvirne smernice za začetno odmerjanje EXUBERE pred obroki (na podlagi bolnikove telesne teže).**

1-mg pretisni omot inhaliranega insulina ustreza približno 3 i.e. subkutano injiciranega hitrodelujočega humanega insulina. 3-mg pretisni omot inhaliranega insulina ustreza približno 8 i.e. subkutano injiciranega hitrodelujočega humanega insulina. Preglednica 1 prikazuje približno enakovreden odmerek v i.e. hitrodelujočega humanega insulina za začetne odmerke EXUBERE pred obroki v mg.

Zato je treba EXUBERO pri bolnikih z nizko telesno maso uporabljati previdno. EXUBERE ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih, ki potrebujejo prilagoditve odmerka, manjše od 1 mg (glejte poglavje 4.4).

Prilagoditev odmerka utegne biti potrebna na podlagi velikosti obroka in hranilni sestavi, dnevnega časa (večje potrebe po insulinu zjutraj), koncentracije glukoze v krvi pred obrokom, nedavne ali predvidene telesne aktivnosti.

Med interkurentno boleznijo dihal (npr. bronhitis, infekcije zgornjih dihal) utegne biti potrebno natančno spremljanje koncentracij glukoze v krvi in prilagajanje odmerka na individualni podlagi (glejte poglavje 4.4).

Za nadaljnje podrobnosti o načinu uporabe insulinskega inhalatorja glejte navodila za uporabo (Navodilo za uporabo insulinskega inhalatorja).

#### Okvare jeter in ledvic

Pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic utegnejo biti potrebe po insulinu zmanjšane.

## Otroci in mladostniki

Pri pediatričnih bolnikih s sladkorno boleznijo niso dokazali dolgoročne varnosti humanega insulina za inhaliranje, zato ne priporočamo njegove uporabe pri bolnikih, mlajših od 18 let (glejte poglavje 5.2).

## Starejši bolniki

Izkušnje z inhaliranim insulinom pri bolnikih, starih  $\geq 75$  let, so omejene.

## Kongestivno srčno popuščanje

Izkušnje z inhaliranim insulinom pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem so zelo omejene in zato se njegova uporaba ne priporoča pri bolnikih, pri katerih je delovanje pljuč pomembno zmanjšano.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Hipoglikemija.

Med zdravljenjem z zdravilom EXUBERA bolniki ne smejo kaditi, v poštev za zdravljenje s tem zdravilom pridejo samo bolniki, ki so prenehali kaditi vsaj 6 mesecev pred začetkom zdravljenja. Če bolnik začne ali spet začne kaditi, je treba zdravilo EXUBERA zaradi zvečanega tveganja hipoglikemije nemudoma ukiniti in uporabiti alternativno zdravljenje (glejte poglavje 5.2).

Slabo urejena, nestabilna ali huda astma.

Huda kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) (stadij III ali IV po GOLD).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Bolniki, ki jih začnete zdraviti z zdravilom EXUBERA, morajo prejeti izčrpna navodila o uporabi insulinskega inhalatorja (glejte Navodila za uporabo insulinskega inhalatorja). Bolniki morajo vdihniti insulinski prašek iz ustnika v enem samem počasnem in enakomernem vdihu. Bolniki naj nato zadržijo dih za 5 sekund in normalno izdihnejo. Uporabljati morajo dosledno in standardno tehniko inhaliranja, s čimer bodo zagotovili tako optimalni kot vedno enak vnos zdravila.

Bolniki zdravila med uporabo ne smejo izpostaviti zelo vlažnemu okolju oz. okolju z veliko relativno vlažnostjo (npr. kopalnica, polna pare).

Če je insulinski inhalator med uporabo po nepazljivosti izpostavljen izredno vlažnemu okolju, to najverjetneje povzroči, da sprosti manjši odmerek insulina. V takšnem primeru je treba nastavek za sproščanje insulina (Insulin release unit - IRU) pred naslednjo inhalacijo zamenjati (glejte poglavje 6.6).

## Odmerjanje

Prehod bolnika z ene vrste insulina na drugo mora potekati pod strogim zdravniškim nadzorstvom, kajti posledica je lahko spremenjeno odmerjanje.

Izpostavljenost insulinu je po zaporedni inhalaciji treh 1-mg pretisnih omotov za enkratni odmerek bistveno večja kot po inhalaciji enega 3-mg pretisnega omota za enkratni odmerek. Zato se enega 3-mg pretisnega omota za enkratni odmerek ne sme nadomestiti s tremi 1-mg (glejte poglavja 2, 4.2 in 5.2).

Če bolnik trenutno nima na voljo 3-mg pretisnega omota, naj uporabi dva 1-mg pretisna omota in naj natančno nadzira glukozo v krvi.

1-mg pretisni omot inhaliranega insulina ustreza približno 3 i.e. subkutano injiciranega hitrodelujočega humanega insulina. Zato je treba EXUBERO pri bolnikih z majhno telesno maso uporabljati previdno. EXUBERE ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih, ki potrebujejo prilagoditve odmerka, manjše od 1 mg (glejte poglavje 4.2).

### Hipoglikemija

Hipoglikemija, ki je na splošno najpogostejši neželeni učinek zdravljenja z insulinom in tudi zdravljenja z zdravilom EXUBERA in številnimi peroralnimi antidiabetiki, se lahko pojavi, če je odmerek insulina prevelik glede na potrebo po njem. Težki napadi hipoglikemije, posebno še, če se ponavljajo, lahko povzročijo nevrološke okvare. Dolgotrajne ali težke hipoglikemične epizode so lahko smrtno nevarne.

Simptomi hipoglikemije se navadno pojavijo nenadoma. Lahko obsegajo hladen znoj, hladno bledo kožo, utrujenost, živčnost ali tremor, tesnobo, nenavadno utrujenost ali šibkost, zmedenost, oteženo koncentriranje, zaspanost, čezmerno lakoto, spremembe vida, glavobol, navzejo in palpitacije. Težka hipoglikemija lahko povzroči nezavest in/ali konvulzije, začasno ali trajno okvaro delovanja možganov ali celo smrt.

Hipoglikemijo lahko običajno popravimo s takojšnjim zaužitjem ogljikovih hidratov. Da bi lahko bolniki nemudoma ukrepali, morajo vedno nositi s seboj glukozo.

Opustitev obroka ali nenačrtovana naporna telesna aktivnost lahko povzroči hipoglikemijo. Bolnikom, ki se jim kontrola glukoze v krvi možno izboljša npr. z intenzivnim insulinskim zdravljenjem, se lahko spremenijo običajni opozorilni simptomi hipoglikemije, zato jim moramo ustrezno svetovati.

Pri bolnikih z dolgotrajno sladkorno boleznijo lahko običajni opozorilni simptomi izginejo.

Nekateri bolniki, ki so po prehodu z insulina živalskega izvora na humani insulin doživeli hipoglikemične reakcije, so poročali, da so bili zgodnji opozorilni simptomi hipoglikemije manj izraženi ali drugačni kot pri njihovem prejšnjem insulinu.

Pred potovanjem skozi različne časovne pasove je treba bolniku svetovati, naj se posvetuje z zdravnikom, ker utegne to pomeniti, da bo moral bolnik jemati insulin in uživati dnevne obroke ob drugih časih kot sicer.

Nezadostno odmerjanje ali prekinitve zdravljenja, posebno pri diabetikih, odvisnih od insulina, lahko povzročijo hiperglikemijo in diabetično ketoacidozo, ki lahko povzročita smrt.

Kadar to zdravilo uporabljamo skupaj z drugimi antidiabetiki, je treba odmerek vsakega zdravila skrbno prilagoditi, da določite optimalni odmerek, ki je potreben za doseg želenega farmakološkega učinka.

Potrebe po insulinu se lahko spremenijo med interkurentnimi stanji, na primer boleznimi, čustvenimi motnjami ali stresom.

### Varnost za dihala

#### Obstoječe bolezni dihal

Bolniki s pljučnimi boleznimi, kakršni sta astma in KOPB, ne smejo uporabljati EXUBERE, ker so podatki, ki bi govorili v prid varne uporabe tega zdravila pri takšnih bolnikih, pomanjkljivi.

Sočasna uporaba bronhodilatatorjev, kot je salbutamol, lahko poveča absorpcijo EXUBERE in zato lahko poveča tveganje za hipoglikemijo, kadar je uporabljen za odpravo akutnih respiratornih simptomov (glejte poglavje 4.5).

### Dihala

Le redko se utegne pojaviti bronhospazem. Bolniki, pri katerih bi se pojavila takšna reakcija, naj prekinejo z jemanjem zdravila EXUBERA in si takoj priskrbijo zdravniški pregled. Pri ponovni uporabi zdravila EXUBERA je potrebno skrbno ovrednotenje tveganja, zdravilo se sme ponovno uvesti samo ob strogem zdravniškem nadzoru in ustreznih medicinskih kapacitetah.

### Zmanjšano delovanje pljuč

V kliničnih študijah so opazili majhne, a dosledne razlike med različno zdravljenimi skupinami glede zmanjšanja pljučnih funkcij (posebno še forsiranega ekspiracijskega volumna ( $FEV_1$ )), kjer so bili rezultati ugodnejši pri preiskovancih, zdravljenih s primerjalnimi zdravili. V kliničnih študijah, ki so trajale do dve leti dolgo, od 3. do 6. meseca naprej ni bilo pospešenega zmanjševanja. Te majhne razlike med različno zdravljenimi skupinami so izzvenele v 6 tednih po prekinitvi 2 leti trajajočega zdravljenja (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Vsi bolniki, ki začenjajo uporabljati EXUBERO, morajo opraviti izhodiščno preiskavo pljučne funkcije (npr. spirometrijo za določitev  $FEV_1$ ). Učinkovitost in varnost humanega insulina za inhaliranje pri bolnikih z izhodiščnim  $FEV_1 < 70\%$  nista bili določeni in uporaba humanega insulina za inhaliranje pri tej populaciji ni priporočljiva. Po prvih 6 mesecih zdravljenja je priporočljiva ponovna ocena pljučne funkcije. Če je po 6 mesecih opazno zmanjšanje  $FEV_1 < 15\%$ , je treba spirometrijo ponoviti čez eno leto in nato enkrat na leto. Če je po 6 mesecih opazno zmanjšanje za 15-20 % ali 500 ml od izhodiščnega izvida, je treba spirometrijo ponoviti čez 3 mesece.

Pri bolnikih, ki se jim  $FEV_1$  potrjeno (npr. na vsaj dveh zaporednih testiranjih, 3 do 4 tedne ločeno) zmanjša za  $> 20\%$  v primerjavi z izhodiščnim  $FEV_1$ , je treba zdravljenje z EXUBERO prekiniti in bolnika nadzirati, kot je klinično indicirano. Pri bolnikih, ki se jim delovanje pljuč popravi, ni izkušenj s ponovno uvedbo EXUBERE.

Bolnike, ki se jim med zdravljenjem z EXUBERO pojavi dispneja, je treba pregledati glede pljučnih oz. srčnih vzrokov zanjo. V primeru pljučnega edema ali klinično pomembnega zmanjšanja delovanja pljuč je treba zdravljenje z EXUBERO prekiniti in bolnika prevesti na insulin za injiciranje.

### Interkurentne bolezni dihal

Zdravilo EXUBERA so v kliničnih preskušanjih dajali bolnikom z interkurentnimi boleznimi dihal (npr. bronhitis, infekcije zgornjih dihal). Nevarnost hipoglikemije ali poslabšane glikemične kontrole se pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom EXUBERA, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s subkutanim humanim insulinom, ni zvečala. Med interkurentnim obolenjem dihal utegne biti pri posameznih bolnikih potrebno natančno spremljanje koncentracij glukoze v krvi in prilagajanje odmerka (glejte poglavje 4.2). Z uporabo EXUBERE pri bolnikih s pljučnico ni izkušenj.

### Nekdanji kadilci

V kliničnih preskušanjih zdravila EXUBERA so zabeležili 6 novoodkritih primerov primarnega malignoma pljuč med bolniki, zdravljenimi z zdravilom EXUBERA, in 1 novoodkrit primer med bolniki, zdravljenimi s primerjalnim zdravilom. V obdobju trženja je bil opisan 1 primer primarnega malignoma pljuč pri bolniku, zdravljenim z zdravilom EXUBERA. Pri preučevanju izpostavljenosti preizkovanemu zdravilu v kontroliranih kliničnih preskušanjih zdravila EXUBERA je bila incidenca novoodkritega primarnega raka pljuč med uporabniki zdravila EXUBERA 0,130 (5 primerov na 3.800 bolnik-let) in med uporabniki primerjalnega zdravila 0,03 (1 primer na 3.900 bolnik-let) na 100 bolnik-let. Primerov je bilo premalo, da bi bilo mogoče ugotoviti, ali je njihovo pojavljanje

povezano z zdravilom EXUBERA. Vsi bolniki, pri katerih so odkrili raka pljuč, so imeli anamnezo kajenja cigaret.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Številne snovi vplivajo na presnovo glukoze, tako da utegne zaradi njih biti potrebna prilagoditev odmerka insulina.

Snovi, ki utegnejo zvečati hipoglikemični učinek in dovzetnost za hipoglikemijo, vključujejo peroralne antidiabetike, inhibitorje konvertaze angiotenzina (ACE), inhibitorje monoaminooksidaze (MAO), neselektivne blokatorje adrenergičnih receptorjev beta, salicilate in sulfonamidne antibiotike.

Uporaba salbutamola pred EXUBERO lahko povzroči večjo absorpcijo insulina (glejte poglavje 5.2).

Uporaba flutikazona pred EXUBERO ne vpliva na absorpcijo insulina (glejte poglavje 5.2). Aktivno kajenje močno poveča hitrost in obseg absorpcije EXUBERE, pasivna izpostavljenost nekadilcev tobačnemu dimu pa ju zmanjša (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Snovi, ki lahko zmanjšajo hipoglikemični učinek, vključujejo kortikosteroide, danazol, peroralne kontraceptive, ščitnične hormone, rastni hormon, simpatomimetike in tiazide. Oktreotid/lanreotid lahko potrebe po insulinu bodisi zmanjša bodisi zveča.

Blokatorji adrenergičnih receptorjev beta lahko prikrijejo simptome hipoglikemije. Alkohol lahko okrepi in podaljša hipoglikemični učinek insulina.

Dajanje zdravila EXUBERA 10 minut pred dajanjem salbutamola ni vplivalo na bronhodilatacijski odziv na salbutamol pri nediabetičnih osebah z blago do zmerno astmo.

Drugih zdravil, ki utegnejo zmanjšati absorpcijo skozi pljuča ali pljučno permeabilnost, niso proučevali. Pri uporabi humanega insulina za inhaliranje pri teh bolnikih priporočajo natančno spremljanje koncentracij glukoze v krvi in titriranje odmerka. Pri sočasni uporabi zdravila EXUBERA in takšnih zdravil je potrebna previdnost.

#### **4.6 Nosečnost in dojenje**

Z uporabo zdravila EXUBERA med nosečnostjo ni kliničnih izkušenj. Inhalirani insulin pogosto povzroči nastanek insulinskih protiteles, za katera ni znano, ali predstavljajo nevarnost za plod. Zato zdravila EXUBERA v nosečnosti ni dovoljeno uporabljati. Če bolnica, ki uporablja EXUBERO, zanosi, je treba EXUBERO nadomestiti z ustreznim subkutanim insulinom.

Pri doječih materah utegnejo biti potrebne prilagoditve insulinskega odmerka in diete.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Podobno kot pri drugih insulinih se lahko bolnikova sposobnost za koncentriranje in odzivanje zaradi hipoglikemije zmanjša. To lahko predstavlja nevarnost v situacijah, v katerih sta ti sposobnosti še posebno pomembni (npr. upravljanje avtomobila ali uporaba strojev).

#### **4.8 Neželeni učinki**

Varnost zdravila EXUBERA, bodisi samega bodisi v kombinaciji s subkutanim insulinom ali peroralnimi antidiabetiki, so ovrednotili v kliničnih študijah več kot 2700 bolnikov z diabetesom tipa 1 ali tipa 2, med drugim več kot 1975 odraslih, ki so bili izpostavljeni zdravilu več kot 6 mesecev, in več kot 745 odraslih, ki so bili zdravilu izpostavljeni več kot 2 leti.

Spodnja preglednica vsebuje neželene učinke, ki so jih opazili v kontroliranih kliničnih študijah, ki so zajele več kot 1970 bolnikov, izpostavljenih zdravilu EXUBERA.

<b>Telesni sistem</b>	<b>zelo pogosti (≥ 1/10)</b>	<b>pogosti (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>občasni (≥ 1/1000, &lt; 1/100)</b>
Infekcijske in parazitske bolezni			faringitis
Presnovne in prehranske motnje	hipoglikemija		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	dispneja produktivni kašelj vnetje žrela suho žrelo	epistaksa bronhospazem sopihanje disfonija faringolaringealna bolečina težave z mandeljni
Bolezni prebavil			suha usta
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			bolečina v prsih

Opomba: v celotnem kliničnem programu (vključno z nekontroliranimi podaljšanimi študij) so zabeležili dva primera plevralnega izliva, pri katerih ni bilo mogoče izključiti povezanosti s terapijo.

#### Hipoglikemija

Podobno kot pri drugih insulinih, je hipoglikemija najpogostejši neželeni učinek pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom EXUBERA.

#### Kašelj

Kašelj se je navadno pojavljal v nekaj sekundah do nekaj minutah po inhalaciji insulina in je bil, kar se izraženosti tiče, pretežno blag. Ta kašelj je sčasoma postajal manj izrazit. En odstotek bolnikov je prekinil zdravljenje z zdravilom EXUBERA zaradi kašlja.

#### Dispneja

Poročali so, da je bila večina (> 95 %) dispneje blage do zmerne. Od oseb, zdravljenih z zdravilom EXUBERA, jih je 0,4 % prekinilo zdravljenje zaradi dispneje.

#### Bolečina v prsih

O različnih torakalnih simptomih so poročali kot o neželenih učinkih, povezanih z zdravilom, in jih imenovali nespecifična bolečina v prsih. Za večino (> 95 %) teh dogodkov so poročali, da so bili blagi do zmerni. En preiskovanec v skupini z zdravilom EXUBERA, in eden v skupini s primerjalnim zdravilom sta prekinila zdravljenje zaradi bolečine v prsih. Pomembno je, da se incidenca neželenih dogodkov ne glede na vzrok, povezanih z boleznijo koronarnih arterij, na primer angino pektoris in miokardnim infarkt, ni povečala z uporabo EXUBERE.



## Drugi neželeni učinki

### Zmanjšanje FEV<sub>1</sub>

V skupini z zdravilom EXUBERA so v primerjavi s skupino, zdravljeno s primerjalnim zdravilom, opazili majhne razlike v zmanjšanju FEV<sub>1</sub>. V kliničnih študijah, ki so trajale do 2 leti dolgo, po prvih 3-6 mesecih ni bilo pospešenega zmanjševanja. Prekinitev zdravljenja z zdravilom EXUBERA po 2 letih je povzročila izginotje razlik med skupinama z različnima zdraviloma v 6 tednih (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Zmanjšanje FEV<sub>1</sub> za  $\geq 15\%$  od izhodišča se je pojavilo pri bolnikih z diabetesom tipa 1 pri 1,3 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom EXUBERA, pri bolnikih z diabetesom tipa 2 pa pri 5,0 % bolnikov.

### Insulinska protitelesa

Insulinska protitelesa se lahko pojavijo med zdravljenjem z vsemi insulini, vključno z zdravilom EXUBERA. V kliničnih preskusih so se insulinska protitelesa razvila pogosteje in povprečne koncentracije insulinskih protiteles so bile višje pri bolnikih, ki so prešli s subkutanega humanega insulina na zdravilo EXUBERA, kot pri bolnikih, ki so ostali na subkutanem humanem insulinu. Koncentracije insulinskih protiteles so bile višje pri bolnikih z diabetesom tipa 1 kot pri tistih z diabetesom tipa 2 in so pri obeh skupinah dosegle plato po 6-12 mesecih izpostavljenosti. Ugotovili niso nikakršnega kliničnega pomena teh protiteles.

### Preobčutljivostne reakcije

Podobno kot pri drugih insulinih se generalizirane alergijske reakcije pojavljajo zelo redko. Takšne reakcije na insulin ali na pomožne snovi so lahko na primer povezane z generaliziranimi kožnimi reakcijami, angioedemom, bronhospazmom, hipotenzijo in šokom in so lahko smrtno nevarne (glejte poglavje 4.4 Dihala).

### Edem in refrakcijske očesne nenormalnosti

Zdravljenje z insulinom lahko povzroči retenco natrija in edeme. Po uvedbi zdravljenja z insulinom se lahko pojavijo refrakcijske očesne nenormalnosti. Ti učinki so navadno prehodni.

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Hipoglikemija se lahko pojavi zaradi presežka insulina glede na zaužito hrano, porabo energije ali oboje.

Blage epizode hipoglikemije navadno lahko zdravimo s peroralnimi ogljikovimi hidrati. Potrebno utegne biti prilagajanje odmerjanja zdravila, razporeditve obrokov ali telesne aktivnosti.

Težje epizode s komo, napadi krčev ali nevrološkimi okvarami lahko zdravimo z intramuskularnim/subkutanim glukagonom (0,5 do 1 mg) ali koncentrirano intravensko glukozo. Glukozo moramo dati intravensko tudi takrat, ko bolnik v 10 do 15 minutah ne reagira na glukagon.

Ko se bolniku vrne zavest, je priporočljivo peroralno zaužitje ogljikovih hidratov, s čimer preprečimo ponovitev hipoglikemične epizode.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

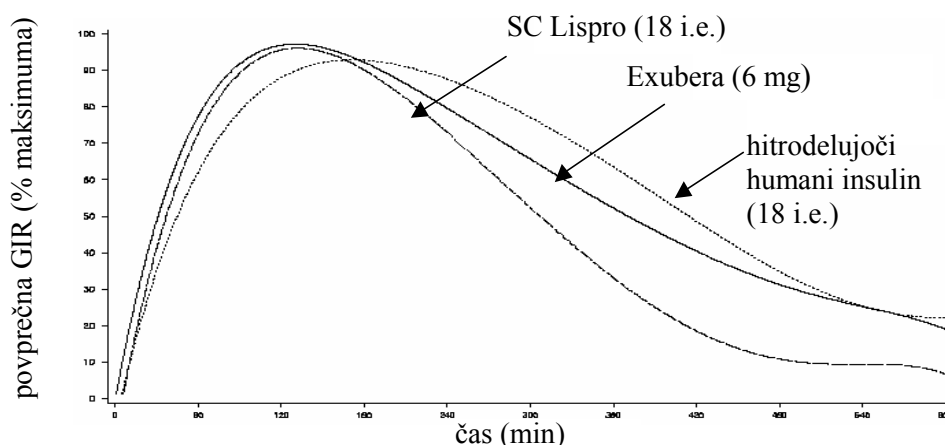
### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje diabetesa, oznaka ATC: A10AF01

## Način delovanja

Humani insulin znižuje glukozo v krvi in pospešuje anabolne učinke ter zmanjšuje katabolne učinke, zvečuje transport glukoze v celice in nastajanje glikogena v mišicah in jetrih ter izboljšuje izrabo piruvata. Zavira glikogenolizo in glukoneogenezo, zvečuje lipogenezo v jetrih in maščevju in zavira lipolizo. Pospešuje tudi privzem aminokislin v celice in pospešuje sintezo beljakovin in zvečuje privzem kalija v celice.

Humani insulin za inhaliranje, podobno kot hitro delujoči analogi insulina, ima hitrejši nastop aktivnosti zniževanja glukoze kot subkutano aplicirani hitro delujoči humani insulin. Trajanje aktivnosti zniževanja glukoze pri humanem insulinu za inhaliranje je primerljivo kot pri subkutano injiciranem hitro delujočem humanem insulinu in daljše kot pri hitro delujočih analogih insulina (glejte sliko 1).



**Slika 1.** Povprečna hitrost infuzije glukoze (GIR), normalizirana na GIRmax za zdravljenje vsakega preiskovanca v primerjavi s časom pri zdravih prostovoljcih.

Po inhalaciji humanega insulina nastopi aktivnost zniževanja glukoze v 10-20 minutah, učinek je največji približno 2 uri po inhalaciji. Delovanje traja približno 6 ur.

Pri bolnikih z diabetesom tipa 1 ali tipa 2 ima humani insulin za inhaliranje hitrejši nastop učinka glede zniževanja glukoze v prvih urah po odmerku kot subkutano injicirani hitro delujoči humani insulin.

Variabilnost aktivnosti zniževanja glukoze humanega insulina za inhaliranje je bila na splošno primerljiva s tisto pri subkutano apliciranem hitro delujočem humanem insulinu pri bolnikih z diabetesom mellitusom tipa 1 in 2.

Uporaba humanega insulina za inhaliranje kaže z zvečanjem pogostnosti in koncentracije protiteles. V prospektivni eksploratorni 6-mesečni študiji na bolnikih z diabetesom tipa 1 niso našli dokazov za spremembo farmakodinamike glukoze pri uporabi humanega insulina za inhaliranje.

## Podatki o kliničnih preskušanjih

Kontrolirana klinična preskušanja pri diabetesu tipa 1 ali tipa 2 so pokazala, da EXUBERA doseže in vzdržuje učinkovito glikemično kontrolo, ki je primerljiva s tisto pri subkutano apliciranem hitro delujočem humanem insulinu.

## Diabetes tipa 1

Pri kliničnih preskušanjih pri diabetesu tipa 1 je bilo znižanje HbA1c podobno pri bolnikih, ki so se zdravili s shemo z zdravilom EXUBERA v kombinaciji z dolgo- ali srednjedolgo- delujočim insulinom, in pri bolnikih, ki so se zdravili samo s subkutanim insulinom. Odstotni delež bolnikov, ki so dosegli ciljno vrednost HbA1c < 7,0 %, je bil primerljiv pri obeh zdravljenih skupinah.

Koncentracije plazemske glukoze na tešče so bile pomembno nižje pri bolnikih, zdravljenih s shemami z zdravilom EXUBERA, kot pri bolnikih, zdravljenih s shemami, ki so obsegale samo subkutano injicirani hitrodelujoči humani insulin.

## Diabetes tipa 2

Bolniki z diabetesom tipa 2, ki so v kliničnem preskušanju uporabljali shemo z zdravilom EXUBERA v kombinaciji z dolgo- ali srednjedolgo- delujočim insulinom, so imeli podobne spremembe HbA1c kot bolniki, zdravljeni samo s subkutanim insulinom.

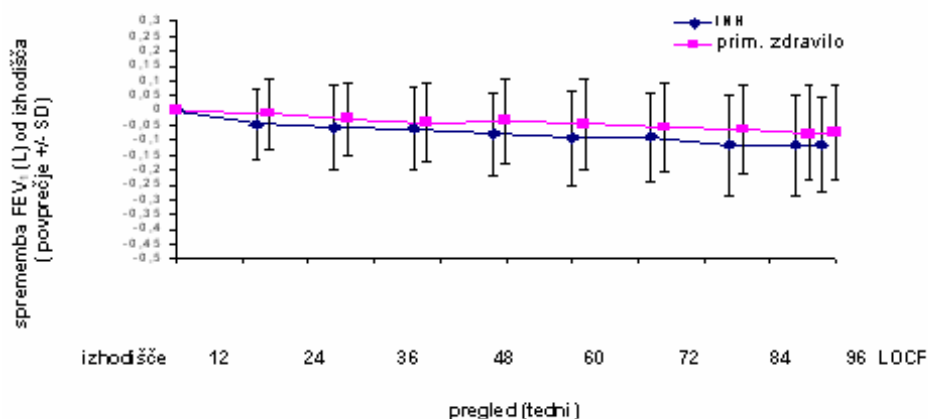
Koncentracije plazemske glukoze na tešče so bile pomembno nižje pri bolnikih, zdravljenih s shemami z zdravilom EXUBERA, kot pri bolnikih, zdravljenih s subkutanim insulinom.

V kliničnih preskušanjih na bolnikih z diabetesom tipa 2, pri katerih glikemična kontrola samo s peroralnimi antidiabetiki ni zadostna, se je HbA1c bolj izboljšal pri bolnikih, zdravljenih s shemami z zdravilom EXUBERA samim ali v kombinaciji s peroralnimi antidiabetiki, kot pri bolnikih, zdravljenih samo s peroralnimi antidiabetiki. V večini od teh študij so bili odstotni deleži bolnikov, ki so dosegli HbA1c < 7,0 %, višji pri bolnikih, ki so uporabljali shemo, ki je vključevala zdravilo EXUBERA, kot pri bolnikih, zdravljenih samo s peroralnimi antidiabetiki. Plazemska glukoza na tešče je bila podobna ali nižja pri bolnikih, ki so uporabljali shemo, ki je vključevala zdravilo EXUBERA, kot pri bolnikih, zdravljenih samo s peroralnimi antidiabetiki. Insulin za inhaliranje ni dodatno izboljšal urejenosti glikemije pri bolnikih z diabetesom tipa 2, ki so imeli bolezen zadostno urejeno s peroralnimi antidiabetiki.

## Zmanjšanje FEV<sub>1</sub>

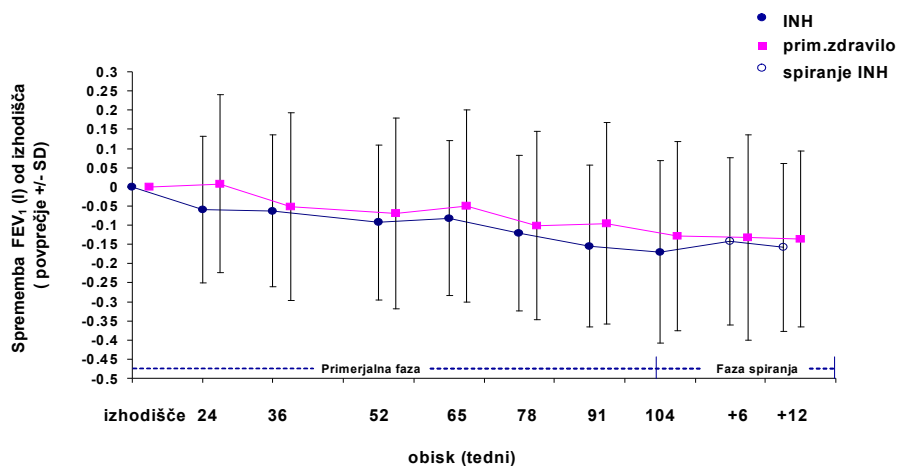
Za raziskovanje sprememb FEV<sub>1</sub> po uvedbi zdravljenja z zdravilom EXUBERA pri bolnikih z diabetesom tipa 1 in tipa 2 so opravili randomizirane odprte študije s paralelnimi skupinami. Tako pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom EXUBERA, kot pri bolnikih, zdravljenih s primerjalnim zdravilom, se je med temi preskušanjih sčasoma zmanjšala pljučna funkcija (sliki 2 in 3). Po 2 letih zdravljenja so se pojavile majhne razlike med skupinami, zdravljenimi z različnimi zdravili (v korist primerjalnega zdravila), sprememba od izhodišča je bila 0,034 L pri tipu 1 in 0,039 L pri tipu 2.

Pri bolnikih z diabetesom tipa 1 se je zmanjšanje FEV<sub>1</sub> za  $\geq 15$  % od izhodišča pojavilo pri 1,3 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom EXUBERA, in pri 1,0 % bolnikov, zdravljenih s primerjalnim zdravilom; pri bolnikih z diabetesom tipa 2 se je takšno zmanjšanje FEV<sub>1</sub> pojavilo pri 5,0 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom EXUBERA, in pri 3,4 % bolnikov, zdravljenih s primerjalnim zdravilom.



N=število bolnikov v izhodišču, v 12. tednu, 24. tednu, 36. tednu, 48. tednu, 60. tednu, 72. tednu, 84. tednu, 96. tednu, LOCF.  
 INH N=236, 231, 233, 233, 235, 235, 226, 217, 208, 236. Primerjano zdravilo N=253, 238, 252, 248, 252, 249, 230, 224, 216, 253.

**Slika 2.** Opažena sprememba FEV<sub>1</sub> (L) od izhodišča pri bolnikih z diabetesom mellitusom tipa 1.



N=število bolnikov v izhodišču, v 52. tednu, v 104. tednu, tednu +6, tednu +12.  
 INH in spiranje INH N=158, 155, 143, 139, 123. Primerjano zdravilo N=145, 143, 125, 129, 120.

**Slika 3.** Opažena sprememba FEV<sub>1</sub> (l) od izhodišča pri bolnikih z diabetesom mellitusom tipa 2.

V študijah 2. in 3. faze so zaradi poslabšanja pljučne funkcije (zmanjšanje FEV<sub>1</sub> za 15 % ali več) prekinili terapijo pri devetih izmed 2498 oseb, ki so prejemale EXUBERO. V povprečju so te osebe EXUBERO prejemale 23 mesecev, vrednost FEV<sub>1</sub> pa se je v povprečju zmanjšala za 21 % (razpon med 16-33 %). Pri šestih bolnikih od tistih, s katerimi so sodelovanje v študiji prekinili, so s spremljanjem pljučne funkcije nadaljevali. Petim izmed teh se je funkcija FEV<sub>1</sub> po prekinitvi terapije pomembno izboljšala, enemu bolniku pa se v primerjavi z vrednostjo ob prekinitvi sodelovanja v študiji ni več zmanjševala. Za ostale tri bolnike, ki so prenehali sodelovati v študiji, nadaljnjih informacij ni.

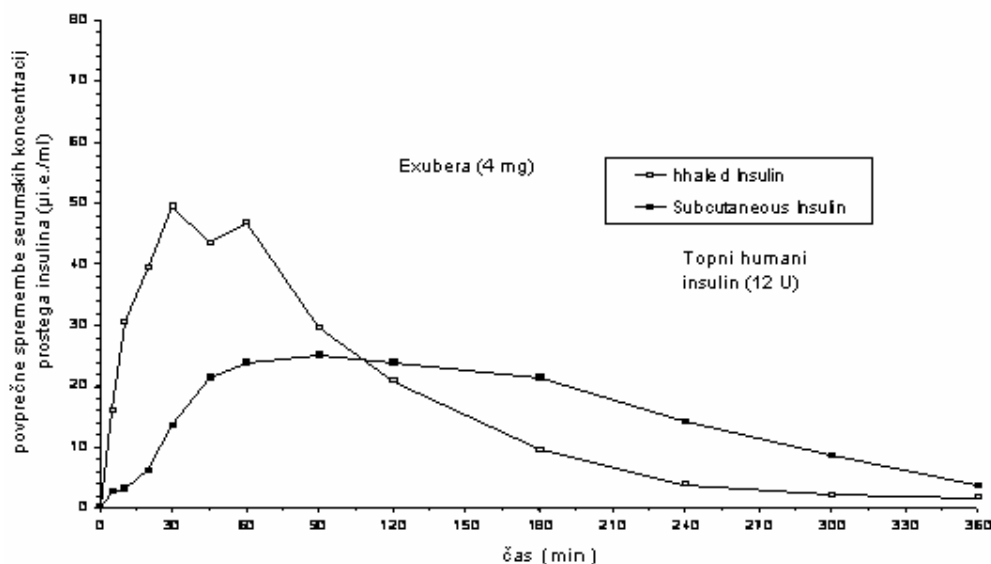
## Reverzibilnost FEV<sub>1</sub>

Pri bolnikih z diabetesom tipa 1 so majhne razlike med skupinama, zdravljenima z različnima zdraviloma (0,010 L v korist primerjalnega zdravila), izginile v dveh tednih po ukinitvi zdravila EXUBERA po 12 tednih zdravljenja. Pri bolnikih z diabetesom tipa 2 so majhne razlike med skupinama, zdravljenima z različnima zdraviloma (0,039 L v korist primerjalnega zdravila), izginile v šestih tednih po ukinitvi zdravila EXUBERA po 2 letih zdravljenja (slika 3). V manjši mešani skupini (n=36) bolnikov s tipom 1 in tipom 2, zdravljenih z zdravilom EXUBERA > 36 mesecev dolgo, je prekinitev zdravljenja povzročila povprečno zvečanje FEV<sub>1</sub> za 0,036 L v naslednjih 6 mesecih.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Humani insulin za inhaliranje se absorbira skozi pljuča. Pri zdravih preiskovancih in preiskovancih z diabetesom tipa 1 ali 2 se humani insulin za inhaliranje absorbira enako hitro kot hitrodelujoči insulinski analogi in hitreje kot subkutano aplicirani hitrodelujoči humani insulin (glejte sliko 4).



**Slika 4:** Povprečne spremembe serumskih koncentracij prostega insulina ( $\mu$  i.e./ml) po inhalaciji 4 mg humanega insulina ali subkutani injekciji 12 i.e. hitrodelujočega humanega insulina pri debelih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.

Čas do najvišje koncentracije insulina ( $T_{max}$ ) je na splošno za polovico krajši od tistega pri subkutano injiciranem hitrodelujočem humanem insulinu. Najvišja koncentracija insulina se pri humanem insulinu za inhaliranje doseže na splošno po 45 minutah. Pri preiskovancih z diabetesom tipa 1 in 2 je bila intraindividualna variabilnost časa do največje koncentracije insulina ob uporabi insulina za inhaliranje manjša kot ob subkutani uporabi hitrodelujočega humanega insulina.

Pri preiskovancih z diabetesom mellitusom tipa 1 je bila intraindividualna variabilnost AUC humanega insulina za inhaliranje primerljiva kot pri subkutano apliciranem hitrodelujočem humanem insulinu. Intraindividualna variabilnost  $C_{max}$  inhaliranega insulina je večja kot subkutano apliciranega hitrodelujočega humanega insulina. Pri debelih preiskovancih z diabetesom tipa 2 je bila intraindividualna variabilnost  $C_{max}$  in AUC primerljiva ali manjša kot subkutano apliciranega hitrodelujočega humanega insulina.

Relativna biološka uporabnost EXUBERE je v primerjavi s podkožno uporabljenim hitro delujočim humanim insulinom približno 10 %. Drugače kot velja za podkožne pripravke insulina, indeks telesne mase ne vpliva na biološko uporabnost EXUBERE.

V študiji na zdravih osebah se je sistemska izpostavljenost (AUC in  $C_{max}$ ) humanega insulina za inhaliranje zvečala med odmerkoma 1 mg in 6 mg približno proporcionalno odmerku, če so bolniki prejeli največ dva pretisna omota katerekoli jakosti ali kombinacijo obeh jakosti. V študiji, v kateri so obliko odmerjanja s tremi 1-mg pretisnimi omoti primerjali z enim 3-mg pretisnim omotom, sta bili  $C_{max}$  in AUC po inhalaciji treh 1-mg pretisnih omotov približno za 30 % in 40 % večji kot po inhalaciji iz enega 3-mg pretisnega omota, kar kaže na to, da trije 1-mg pretisni omoti niso zamenljivi z enim 3-mg pretisnim omotom (glejte poglavja 2, 4.2 in 4.4).

Pri zdravih preiskovancih je bila biološka uporabnost treh 1-mg pretisnih omotov za enkratni odmerek približno 40 % večja kot enega 3-mg pretisnega omota za enkratni odmerek. Razlaga različne biološke uporabnosti je verjetno različno razmerje med energijo in maso pri 1-mg in 3-mg pretisnih omotih za enkratni odmerek. Kolikor manj je namreč praška v pretisnem omotu, toliko učinkoviteje inhalator loči oz. deaglomerira prašek, zato je delež manjših aerodinamičnih velikosti delcev pri 1-mg pretisnem omotu večji (glejte poglavji 2 in 4.4).

#### Porazdelitev

Po peroralni inhalaciji posamičnega odmerka humanega insulina ostane približno 30 % celotne vsebine pretisnega omota v omotu ali v napravi, 20 % se ga odloži v ofarinksu, 10 % v prehodnih dihalnih poteh, 40 % pa doseže globoke predele pljuč.

Študije na živalih niso pokazale, da bi se humani insulin za inhaliranje kopičil v pljučih.

#### Posebne skupine bolnikov

##### Kajenje

Kajenje močno poveča delež in obseg absorpcije humanega insulina za inhaliranje ( $C_{max}$  je za 3- do 5-krat večja, AUC za 2- do 3-krat večja) in bi zato lahko povečalo tveganje za hipoglikemijo (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Ko so zdravilo EXUBERA dajali zdravim prostovoljcem po dveurni pasivni izpostavljenosti cigaretному dimu v kontroliranih eksperimentalnih razmerah, sta se AUC in  $C_{max}$  insulina zmanjšala za približno 17 oziroma 30 % (glejte poglavje 4.5).

##### Bolezni dihal (osnovne bolezni pljuč)

Pri nediabetičnih preiskovancih z blago do zmerno astmo sta bili AUC in  $C_{max}$  humanega insulina za inhaliranje v odsotnosti zdravljenja z bronhodilatatorjem nekoliko manjši kot pri preiskovancih brez astme.

Pri nediabetičnih preiskovancih s KOPB se je absorpcija humanega insulina za inhaliranje zdela večja kot pri osebah brez KOPB (glejte poglavje 4.4).

Uporaba salbutamola 30 minut pred EXUBERO je pri nediabetičnih preiskovancih z blago do zmerno astmo povzročila od 25 do 51 % povečanje AUC in  $C_{max}$  v primerjavi z uporabo EXUBERE same (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Uporaba flutikazona 30 minut pred EXUBERO pri nediabetičnih preiskovancih z blago do zmerno astmo ni vplivala na farmakokinetiko EXUBERE (glejte poglavje 4.5).

### Okvare ledvic

Učinka ledvičnih okvar na absorpcijo humanega insulina za inhaliranje niso proučevali (glejte poglavje 4.2).

### Okvare jeter

Učinka okvar jeter na absorpcijo humanega insulina za inhaliranje niso proučevali (glejte poglavje 4.2).

### Spol

Pri osebah s sladkorno boleznijo in osebah brez nje niso opazili jasnih razlik med moškimi in ženskami glede absorpcije humanega insulina za inhaliranje.

### Otroci in mladostniki

Pri otrocih (6-11 let) in mladostnikih (12-17 let) z diabetesom tipa 1 se je humani insulin za inhaliranje absorbiral hitreje kot hitrodelujoči humani insulin. Biološka uporabnost humanega insulina za inhaliranje glede na subkutano injicirani hitrodelujoči humani insulin je bila primerljiva s tisto pri odraslih bolnikih z diabetesom tipa 1 (glejte poglavje 4.2).

### Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih z diabetesom tipa 2 se je humani insulin za inhaliranje absorbiral hitreje kot subkutano injicirani hitrodelujoči humani insulin. Biološka uporabnost humanega insulina za inhaliranje glede na subkutano injicirani hitrodelujoči humani insulin je bila primerljiva s tisto pri mlajših odraslih bolnikih z diabetesom tipa 2.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Študije toksičnosti inhalacije pri podganah in opicah, ki so trajale do 6 mesecev dolgo, niso dale dokazov kakšne posebne nevarnosti za dihala zaradi insulinskega praška za inhaliranje.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

manitol  
glicin  
natrijev citrat (v obliki dihidrata)  
natrijev hidroksid

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti.

Po prvem odprtju prekrivne folije: 3 mesece.

#### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30° C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Po odprtju prekrivne folije: shranjujte pri temperaturi do 25° C.

Enoodmernih pretisnih omotov ne shranjujte v hladilniku in jih ne zamrzujte.

Inhalator in njegove sestavne dele shranjujte in uporabljajte na suhem.

Inhalatorja za insulin ne shranjujte v hladilniku in ga ne zamrzujte.

#### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsaka ploščica s pretisnimi omoti vsebuje 6 perforiranih pretisnih omotov za enkratni odmerek (PVC/aluminij). Pet ploščic s pretisnimi omoti je v prozornem plastičnem (PET) termooblikovanem podstavku s sušilnim sredstvom, pokrite so s pokrovčkom iz prozorne plastike (PET). Podstavek je neprodušno zaprt v vrečki iz laminirane folije s sušilnim sredstvom.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranj:

- Kartonska škatla, ki vsebuje 30 x 1 perforiran pretisni omot za enkratni odmerek iz PVC/aluminija (1 vrečka)
- Kartonska škatla, ki vsebuje 60 x 1 perforiran pretisni omot za enkratni odmerek iz PVC/aluminija (2 vrečki)
- Kartonska škatla, ki vsebuje 90 x 1 perforiran pretisni omot za enkratni odmerek iz PVC/aluminija (3 vrečke)
- Kartonska škatla, ki vsebuje 180 x 1 perforiran pretisni omot za enkratni odmerek iz PVC/aluminija (6 vrečk)
- Kartonska škatla, ki vsebuje 270 x 1 perforiran pretisni omot za enkratni odmerek iz PVC/aluminija (9 vrečk)
- Kartonska škatla, ki vsebuje 60 x 1 perforiran pretisni omot za enkratni odmerek iz PVC/aluminija (2 vrečki) in 2 rezervna nastavka za sproščanje insulina (Insulin release unit - IRU)
- Kartonska škatla, ki vsebuje 270 x 1 perforiran pretisni omot za enkratni odmerek iz PVC/aluminija (9 vrečk) in 6 rezervnih nastavkov za sproščanje insulina (Insulin release unit - IRU)
- Komplet, ki vsebuje 90 x 1 perforiran pretisni omot za enkratni odmerek iz PVC/aluminija (3 vrečke), 1 insulinski inhalator, 1 rezervno komoro in 6 rezervnih nastavkov za sproščanje insulina (Insulin release unit - IRU)

Na voljo so tudi dodatna pakiranja insulinskega inhalatorja, nastavkov za sproščanje insulina in insulinskih komor.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.



## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Enoodmerni pretisni omoti zdravila EXUBERA se smejo uporabljati samo z insulinskim inhalatorjem.

Insulinski inhalator je treba zamenjati enkrat na leto.

Nastavek za sproščanje insulina (Insulin release unit - IRU) je treba zamenjati enkrat na 2 tedna.

Če je insulinski inhalator med uporabo po nepazljivosti izpostavljen izredno vlažnemu okolju, to najverjetneje povzroči, da sprosti manjši odmerek insulina. V takšnem primeru je treba nastavek za sproščanje insulina (Insulin release unit - IRU) pred naslednjo inhalacijo zamenjati (glejte poglavje 4.4).

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road,  
Sandwich, Kent,  
CT13, 9NJ  
Velika Britanija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

24/01/2006

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

## 1. IME ZDRAVILA

EXUBERA 3 mg prašek za inhaliranje, odmerjen

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En enoodmerni pretisni omot vsebuje 3 mg humanega insulina.

Izpostavljenost humanemu insulinu je po uporabi treh 1-mg pretisnih omotov bistveno večja kot po uporabi enega samega 3-mg pretisnega omota. Zato 3-mg pretisni omot ni zamenljiv s tremi 1-mg pretisnimi omoti (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2).

Izdelano s tehnologijo rekombinantne DNA v bakteriji *Escherichia coli*.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za inhaliranje, odmerjen.

Bel prašek.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

EXUBERA je indicirana za zdravljenje odraslih bolnikov z diabetesom mellitusom tipa 2, ki ni ustrezno urejen s peroralnimi antidiabetiki in potrebujejo insulinsko terapijo.

EXUBERA je indicirana tudi kot dodatek dolgo- ali srednjedolgo- delujočemu subkutanemu insulinu za zdravljenje odraslih bolnikov z diabetesom mellitusom tipa 1, pri katerih možne koristi dodanega inhaliranega insulina prevladajo nad možnimi tveganji (glejte poglavje 4.4).

### 4.3 Odmerjanje in način uporabe

EXUBERA (humani insulin za inhaliranje) je hitro delujoč insulin za uporabo pri sladkorni bolezni tipa 1 ali tipa 2. Humani insulin za inhaliranje lahko uporabljamo samega ali v kombinaciji s peroralnimi antidiabetiki in/ali dolgo- ali srednjedolgo- delujočemi subkutano apliciranimi insulini za optimizacijo glikemične kontrole.

EXUBERA je na voljo v 1-mg in 3-mg enoodmernih pretisnih omotih, ki so namenjeni samo uporabi skozi pljuča s peroralnim inhaliranjem z insulinskim inhalatorjem.

Zaporedno inhaliranje treh 1-mg pretisnih omotov za enkratni odmerek povzroči bistveno večjo izpostavljenost insulinu kot inhaliranje enega 3-mg pretisnega omota za enkratni odmerek. Zato se enega 3-mg pretisnega omota za enkratni odmerek ne sme nadomestiti s tremi 1-mg (glejte poglavja 2, 4.4 in 5.2).

Humani insulin za inhaliranje začne hitreje delovati kot subkutano apliciran hitro delujoč humani insulin. Zaradi hitrega nastopa delovanja morate humani insulin za inhaliranje dajati največ 10 minut pred začetkom obroka.

Začetno in nadaljne odmerjanje (odmerek in časovni raspored jemanja zdravila) mora zdravnik določiti za vsakega bolnika posebej in ju prilagoditi bolnikovemu individualnemu odzivu in potrebam (npr. dieti, telesni aktivnosti in načinu življenja).

#### Dnevni odmerki in dnevni čas uporabe zdravila

Za odmerjanje insulina ni trdnih pravil. Vendar priporočeni začetni dnevni odmerek temelji na naslednji formuli:

telesna masa (kg) X 0,15 mg/kg = celotni dnevni odmerek (mg). Celotni dnevni odmerek je treba razdeliti v tri odmerke, ki se dajejo pred obroki.

Okvirne smernice za začetne odmerke zdravila EXUBERA, aplicirane pred obroki, na podlagi bolnikove telesne masa, kaže preglednica 1:

telesna masa bolnika	začetni odmerek na obrok	približni odmerek (i.e.)	število 1-mg pretisnih omotov na odmerek	število 3-mg pretisnih omotov na odmerek
30 do 39,9 kg	1 mg na obrok	3 i.e.	1	-
40 do 59,9 kg	2 mg na obrok	6 i.e.	2	-
60 do 79,9 kg	3 mg na obrok	8 i.e.	-	1
80 do 99,9 kg	4 mg na obrok	11 i.e.	1	1
100 do 119,9 kg	5 mg na obrok	14 i.e.	2	1
120 do 139,9 kg	6 mg na obrok	16 i.e.	-	2

#### **Preglednica 1: Okvirne smernice za začetno odmerjanje EXUBERE pred obroki (na podlagi bolnikove telesne teže).**

1-mg pretisni omot inhaliranega insulina ustreza približno 3 i.e. subkutano injiciranega hitro delujočega humanega insulina. 3-mg pretisni omot inhaliranega insulina ustreza približno 8 i.e. subkutano injiciranega hitro delujočega humanega insulina (glejte poglavje 5.2). Preglednica 1 prikazuje približno enakovreden odmerek v i.e. hitro delujočega humanega insulina za začetne odmerke EXUBERE pred obroki v mg.

Zato je treba EXUBERO pri bolnikih z nizko telesno maso uporabljati previdno. EXUBERE ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih, ki potrebujejo prilagoditve odmerka, manjše od 1 mg (glejte poglavje 4.4).

Prilagoditev odmerka utegne biti potrebna na podlagi velikosti obroka in hranilni sestavi, dnevnega časa (večje potrebe po insulinu zjutraj), koncentracije glukoze v krvi pred obrokom, nedavne ali predvidene telesne aktivnosti.

Med interkurentno boleznijo dihal (npr. bronhitis, infekcije zgornjih dihal) utegne biti potrebno natančno spremljanje koncentracij glukoze v krvi in prilagajanje odmerka na individualni podlagi (glejte poglavje 4.4).

Za nadaljnje podrobnosti o načinu uporabe insulinskega inhalatorja glejte navodila za uporabo Navodilo za uporabo insulinskega inhalatorja).

#### Okvare jeter in ledvic

Pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic utegnejo biti potrebe po insulinu zmanjšane.

## Otroci in mladostniki

Pri pediatričnih bolnikih s sladkorno boleznijo niso dokazali dolgoročne varnosti humanega insulina za inhaliranje, zato ne priporočamo njegove uporabe pri bolnikih, mlajših od 18 let (glejte poglavje 5.2).

## Starejši bolniki

Izkušnje z inhaliranim insulinom pri bolnikih, starih  $\geq 75$  let, so omejene.

## Kongestivno srčno popuščanje

Izkušnje z inhaliranim insulinom pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem so zelo omejene in zato se njegova uporaba ne priporoča pri bolnikih, pri katerih je delovanje pljuč pomembno zmanjšano.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Hipoglikemija.

Med zdravljenjem z zdravilom EXUBERA bolniki ne smejo kaditi, v poštev za zdravljenje s tem zdravilom pridejo samo bolniki, ki so prenehali kaditi vsaj 6 mesecev pred začetkom zdravljenja. Če bolnik začne ali spet začne kaditi, je treba zdravilo EXUBERA zaradi zvečanega tveganja hipoglikemije nemudoma ukiniti in uporabiti alternativno zdravljenje (glejte poglavje 5.2).

Slabo urejena, nestabilna ali huda astma.

Huda kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) (stadij III ali IV po GOLD).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Bolniki, ki jih začnete zdraviti z zdravilom EXUBERA, morajo prejeti izčrpna navodila o uporabi insulinskega inhalatorja (glejte Navodilo za uporabo insulinskega inhalatorja). Bolniki morajo vdihniti insulinski prašek iz ustnika v enem samem počasnem in enakomernem vdihu. Bolniki naj nato zadržijo dih za 5 sekund in normalno izdihnejo. Uporabljati morajo dosledno in standardno tehniko inhaliranja, s čimer bodo zagotovili tako optimalni kot vedno enak vnos zdravila.

Bolniki zdravila med uporabo ne smejo izpostaviti zelo vlažnemu okolju oz. okolju z veliko relativno vlažnostjo (npr. kopalnica, polna pare).

Če je insulinski inhalator med uporabo po nepazljivosti izpostavljen izredno vlažnemu okolju, to najverjetneje povzroči, da sprosti manjši odmerek insulina. V takšnem primeru je treba nastavek za sproščanje insulina (Insulin release unit - IRU) pred naslednjo inhalacijo zamenjati (glejte poglavje 6.6).

## Odmerjanje

Prehod bolnika z ene vrste insulina na drugo mora potekati pod strogim zdravniškim nadzorstvom, kajti posledica je lahko spremenjeno odmerjanje.

Izpostavljenost insulinu je po zaporedni inhalaciji treh 1-mg pretisnih omotov za enkratni odmerek bistveno večja kot po inhalaciji enega 3-mg pretisnega omota za enkratni odmerek. Zato se enega 3-mg pretisnega omota za enkratni odmerek ne sme nadomestiti s tremi 1-mg (glejte poglavja 2, 4.2 in 5.2).

Če bolnik trenutno nima na voljo 3-mg pretisnega omota, naj uporabi dva 1-mg pretisna omota in naj natančno nadzira glukozo v krvi.

1-mg pretisni omot inhaliranega insulina ustreza približno 3 i.e. subkutano injiciranega hitrodelujočega humanega insulina. Zato je treba EXUBERO pri bolnikih z majhno telesno maso uporabljati previdno. EXUBERE ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih, ki potrebujejo prilagoditve odmerka, manjše od 1 mg (glejte poglavje 4.2).

### Hipoglikemija

Hipoglikemija, ki je na splošno najpogostejši neželeni učinek zdravljenja z insulinom in tudi zdravljenja z zdravilom EXUBERA in številnimi peroralnimi antidiabetiki, se lahko pojavi, če je odmerek insulina prevelik glede na potrebo po njem. Težki napadi hipoglikemije, posebno še, če se ponavljajo, lahko povzročijo nevrološke okvare. Dolgotrajne ali težke hipoglikemične epizode so lahko smrtno nevarne.

Simptomi hipoglikemije se navadno pojavijo nenadoma. Lahko obsegajo hladen znoj, hladno bledo kožo, utrujenost, živčnost ali tremor, tesnobo, nenavadno utrujenost ali šibkost, zmedenost, oteženo koncentriranje, zaspanost, čezmerno lakoto, spremembe vida, glavobol, navzejo in palpitacije. Težka hipoglikemija lahko povzroči nezavest in/ali konvulzije, začasno ali trajno okvaro delovanja možganov ali celo smrt.

Hipoglikemijo lahko običajno popravimo s takojšnjim zaužitjem ogljikovih hidratov. Da bi lahko bolniki nemudoma ukrepali, morajo vedno nositi s seboj glukozo.

Opustitev obroka ali nenačrtovana naporna telesna aktivnost lahko povzroči hipoglikemijo. Bolnikom, ki se jim kontrola glukoze v krvi možno izboljša npr. z intenzivnim insulinskim zdravljenjem, se lahko spremenijo običajni opozorilni simptomi hipoglikemije, zato jim moramo ustrezno svetovati.

Pri bolnikih z dolgotrajno sladkorno boleznijo lahko običajni opozorilni simptomi izginejo.

Nekateri bolniki, ki so po prehodu z insulina živalskega izvora na humani insulin doživeli hipoglikemične reakcije, so poročali, da so bili zgodnji opozorilni simptomi hipoglikemije manj izraženi ali drugačni kot pri njihovem prejšnjem insulinu.

Pred potovanjem skozi različne časovne pasove je treba bolniku svetovati, naj se posvetuje z zdravnikom, ker utegne to pomeniti, da bo moral bolnik jemati insulin in uživati dnevne obroke ob drugih časih kot sicer.

Nezadostno odmerjanje ali prekinitve zdravljenja, posebno pri diabetikih, odvisnih od insulina, lahko povzročijo hiperglikemijo in diabetično ketoacidozo, ki lahko povzročita smrt.

Kadar to zdravilo uporabljamo skupaj z drugimi antidiabetiki, je treba odmerek vsakega zdravila skrbno prilagoditi, da določite optimalni odmerek, ki je potreben za doseg želenega farmakološkega učinka.

Potrebe po insulinu se lahko spremenijo med interkurentnimi stanji, na primer boleznimi, čustvenimi motnjami ali stresom.

Varnost za dihala

### Obstoječe bolezni dihal

Bolniki s pljučnimi boleznimi, kakršni sta astma in KOPB, ne smejo uporabljati EXUBERE, ker so podatki, ki bi govorili v prid varne uporabe tega zdravila pri takšnih bolnikih, pomankljivi.

Sočasna uporaba bronhodilatatorjev, kot je salbutamol, lahko poveča absorpcijo EXUBERE in zato lahko poveča tveganje za hipoglikemijo, kadar je uporabljen za odpravo akutnih respiratornih simptomov (glejte poglavje 4.5).

### Dihala

Le redko se utegne pojaviti bronhospazem. Bolniki, pri katerih bi se pojavila takšna reakcija, naj prekinejo z jemanjem zdravila EXUBERA in si takoj priskrbijo zdravniški pregled. Pri ponovni uporabi zdravila EXUBERA je potrebno skrbno ovrednotenje tveganja, zdravilo se sme ponovno uvesti samo ob strogem zdravniškem nadzoru in ustreznih medicinskih kapacitetah.

### Zmanjšano delovanje pljuč

V kliničnih študijah so opazili majhne, a dosledne razlike med različno zdravljenimi skupinami glede zmanjšanja pljučnih funkcij (posebno še forsiranega ekspiracijskega volumna ( $FEV_1$ )), kjer so bili rezultati ugodnejši pri preiskovancih, zdravljenih s primerjalnimi zdravili. V kliničnih študijah, ki so trajale do dve leti dolgo, od 3. do 6. meseca naprej ni bilo pospešenega zmanjševanja. Te majhne razlike med različno zdravljenimi skupinami so izzvenele v 6 tednih po prekinitvi 2 leti trajajočega zdravljenja (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Vsi bolniki, ki začenjajo uporabljati EXUBERO, morajo opraviti izhodiščno preiskavo pljučne funkcije (npr. spirometrijo za določitev  $FEV_1$ ). Učinkovitost in varnost humanega insulina za inhaliranje pri bolnikih z izhodiščnim  $FEV_1 < 70\%$  nista bili določeni in uporaba humanega insulina za inhaliranje pri tej populaciji ni priporočljiva. Po prvih 6 mesecih zdravljenja je priporočljiva ponovna ocena pljučne funkcije. Če je po 6 mesecih opazno zmanjšanje  $FEV_1 < 15\%$ , je treba spirometrijo ponoviti čez eno leto in nato enkrat na leto. Če je po 6 mesecih opazno zmanjšanje za 15-20 % ali 500 ml od izhodiščnega izvida, je treba spirometrijo ponoviti čez 3 mesece.

Pri bolnikih, ki se jim  $FEV_1$  potrjeno (npr. na vsaj dveh zaporednih testiranjih) zmanjša za  $> 20\%$  v primerjavi z izhodiščnim  $FEV_1$ , je treba zdravljenje z EXUBERO prekiniti in bolnika nadzirati, kot je klinično indicirano. Pri bolnikih, ki se jim delovanje pljuč popravi, ni izkušenj s ponovno uvedbo EXUBERE.

Bolnike, ki se jim med zdravljenjem z EXUBERO pojavi dispneja, je treba pregledati glede pljučnih oz. srčnih vzrokov zanjo. V primeru pljučnega edema ali klinično pomembnega zmanjšanja delovanja pljuč je treba zdravljenje z EXUBERO prekiniti in bolnika prevesti na insulin za injiciranje.

### Interkurentne bolezni dihal

Zdravilo EXUBERA so v kliničnih preskušanjih dajali bolnikom z interkurentnimi boleznimi dihal (npr. bronhitis, infekcije zgornjih dihal). Nevarnost hipoglikemije ali poslabšane glikemične kontrole se pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom EXUBERA, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s subkutanim humanim insulinom, ni zvečala. Med interkurentnim obolenjem dihal utegne biti pri posameznih bolnikih potrebno natančno spremljanje koncentracij glukoze v krvi in prilagajanje odmerka (glejte poglavje 4.2). Z uporabo EXUBERE pri bolnikih s pljučnico ni izkušenj.

### Nekdanji kadilci

V kliničnih preskušanjih zdravila EXUBERA so zabeležili 6 novoodkritih primerov primarnega malignoma pljuč med bolniki, zdravljenimi z zdravilom EXUBERA, in 1 novoodkrit primer med bolniki, zdravljenimi s primerjalnim zdravilom. V pomarketinškem obdobju je bil opisan 1 primer primarnega malignoma pljuč pri bolniku, zdravljenem z zdravilom EXUBERA. V kontroliranih kliničnih preskušanjih zdravila EXUBERA je bila incidenca novega primarnega raka pljuč med uporabniki zdravila EXUBERA 0,130 na 100 bolnik-let izpostavljenosti raziskovanemu zdravilu (5 primerov v 3.800 bolnik-letih) in med uporabniki primerjalnega zdravila 0,03 (1 primer v 3.900 bolnik-letih). Primerov je bilo premalo, da bi bilo mogoče ugotoviti, ali je njihovo pojavljanje

povezano z zdravilom EXUBERA. Vsi bolniki, pri katerih so odkrili raka pljuč, so imeli anamnezo kajenja cigaret.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Številne snovi vplivajo na presnovo glukoze, tako da utegne zaradi njih biti potrebna prilagoditev odmerka insulina.

Snovi, ki utegnejo zvečati hipoglikemični učinek in dovzetnost za hipoglikemijo, vključujejo peroralne antidiabetike, inhibitorje konvertaze angiotenzina (ACE), inhibitorje monoaminooksidaze (MAO), neselektivne blokatorje adrenergičnih receptorjev beta, salicilate in sulfonamidne antibiotike.

Uporaba salbutamola pred EXUBERO lahko povzroči večjo absorpcijo insulina (glejte poglavje 5.2).

Uporaba flutikazona pred EXUBERO ne vpliva na absorpcijo insulina (glejte poglavje 5.2). Aktivno kajenje močno poveča hitrost in obseg absorpcije EXUBERE, pasivna izpostavljenost nekadilcev tobačnemu dimu pa ju zmanjša (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Snovi, ki lahko zmanjšajo hipoglikemični učinek, vključujejo kortikosteroide, danazol, peroralne kontraceptive, ščitnične hormone, rastni hormon, simpatomimetike in tiazide. Oktreotid/lanreotid lahko potrebe po insulinu bodisi zmanjša bodisi zveča.

Blokatorji adrenergičnih receptorjev beta lahko prikrijejo simptome hipoglikemije. Alkohol lahko okrepi in podaljša hipoglikemični učinek insulina.

Dajanje zdravila EXUBERA 10 minut pred dajanjem salbutamola ni vplivalo na bronhodilatacijski odziv na salbutamol pri nedidiabetičnih osebah z blago do zmerno astmo.

Drugih zdravil, ki utegnejo zmanjšati absorpcijo skozi pljuča ali pljučno permeabilnost, niso proučevali. Pri uporabi humanega insulina za inhaliranje pri teh bolnikih priporočajo natančno spremljanje koncentracij glukoze v krvi in filtriranje odmerka. Pri sočasni uporabi zdravila EXUBERA in takšnih zdravil je potrebna previdnost.

#### **4.6 Nosečnost in dojenje**

Z uporabo zdravila EXUBERA med nosečnostjo ni kliničnih izkušenj. Inhalirani insulin pogosto povzroči nastanek insulinskih protiteles, za katera ni znano, ali predstavljajo nevarnost za plod. Zato zdravila EXUBERA v nosečnosti ni dovoljeno uporabljati. Če bolnica, ki uporablja EXUBERO, zanosi, je treba EXUBERO nadomestiti z ustreznim subkutanim insulinom.

Pri doječih materah utegnejo biti potrebne prilagoditve insulinskega odmerka in diete.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Podobno kot pri drugih insulinih se lahko bolnikova sposobnost za koncentriranje in odzivanje zaradi hipoglikemije zmanjša. To lahko predstavlja nevarnost v situacijah, v katerih sta ti sposobnosti še posebno pomembni (npr. upravljanje avtomobila ali uporaba strojev).

#### **4.8 Neželeni učinki**

Varnost zdravila EXUBERA, bodisi samega bodisi v kombinaciji s subkutanim insulinom ali peroralnimi antidiabetiki, so ovrednotili v kliničnih študijah več kot 2700 bolnikov z diabetesom tipa 1 ali tipa 2, med drugim več kot 1975 odraslih, ki so bili izpostavljeni zdravilu več kot 6 mesecev, in več kot 745 odraslih, ki so bili zdravilu izpostavljeni več kot 2 leti.

Spodnja preglednica vsebuje neželene učinke, ki so jih opazili v kontroliranih kliničnih študijah, ki so zajele več kot 1970 bolnikov, izpostavljenih zdravilu EXUBERA.

<b>Telesni sistem</b>	<b>zelo pogosti (≥ 1/10)</b>	<b>pogosti (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>občasni (≥ 1/1000, &lt; 1/100)</b>
Infekcijske in parazitske bolezni			faringitis
Presnovne in prehranske motnje	hipoglikemija		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	dispneja produktivni kašelj, vnetje žrela suho žrelo,	epistaksa bronhospazem sopihanje disfonija faringolaringealna bolečina težave z mandeljni
Bolezni prebavil			suha usta
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			bolečina v prsih

Opomba: v celotnem kliničnem programu (vključno z nekontroliranimi podaljšanimi študij) so zabeležili dva primera plevralnega izliva, pri katerih ni bilo mogoče izključiti povezanosti s terapijo.

#### Hipoglikemija

Podobno kot pri drugih insulinih, je hipoglikemija najpogostejši neželeni učinek pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom EXUBERA.

#### Kašelj

Kašelj se je navadno pojavljal v nekaj sekundah do nekaj minutah po inhalaciji insulina in je bil, kar se izraženosti tiče, pretežno blag. Ta kašelj je sčasoma postajal manj izrazit. En odstotek bolnikov je prekinil zdravljenje z zdravilom EXUBERA zaradi kašlja.

#### Dispneja

Poročali so, da je bila večina (> 95 %) dispneje blage do zmerne. Od oseb, zdravljenih z zdravilom EXUBERA, jih je 0,4 % prekinilo zdravljenje zaradi dispneje.

#### Bolečina v prsih

O različnih torakalnih simptomih so poročali kot o neželenih učinkih, povezanih z zdravilom, in jih imenovali nespecifična bolečina v prsih. Za večino (> 95 %) teh dogodkov so poročali, da so bili blagi do zmerni. En preiskovanec v skupini z zdravilom EXUBERA, in eden v skupini s primerjalnim zdravilom sta prekinila zdravljenje zaradi bolečine v prsih. Pomembno je, da se incidenca neželenih dogodkov ne glede na vzrok, povezanih z boleznijo koronarnih arterij, na primer angino pektoris in miokardnim infarkt, ni povečala z uporabo EXUBERE.



## Drugi neželeni učinki

### Zmanjšanje FEV<sub>1</sub>

V skupini z zdravilom EXUBERA so v primerjavi s skupino, zdravljeno s primerjalnim zdravilom, opazili majhne razlike v zmanjšanju FEV<sub>1</sub>. V kliničnih študijah, ki so trajale do 2 leti dolgo, po prvih 3-6 mesecih ni bilo pospešenega zmanjševanja. Prekinitev zdravljenja z zdravilom EXUBERA po 2 letih je povzročila izginotje razlik med skupinama z različnima zdraviloma v 6 tednih (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Zmanjšanje FEV<sub>1</sub> za  $\geq 15\%$  od izhodišča se je pojavilo pri bolnikih z diabetesom tipa 1 pri 1,3 % bolnikov, pri bolnikih z diabetesom tipa 2 pa pri 5,0 % bolnikov.

### Insulinska protitelesa

Insulinska protitelesa se lahko pojavijo med zdravljenjem z vsemi insulini, vključno z zdravilom EXUBERA. V kliničnih preskusih so se insulinska protitelesa razvila pogosteje in povprečne koncentracije insulinskih protiteles so bile višje pri bolnikih, ki so prešli s subkutanega humanega insulina na zdravilo EXUBERA, kot pri bolnikih, ki so ostali na subkutanem humanem insulinu. Koncentracije insulinskih protiteles so bile višje pri bolnikih z diabetesom tipa 1 kot pri tistih z diabetesom tipa 2 in so pri obeh skupinah dosegle plato po 6-12 mesecih izpostavljenosti. Ugotovili niso nikakršnega kliničnega pomena teh protiteles.

### Preobčutljivostne reakcije

Podobno kot pri drugih insulinih se generalizirane alergijske reakcije pojavljajo zelo redko. Takšne reakcije na insulin ali na pomožne snovi so lahko na primer povezane z generaliziranimi kožnimi reakcijami, angioedemom, bronhospazmom, hipotenzijo in šokom in so lahko smrtno nevarne (glejte poglavje 4.4 Dihala).

### Edem in refrakcijske očesne nenormalnosti

Zdravljenje z insulinom lahko povzroči retenco natrija in edeme. Po uvedbi zdravljenja z insulinom se lahko pojavijo refrakcijske očesne nenormalnosti. Ti učinki so navadno prehodni.

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Hipoglikemija se lahko pojavi zaradi presežka insulina glede na zaužito hrano, porabo energije ali oboje.

Blage epizode hipoglikemije navadno lahko zdravimo s peroralnimi ogljikovimi hidrati. Potrebno utegne biti prilagajanje odmerjanja zdravila, razporeditve obrokov ali telesne aktivnosti.

Težje epizode s komo, napadi krčev ali nevrološkimi okvarami lahko zdravimo z intramuskularnim/subkutanim glukagonom (0,5 do 1 mg) ali koncentrirano intravensko glukozo. Glukozo moramo dati intravensko tudi takrat, ko bolnik v 10 do 15 minutah ne reagira na glukagon.

Ko se bolniku vrne zavest, je priporočljivo peroralno zaužitje ogljikovih hidratov, s čimer preprečimo ponovitev hipoglikemične epizode.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

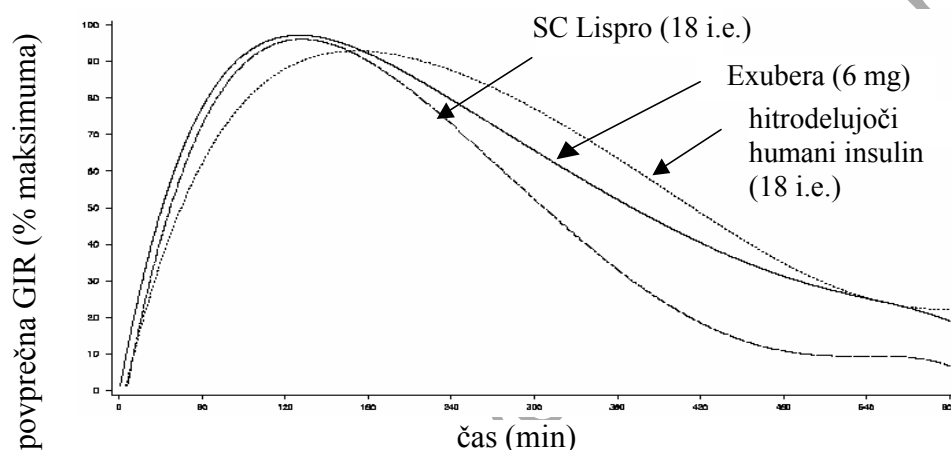
### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje diabetesa, oznaka ATC: A10AF01

## Način delovanja

Humani insulin znižuje glukozo v krvi in pospešuje anabolne učinke ter zmanjšuje katabolne učinke, zvečuje transport glukoze v celice in nastajanje glikogena v mišicah in jetrih ter izboljšuje izrabo piruvata. Zavira glikogenolizo in glukoneogenezo, zvečuje lipogenezo v jetrih in maščevju in zavira lipolizo. Pospešuje tudi privzem aminokislin v celice in pospešuje sintezo beljakovin in zvečuje privzem kalija v celice.

Humani insulin za inhaliranje, podobno kot hitro delujoči analogi insulina, ima hitrejši nastop aktivnosti zniževanja glukoze kot subkutano aplicirani hitro delujoči humani insulin. Trajanje aktivnosti zniževanja glukoze pri humanem insulinu za inhaliranje je primerljivo kot pri subkutano injiciranem hitro delujočem humanem insulinu in daljše kot pri hitro delujočih analogih insulina (glejte sliko 1).



**Slika 1.** Povprečna hitrost infuzije glukoze (GIR), normalizirana na GIRmax za zdravljenje vsakega preiskovanca v primerjavi s časom pri zdravih prostovoljcih.

Po inhalaciji humanega insulina nastopi aktivnost zniževanja glukoze v 10-20 minutah, učinek je največji približno 2 uri po inhalaciji. Delovanje traja približno 6 ur.

Pri bolnikih z diabetesom tipa 1 ali tipa 2 ima humani insulin za inhaliranje hitrejši nastop učinka glede zniževanja glukoze v prvih urah po odmerku kot subkutano injicirani hitro delujoči humani insulin.

Variabilnost aktivnosti zniževanja glukoze humanega insulina za inhaliranje je bila na splošno primerljiva s tisto pri subkutano apliciranem hitro delujočem humanem insulinu pri bolnikih z diabetesom mellitusom tipa 1 in 2.

Uporaba humanega insulina za inhaliranje se kaže z zvečanjem pogostnosti in koncentracije protiteles. V prospektivni eksploratorni 6-mesečni študiji na bolnikih z diabetesom tipa 1 niso našli dokazov za spremembe farmakodinamike glukoze pri uporabi humanega insulina za inhaliranje.

## Podatki o kliničnih preskušanjih

Kontrolirana klinična preskušanja pri diabetesu tipa 1 ali tipa 2 so pokazala, da EXUBERA doseže in vzdržuje učinkovito glikemično kontrolo, ki je primerljiva s tisto pri subkutano apliciranem hitro delujočem humanem insulinu.

## Diabetes tipa 1

Pri kliničnih preskušanjih pri diabetesu tipa 1 je bilo znižanje HbA1c podobno pri bolnikih, ki so se zdravili s shemo z zdravilom EXUBERA v kombinaciji z dolgo- ali srednjedolgo- delujočim insulinom, in pri bolnikih, ki so se zdravili samo s subkutanim insulinom. Odstotni delež bolnikov, ki so dosegli ciljno vrednost HbA1c < 7,0 %, je bil primerljiv pri obeh zdravljenih skupinah.

Koncentracije plazemske glukoze na tešče so bile pomembno nižje pri bolnikih, zdravljenih s shemami z zdravilom EXUBERA, kot pri bolnikih, zdravljenih s shemami, ki so obsegale samo subkutano injicirani hitrodelujoči humani insulin.

## Diabetes tipa 2

Bolniki z diabetesom tipa 2, ki so v kliničnem preskušanju uporabljali shemo z zdravilom EXUBERA v kombinaciji z dolgo- ali srednjedolgo- delujočim insulinom, so imeli podobne spremembe HbA1c kot bolniki, zdravljeni samo s subkutanim insulinom. Večji odstotni delež bolnikov, zdravljenih z zdravilom EXUBERA, je dosegel HbA1c < 7,0 %.

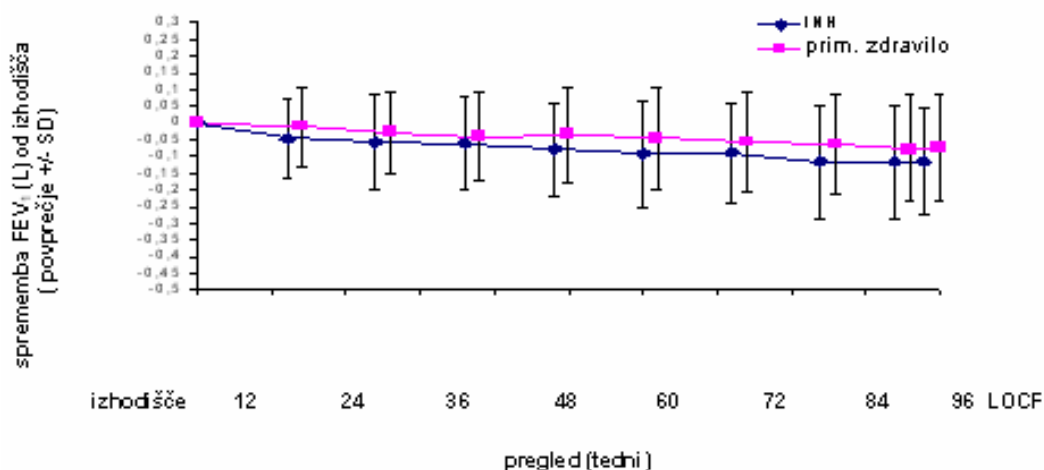
Koncentracije plazemske glukoze na tešče so bile pomembno nižje pri bolnikih, zdravljenih s shemami z zdravilom EXUBERA, kot pri bolnikih, zdravljenih s subkutanim insulinom.

V kliničnih preskušanjih na bolnikih z diabetesom tipa 2, pri katerih glikemična kontrola samo s peroralnimi antidiabetiki ni zadostna, se je HbA1c bolj izboljšal pri bolnikih, zdravljenih s shemami z zdravilom EXUBERA samim ali v kombinaciji s peroralnimi antidiabetiki, kot pri bolnikih, zdravljenih samo s peroralnimi antidiabetiki. V večini od teh študij so bili odstotni deleži bolnikov, ki so dosegli HbA1c < 7,0 %, višji pri bolnikih, ki so uporabljali shemo, ki je vključevala zdravilo EXUBERA, kot pri bolnikih, zdravljenih samo s peroralnimi antidiabetiki. Plazemska glukoza na tešče je bila podobna ali nižja pri bolnikih, ki so uporabljali shemo, ki je vključevala zdravilo EXUBERA, kot pri bolnikih, zdravljenih samo s peroralnimi antidiabetiki. Insulin za inhaliranje ni dodatno izboljšal urejenosti glikemije pri bolnikih z diabetesom tipa 2, ki so imeli bolezen zadostno urejeno s peroralnimi antidiabetiki.

## Zmanjšanje FEV<sub>1</sub>

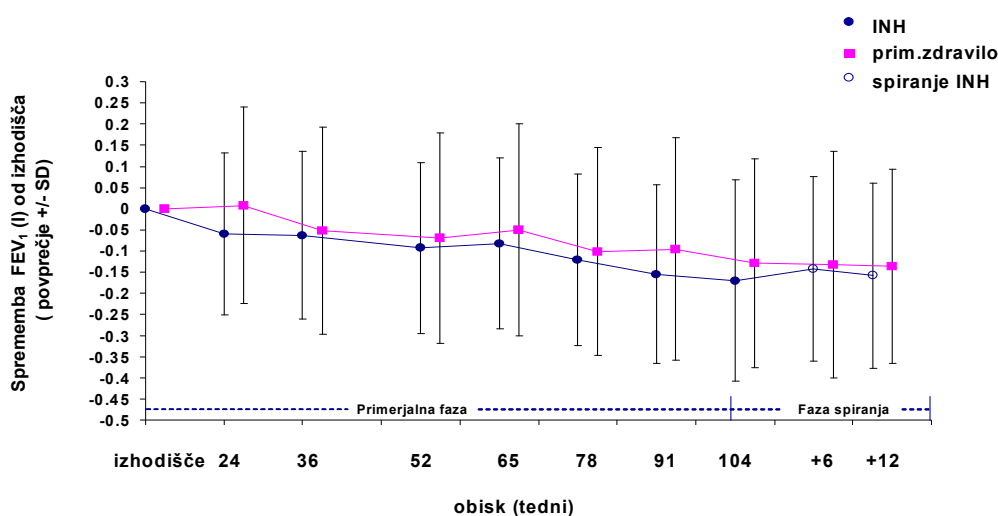
Za raziskovanje sprememb FEV<sub>1</sub> po uvedbi zdravljenja z zdravilom EXUBERA pri bolnikih z diabetesom tipa 1 in tipa 2 so opravili randomizirane odprte študije s paralelnimi skupinami. Tako pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom EXUBERA, kot pri bolnikih, zdravljenih s primerjalnim zdravilom, se je med temi preskušnji sčasoma zmanjšala pljučna funkcija (sliki 2 in 3). Po 2 letih zdravljenja so se pojavile majhne razlike med skupinami, zdravljenimi z različnimi zdravili (v korist primerjalnega zdravila), sprememba od izhodišča je bila 0,034 L pri tipu 1 in 0,039 L pri tipu 2.

Pri bolnikih z diabetesom tipa 1 se je zmanjšanje FEV<sub>1</sub> za  $\geq 15$  % od izhodišča pojavilo pri 1,3 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom EXUBERA, in pri 1,0 % bolnikov, zdravljenih s primerjalnim zdravilom; pri bolnikih z diabetesom tipa 2 se je takšno zmanjšanje FEV<sub>1</sub> pojavilo pri 5,0 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom EXUBERA, in pri 3,4 % bolnikov, zdravljenih s primerjalnim zdravilom.



N=število bolnikov v izhodišču, v 12. tednu, 24. tednu, 36. tednu, 48. tednu, 60. tednu, 72. tednu, 84. tednu, 96. tednu, LOCF.  
 INH N=236, 231, 233, 233, 235, 235, 226, 217, 208, 236. Primerjano zdravilo N=253, 238, 252, 248, 252, 249, 230, 224, 216, 253.

**Slika 2.** Opažena sprememba FEV<sub>1</sub> (L) od izhodišča pri bolnikih z diabetesom mellitusom tipa 1.



N=število bolnikov v izhodišču, v 52. tednu, v 104. tednu, tednu +6, tednu +12.  
 INH in spiranje INH N=158, 155, 143, 139, 123. Primerjano zdravilo N=145, 143, 125, 129, 120.

**Slika 3.** Opažena sprememba FEV<sub>1</sub> (L) od izhodišča pri bolnikih z diabetesom mellitusom tipa 2.

V študijah 2. in 3. faze so zaradi poslabšanja pljučne funkcije (zmanjšanje FEV<sub>1</sub> za 15 % ali več) prekinili terapijo pri devetih izmed 2498 oseb, ki so prejeli EXUBERO. V povprečju so te osebe EXUBERO prejemale 23 mesecev, vrednost FEV<sub>1</sub> pa se je v povprečju zmanjšala za 21 % (razpon med 16-33 %). Pri šestih bolnikih od tistih, s katerimi so sodelovanje v študiji prekinili, so s spremljanjem pljučne funkcije nadaljevali. Petim izmed teh se je funkcija FEV<sub>1</sub> po prekinitvi terapije pomembno izboljšala, enemu bolniku pa se v primerjavi z vrednostjo ob prekinitvi sodelovanja v študiji ni več zmanjševala. Za ostale tri bolnike, ki so prenehali sodelovati v študiji, nadaljnjih informacij ni.

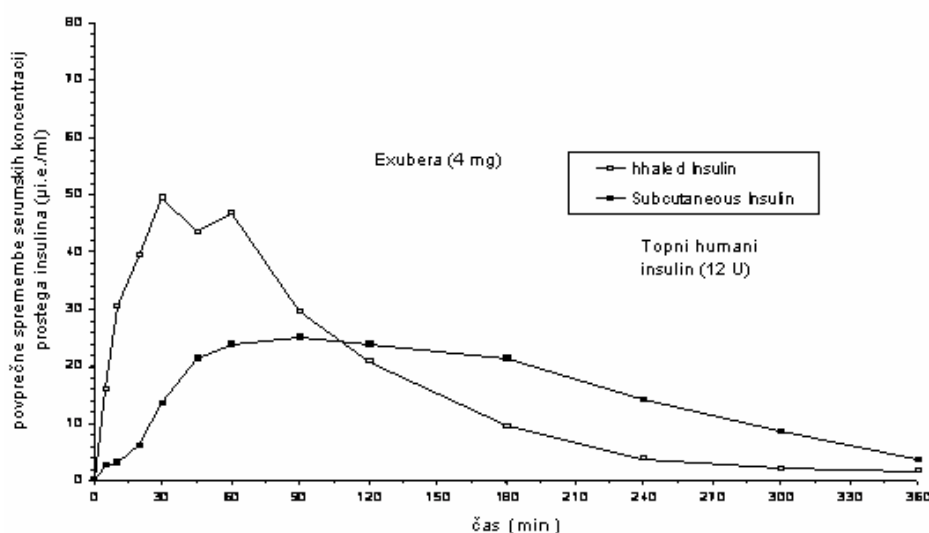
## Reverzibilnost FEV<sub>1</sub>

Pri bolnikih z diabetesom tipa 1 so majhne razlike med skupinama, zdravljenima z različnima zdraviloma (0,010 L v korist primerjalnega zdravila), izginile v dveh tednih po ukinitvi zdravila EXUBERA po 12 tednih zdravljenja. Pri bolnikih z diabetesom tipa 2 so majhne razlike med skupinama, zdravljenima z različnima zdraviloma (0,039 L v korist primerjalnega zdravila), izginile v šestih tednih po ukinitvi zdravila EXUBERA po 2 letih zdravljenja (slika 3). V manjši mešani skupini (n=36) bolnikov s tipom 1 in tipom 2, zdravljenih z zdravilom EXUBERA > 36 mesecev dolgo, je prekinitev zdravljenja povzročila povprečno zvečanje FEV<sub>1</sub> za 0,036 L v naslednjih 6 mesecih.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Humani insulin za inhaliranje se absorbira skozi pljuča. Pri zdravih preiskovancih in preiskovancih z diabetesom tipa 1 ali tipa 2 se humani insulin za inhaliranje absorbira enako hitro kot hitrodelujoči insulinski analogi in hitreje kot subkutano aplicirani hitrodelujoči humani insulin (glejte sliko 4).



**Slika 4:** Povprečne spremembe serumskih koncentracij prostega insulina (µi.e./ml) po inhalaciji 4 mg humanega insulina ali subkutani injekciji 12 i.e. hitrodelujočega topnega humanega insulina pri debelih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.

Čas do najvišje koncentracije insulina ( $T_{max}$ ) je na splošno za polovico krajši od tistega pri subkutano injiciranem hitrodelujočem topnem humanem insulinu. Najvišja koncentracija insulina se pri humanem insulinu za inhaliranje doseže na splošno po 45 minutah. Pri preiskovancih z diabetesom tipa 1 in 2 je bila intraindividualna variabilnost časa do največje koncentracije insulina ob uporabi insulina za inhaliranje manjša kot ob subkutani uporabi hitrodelujočega humanega insulina.

Pri preiskovancih z diabetesom mellitusom tipa 1 je bila intraindividualna variabilnost AUC humanega insulina za inhaliranje primerljiva kot pri subkutano apliciranem hitrodelujočem humanem insulinu. Intraindividualna variabilnost  $C_{max}$  inhaliranega insulina je večja kot subkutano apliciranega hitrodelujočega humanega insulina. Pri debelih preiskovancih z diabetesom tipa 2 je bila intraindividualna variabilnost  $C_{max}$  in AUC primerljiva ali manjša kot subkutano apliciranega hitrodelujočega humanega insulina.

Relativna biološka uporabnost EXUBERE je v primerjavi s podkožno uporabljenim hitrodelujočim humanim insulinom približno 10 %. Drugače kot velja za podkožne pripravke insulina, indeks telesne mase ne vpliva na biološko uporabnost EXUBERE.

V študiji na zdravih osebah se je sistemska izpostavljenost (AUC in  $C_{max}$ ) humanega insulina za inhaliranje zvečala med odmerkoma 1 mg in 6 mg približno proporcionalno odmerku, če so bolniki prejeli največ dva pretisna omota katerekoli jakosti ali kombinacijo obeh jakosti. V študiji, v kateri so obliko odmerjanja s tremi 1-mg pretisnimi omoti primerjali z enim 3-mg pretisnim omotom, sta bili  $C_{max}$  in AUC po inhalaciji treh 1-mg pretisnih omotov približno za 30 % in 40 % večji kot po inhalaciji iz enega 3-mg pretisnega omota, kar kaže na to, da trije 1-mg pretisni omoti niso zamenljivi z enim 3-mg pretisnim omotom (glejte poglavja 2, 4.2 in 4.4).

Pri zdravih preiskovancih je bila biološka uporabnost treh 1-mg pretisnih omotov za enkratni odmerek približno 40 % večja kot enega 3-mg pretisnega omota za enkratni odmerek. Razlaga različne biološke uporabnosti je verjetno različno razmerje med energijo in maso pri 1-mg in 3-mg pretisnih omotih za enkratni odmerek. Kolikor manj je namreč praška v pretisnem omotu, toliko učinkoviteje inhalator loči oz. deaglomerira prašek, zato je delež manjših aerodinamičnih velikosti delcev pri 1-mg pretisnem omotu večji (glejte poglavji 2 in 4.4).

#### Porazdelitev

Po peroralni inhalaciji posamičnega odmerka humanega insulina ostane približno 30 % celotne vsebine pretisnega omota v omotu ali v napravi, 20 % se ga odloži v orofarinksu, 10 % v prehodnih dihalnih poteh, 40 % pa doseže globoke predele pljuč.

Študije na živalih niso pokazale, da bi se humani insulin za inhaliranje kopičil v pljučih.

#### Posebne skupine bolnikov

##### Kajenje

Kajenje močno poveča delež in obseg absorpcije humanega insulina za inhaliranje ( $C_{max}$  je za 3- do 5-krat večja, AUC za 2- do 3-krat večja) in bi zato lahko povečalo tveganje za hipoglikemijo (glejte poglavje 4.3).

Ko so zdravilo EXUBERA dajali zdravim prostovoljcem po dveurni pasivni izpostavljenosti cigaretному dimu v kontroliranih eksperimentalnih razmerah, sta se AUC in  $C_{max}$  insulina zmanjšala za približno 17 oziroma 30 % (glejte poglavje 4.5).

#### Bolezni dihal (osnovne bolezni pljuč)

Pri nediabetičnih preiskovancih z blago do zmerno astmo sta bili AUC in  $C_{max}$  humanega insulina za inhaliranje v odsotnosti zdravljenja z bronhodilatatorjem nekoliko manjši kot pri preiskovancih brez astme (glejte poglavje 4.4).

Pri nediabetičnih preiskovancih s KOPB se je absorpcija humanega insulina za inhaliranje zdela večja kot pri osebah brez KOPB (glejte poglavje 4.4).

Uporaba salbutamola 30 minut pred EXUBERO je pri nediabetičnih preiskovancih z blago do zmerno astmo povzročila od 25 do 51 % povečanje AUC in  $C_{max}$  v primerjavi z uporabo EXUBERE same (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Uporaba flutikazona 30 minut pred EXUBERO pri nediabetičnih preiskovancih z blago do zmerno astmo ni vplivala na farmakokinetiko EXUBERE (glejte poglavje 4.5).

#### Okvare ledvic

Učinka ledvičnih okvar na absorpcijo humanega insulina za inhaliranje niso proučevali (glejte poglavje 4.2).

## Okvare jeter

Učinka okvar jeter na absorpcijo humanega insulina za inhaliranje niso proučevali (glejte poglavje 4.2).

## Spol

Pri osebah s sladkorno boleznijo in osebah brez nje niso opazili jasnih razlik med moškimi in ženskami glede absorpcije humanega insulina za inhaliranje.

## Otroci in mladostniki

Pri otrocih (6-11 let) in mladostnikih (12-17 let) z diabetesom tipa 1 se je humani insulin za inhaliranje absorbiral hitreje kot hitrodelujoči humani insulin. Biološka uporabnost humanega insulina za inhaliranje glede na subkutano injicirani hitrodelujoči humani insulin je bila primerljiva s tisto pri odraslih bolnikih z diabetesom tipa 1 (glejte poglavje 4.2).

## Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih z diabetesom tipa 2 se je humani insulin za inhaliranje absorbiral hitreje kot subkutano injicirani hitrodelujoči humani insulin. Biološka uporabnost humanega insulina za inhaliranje glede na subkutano injicirani hitrodelujoči humani insulin je bila primerljiva s tisto pri mlajših odraslih bolnikih z diabetesom tipa 2.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Študije toksičnosti inhalacije pri podganah in opicah, ki so trajale do 6 mesecev dolgo, niso dale dokazov kakšne posebne nevarnosti za dihala zaradi insulinskega praška za inhaliranje.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

manitol  
glicin  
natrijev citrat (v obliki dihidrata)  
natrijev hidroksid

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti.

Po prvem odprtju prekrivne folije: 3 mesece.

#### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30° C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Po odprtju prekrivne folije: shranjujte pri temperaturi do 25° C.

Enoodmernih pretisnih omotov ne shranjujte v hladilniku in jih ne zamrzujte.

Inhalator in njegove sestavne dele shranjujte in uporabljajte na suhem.

Inhalatorja za insulin ne shranjujte v hladilniku in ga ne zamrzujte.

#### 6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Vsaka ploščica s pretisnimi omoti vsebuje 6 perforiranih pretisnih omotov za enkratni odmerek (PVC/aluminij). Pet ploščic s pretisnimi omoti je v prozornem plastičnem (PET) termooblikovanem podstavku s sušilnim sredstvom, pokrite so s pokrovčkom iz prozorne plastike (PET). Podstavek je neprodušno zaprt v vrečki iz laminirane folije s sušilnim sredstvom.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranj:

- Kartonska škatla, ki vsebuje 30 x 1 perforiran pretisni omot za enkratni odmerek iz PVC/aluminija (1 vrečka)
- Kartonska škatla, ki vsebuje 60 x 1 perforiran pretisni omot za enkratni odmerek iz PVC/aluminija (2 vrečki)
- Kartonska škatla, ki vsebuje 90 x 1 perforiran pretisni omot za enkratni odmerek iz PVC/aluminija (3 vrečke)
- Kartonska škatla, ki vsebuje 180 x 1 perforiran pretisni omot za enkratni odmerek iz PVC/aluminija (6 vrečk)
- Kartonska škatla, ki vsebuje 270 x 1 perforiran pretisni omot za enkratni odmerek iz PVC/aluminija (9 vrečk)
- Kartonska škatla, ki vsebuje 60 x 1 perforiran pretisni omot za enkratni odmerek iz PVC/aluminija (2 vrečki) in 2 rezervna nastavka za sproščanje insulina (Insulin release unit - IRU)
- Kartonska škatla, ki vsebuje 90 x 1 perforiran pretisni omot za enkratni odmerek iz PVC/aluminija (3 vrečke in 2 rezervna nastavka za sproščanje insulina (Insulin release unit - IRU)
- Kartonska škatla, ki vsebuje 180 x 1 perforiran pretisni omot za enkratni odmerek iz PVC/aluminija (6 vrečk) in 2 rezervna nastavka za sproščanje insulina (Insulin release unit - IRU)
- Kartonska škatla, ki vsebuje 270 x 1 perforiran pretisni omot za enkratni odmerek iz PVC/aluminija (9 vrečk) in 6 rezervnih nastavkov za sproščanje insulina (Insulin release unit - IRU)
- Komplet, ki vsebuje 90 x 1 perforiran pretisni omot za enkratni odmerek iz PVC/aluminija (3 vrečke), 1 insulinski inhalator, 1 rezervno komoro in 6 rezervnih nastavkov za sproščanje insulina (Insulin release unit - IRU)



Na voljo so tudi dodatna pakiranja insulinskega inhalatorja, nastavkov za sproščanje insulina in insulinskih komor.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Enoodmerni pretisni omoti zdravila EXUBERA se smejo uporabljati samo z insulinskim inhalatorjem.

Insulinski inhalator je treba zamenjati enkrat na leto.

Nastavek za sproščanje (Insulin release unit - IRU) je treba zamenjati enkrat na 2 tedna.

Če je insulinski inhalator med uporabo po nepazljivosti izpostavljen izredno vlažnemu okolju, to najverjetneje povzroči, da sprosti manjši odmerek insulina. V takšnem primeru je treba nastavek za sproščanje insulina (Insulin release unit - IRU) pred naslednjo inhalacijo zamenjati (glejte poglavje 4.4).

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road,  
Sandwich, Kent,  
CT13, 9NJ  
Velika Britanija

#### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

#### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

24/01/2006

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

## **DODATEK II**

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IMETNIK(I) DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

**A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IMETNIK(I) DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJE**

Ime in naslov izdelovalca biološke zdravilne učinkovine

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

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

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

**B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le na recept.

- **POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

➤ Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora pred trženjem na nacionalni ravni uvesti izobraževalni načrt, kot je dogovorjeno s pristojnimi organi v državah članicah.

V okviru tega načrta bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zdravnikom posredoval izobraževalna gradiva za zdravnike in bolnike. Namen gradiv je minimizacija tveganja ter podpora varni in učinkoviti uporabi zdravila med bolniki.

Izobraževalna gradiva bodo obsegala informacije, namenjene minimizaciji neželenih dogodkov in bodo pripomogla k učinkoviti uporabi z ustreznim informiranjem o:

- a) potrebi po doslednem in standardnem načinu inhaliranja, ki naj zagotovi optimalen in konsistenten vnos zdravila,
- b) posebnih previdnostnih ukrepov z inhalatorjem insulina,
- c) hipoglikemiji,
- d) neenakovrednosti 1-mg in 3-mg odmerka,
- e) velikosti titracijskih korakov in posledičnih previdnostnih ukrepov,
- f) spremembah delovanja pljuč in potrebi po nadziranju pljučnega delovanja,
- g) kajenju v zvezi s povzročeni spremembami farmakokinetike,
- h) redkih pljučnih dogodkih,
- i) zvišani ravni protiteles proti insulinu,
- j) priporočilih za posebne skupine bolnikov; obstoječih boleznih pljuč, npr. astmi in KOPB, kongestivnem srčnem popuščanju, nosečnosti, otrocih in mladostnikih.

- **DRUGI POGOJI**

Imetnik dovoljenja za promet mora pred prihodom zdravila na trg zagotoviti vzpostavitev in delovanje sistema farmakovigilance.

Imetnik dovoljenja za promet se zavezuje, da bo izvedel študije in dodatne farmakovigilančne dejavnosti, razčlenjene v načrtu farmakovigilance.

Posodobljeni načrt za obvladovanje tveganj (po smernicah CHMP o sistemih za obvladovanje tveganj pri zdravilih za uporabo v humani medicini) mora biti predložen hkrati s PSURi, in sicer v 60 dneh po doseganju kakšnega pomembnega mejnika (farmakovigilanca ali minimizacija tveganja), kadar postanejo dosegljivi rezultati kakšne študije ali na zahtevo pristojnega organa.

**DODATEK III**

**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

**A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Škatla / enoodmerni pretisni omoti (30, 60, 90, 180 in 270)

**1. IME ZDRAVILA**

EXUBERA 1 mg prašek za inhaliranje, odmerjen  
humani insulin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

En enoodmerni pretisni omot vsebuje 1 mg humanega insulina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi: manitol, glicin, natrijev citrat (v obliki dihidrata), natrijev hidroksid.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za inhaliranje, odmerjen

30 x 1 perforiran pretisni omot za enkratni odmerek  
60 x 1 perforiran pretisni omot za enkratni odmerek  
90 x 1 perforiran pretisni omot za enkratni odmerek  
180 x 1 perforiran pretisni omot za enkratni odmerek  
270 x 1 perforiran pretisni omot za enkratni odmerek

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Za inhaliranje.

Uporabljati se sme samo z insulinskim inhalatorjem.

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo zdravila in navodilo za uporabo inhalatorja.

Enega 3-mg pretisnega omota ne smete nadomestiti s tremi 1-mg. Če nimate na voljo 3-mg pretisnega omota, namesto njega uporabite le dva 1-mg.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: {MM/LLLL}

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30° C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Po odprtju prekrivne folije: shranjujte pri temperaturi do 25° C. Porabite najpozneje v 3 mesecih po odprtju.

Zdravila ne shranjujte v hladilniku in ga ne zamrzujte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Velika Britanija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE ZDRAVILA**

Serija: {številka}

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. INFORMACIJE V BRILLOVI PISAVI**

Exubera 1 mg



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**1. IME ZDRAVILA**

EXUBERA 1 mg prašek za inhaliranje, odmerjen  
humani insulin

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Limited

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: {MM/LLLL}

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot: {številka}

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA VMESNI OVOJNINI**

**PREKRIVNA FOLIJA**

**1. IME ZDRAVILA**

EXUBERA 1 mg prašek za inhaliranje, odmerjen  
humani insulin

**2. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za inhaliranje, odmerjen

30 x 1 perforiran pretisni omot za enkratni odmerek

**3. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Za inhaliranje

Enega 3-mg pretisnega omota ne smete nadomestiti s tremi 1-mg. Če nimate na voljo 3-mg pretisnega omota, namesto njega uporabite le dva 1-mg.

**4. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: {MM/LLLL}

**5. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Limited

**6. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot: {številka}

**7. DRUGI PODATKI**

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla / enoodmerni pretisni omoti (60, 90, 270)

### 1. IME ZDRAVILA

EXUBERA 1 mg prašek za inhaliranje, odmerjen  
humani insulin

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En enoodmerni pretisni omot vsebuje 1 mg humanega insulina.

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: manitol, glicin, natrijev citrat (v obliki dihidrata), natrijev hidroksid.

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za inhaliranje, odmerjen

Vsebina:

60 x 1 perforiran pretisni omot za enkratni odmerek iz PVC/aluminija (2 vrečki) in 2 rezervna nastavka za sproščanje insulina (Insulin release unit – IRU)

270 x 1 perforiran pretisni omot za enkratni odmerek iz PVC/aluminija (9 vrečk) in 6 rezervnih nastavkov za sproščanje insulina (Insulin release unit – IRU)

90 x 1 perforiran pretisni omot za enkratni odmerek iz PVC/aluminija (3 vrečke), 1 insulinski inhalator, 1 rezervna komora in 6 rezervnih nastavkov za sproščanje insulina (Insulin release unit – IRU)

### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za inhaliranje.

Uporabljati se sme samo z insulinskim inhalatorjem.

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo zdravila in navodilo za uporabo inhalatorja.

Enega 3-mg pretisnega omota ne smete nadomestiti s tremi 1-mg. Če nimate na voljo 3-mg pretisnega omota, namesto njega uporabite le dva 1-mg.

### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: {MM/LLLL}

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30° C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Po odprtju prekrivne folije: shranjujte pri temperaturi do 25° C. Porabite najpozneje v 3 mesecih po odprtju.

Zdravila ne shranjujte v hladilniku in ga ne zamrzujte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Velika Britanija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE ZDRAVILA**

Serija: {številka}

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. INFORMACIJE V BRILLOVI PISAVI**

Exubera 1 mg

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Škatla / enoodmerni pretisni omoti (30, 60, 90, 180 in 270)

**1. IME ZDRAVILA**

EXUBERA 3 mg prašek za inhaliranje, odmerjen  
humani insulin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

En enoodmerni pretisni omot vsebuje 3 mg humanega insulina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi: manitol, glicin, natrijev citrat (v obliki dihidrata), natrijev hidroksid.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za inhaliranje, odmerjen

30 x 1 perforiran pretisni omot za enkratni odmerek  
60 x 1 perforiran pretisni omot za enkratni odmerek  
90 x 1 perforiran pretisni omot za enkratni odmerek  
180 x 1 perforiran pretisni omot za enkratni odmerek  
270 x 1 perforiran pretisni omot za enkratni odmerek

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Za inhaliranje.

Uporabljati se sme samo z insulinskim inhalatorjem.

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo zdravila in navodilo za uporabo inhalatorja.

Enega 3-mg pretisnega omota ne smete nadomestiti s tremi 1-mg. Če nimate na voljo 3-mg pretisnega omota, namesto njega uporabite le dva 1-mg.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: {MM/LLLL}

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30° C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Po odprtju prekrivne folije: shranjujte pri temperaturi do 25° C. Porabite najpozneje v 3 mesecih po odprtju.

Zdravila ne shranjujte v hladilniku in ga ne zamrzujte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Velika Britanija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE ZDRAVILA**

Serijska: {številka}

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. INFORMACIJE V BRILLOVI PISAVI**

Exubera 3 mg

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**1. IME ZDRAVILA**

EXUBERA 3 mg prašek za inhaliranje, odmerjen  
humani insulin

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Limited

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: {MM/LLLL}

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot: {številka}

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA VMESNI OVOJNINI**

**PREKRIVNA FOLIJA**

**1. IME ZDRAVILA**

EXUBERA 3 mg prašek za inhaliranje, odmerjen  
humani insulin

**2. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za inhaliranje, odmerjen

30 x 1 perforiran pretisni omot za enkratni odmerek

**3. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Za inhaliranje

Enega 3-mg pretisnega omota ne smete nadomestiti s tremi 1-mg. Če nimate na voljo 3-mg pretisnega omota, namesto njega uporabite le dva 1-mg.

**4. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: {MM/LLLL}

**5. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Limited

**6. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot: {številka}

**7. DRUGI PODATKI**



## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla / enoodmerni pretisni omoti ( 60, 90, 180, 270)

### 1. IME ZDRAVILA

EXUBERA 3 mg prašek za inhaliranje, odmerjen  
humani insulin

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En enoodmerni pretisni omot vsebuje 3 mg humanega insulina.

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: manitol, glicin, natrijev citrat (v obliki dihidrata), natrijev hidroksid.

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za inhaliranje, odmerjen

Vsebina:

60 x 1 perforiran pretisni omot za enkratni odmerek iz PVC/aluminija (2 vrečki) in 2 rezervna nastavka za sproščanje insulina (Insulin release unit – IRU)

90 x 1 perforiran pretisni omot za enkratni odmerek iz PVC/aluminija (3 vrečke) in 2 rezervna nastavka za sproščanje insulina (Insulin release unit – IRU)

180 x 1 perforiran pretisni omot za enkratni odmerek iz PVC/aluminija (6 vrečk) in 2 rezervna nastavka za sproščanje insulina (Insulin release unit – IRU)

270 x 1 perforiran pretisni omot za enkratni odmerek iz PVC/aluminija (9 vrečk) in 6 rezervnih nastavkov za sproščanje insulina (Insulin release unit – IRU)

90 x 1 perforiran pretisni omot za enkratni odmerek iz PVC/aluminija (3 vrečke), 1 insulinski inhalator, 1 rezervna komora in 6 rezervnih nastavkov za sproščanje insulina (Insulin release unit - IRU)

### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za inhaliranje.

Uporabljati se sme samo z insulinskim inhalatorjem.

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo zdravila in navodilo za uporabo inhalatorja.

Enega 3-mg pretisnega omota ne smete nadomestiti s tremi 1-mg. Če nimate na voljo 3-mg pretisnega omota, namesto njega uporabite le dva 1-mg.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: {MM/LLLL}

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30° C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Po odprtju prekrivne folije: shranjujte pri temperaturi do 25° C. Porabite najpozneje v 3 mesecih po odprtju.

Zdravila ne shranjujte v hladilniku in ga ne zamrzujte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
Velika Britanija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE IZDELAVE ZDRAVILA**

Serijska številka: {številka}

#### **14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Izdaja zdravila je le na recept.

#### **15. NAVODILA ZA UPORABO**

#### **16. INFORMACIJE V BRAILLOVI PISAVI**

Exubera 3 mg

**B. NAVODILO ZA UPORABO**

## NAVODILO ZA UPORABO

### **EXUBERA 1 mg prašek za inhaliranje, odmerjen EXUBERA 3 mg prašek za inhaliranje, odmerjen humani insulin**

#### **Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro za diabetike ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

#### **Navodilo vsebuje:**

1. Kaj je zdravilo EXUBERA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo EXUBERA
3. Kako uporabljati zdravilo EXUBERA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila EXUBERA
6. Dodatne informacije

Uporaba treh ločenih 1-mg pretisnih omotov prinese v pljuča več insulina kot uporaba enega samega 3-mg pretisnega omota. Enega 3-mg pretisnega omota ne smete nadomestiti s tremi 1-mg pretisnimi omoti (glejte poglavje 2 "Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila EXUBERA", poglavje 3 "Kako uporabljati zdravilo EXUBERA" in poglavje 6 "Dodatne informacije").

Enoodmerni pretisni omot je posamični vsebnik, v katerem je pakiran insulinski prašek, in ga bomo v nadaljevanju tega navodila imenovali pretisni omot.

### **1. KAJ JE ZDRAVILO EXUBERA IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO**

Zdravilo EXUBERA je prašek za inhaliranje, pakiran v pretisnih omotih. Vsebinsko pretisnega omota morate vdihniti skozi usta v pljuča s pomočjo insulinskega inhalatorja.

EXUBERA je antidiabetično zdravilo, ki znižuje vaš krvni sladkor.

Zdravilo EXUBERA je hitro delujoč insulin. To pomeni, da bo začel zniževati vaš krvni sladkor 10-20 minut po tistem, ko ga vzamete, učinek bo največji po 2 urah in bo trajal okrog 6 ur.

Zdravilo EXUBERA se pogosto daje v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni.

Zdravilo EXUBERA uporabljamo za zniževanje visokega krvnega sladkorja pri odraslih bolnikih z diabetesom mellitusom tipa 2, ki potrebujejo insulin.

Zdravilo EXUBERA je mogoče uporabiti tudi za zdravljenje diabetesa tipa 1 pri odraslih, pri katerih koncentracija krvnega sladkorja z injekcijami insulina ni dobro urejena.

Diabetes je bolezen, pri kateri telo ne izloča dovolj insulina, da bi obvladovalo koncentracijo krvnega sladkorja.

## 2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO EXUBERA

### Ne jemljite zdravila EXUBERA

- če čutite, da se bliža hipoglikemija (nizek krvni sladkor). Za nadaljnje nasvete glejte informacije na koncu poglavja 4 "Možni neželeni učinki" tega navodila.
- če ste preobčutljivi za (alergični na) insulin, zdravilno učinkovino v zdravilu EXUBERA, ali katerokoli sestavino zdravila EXUBERA. Če posumite, da ste alergični na zdravilo EXUBERA, se o tem nemudoma pogovorite s svojim zdravnikom.
- če kadite ali če ste v zadnjih šestih mesecih kadili, zdravila EXUBERA ne smete jemati, ker utegne biti pri vas še posebno velika nevarnost hipoglikemije (nizkega krvnega sladkorja). Prosimo, da se nemudoma pogovorite s svojim zdravnikom, če jemljete zdravilo EXUBERA in ste spet začeli kaditi ali ste kadili v zadnjih 6 mesecih pred začetkom jemanja zdravila EXUBERA.
- če imate slabo urejeno, nestabilno ali hudo astmo.
- če imate hudo kronično obstruktivno pljučno bolezen (KOPB) (stadij III ali IV po GOLD).

### Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila EXUBERA

Natančno se ravnajte po navodilih za odmerjanje, spremljanje koncentracije glukoze (preiskave krvi in urina), prehrano in telesno aktivnost (fizično delo in vadba), o katerih ste se pogovorili s svojim zdravnikom ali medicinsko sestro.

Preden začnete jemati zdravilo EXUBERA, vam bosta vaš zdravnik ali medicinska sestra pokazala, kako pravilno uporabljati inhalator. Preden začnete jemati zdravilo EXUBERA, tudi natančno preberite "Navodilo za uporabo insulinskega inhalatorja", ki je na koncu tega navodila. Vsekakor poskrbite, da boste znali inhalator pravilno uporabljati, ker bi to lahko vplivalo na količino insulina, ki ga vdihnete.

Zdravila EXUBERA ne smete uporabljati v vlažnem okolju, npr. v kopalnici po prhi, ki povzroči veliko pare, saj boste zaradi tega v telo najverjetneje vnesli manjši odmerek insulina, kot ga potrebujete (za nasvet glejte "Navodilo za uporabo insulinskega inhalatorja" na koncu tega navodila).

Če inhalator med uporabo po nesreči izpostavite vlažnemu okolju, to ponavadi zmanjša vnešeni odmerek insulina. V tem primeru morate pred naslednjo inhalacijo nastavek za sproščanje insulina (Insulin release unit - IRU) zamenjati.

### Odmerjanje

Zdravnik vam bo predpisal začetni odmerek zdravila EXUBERA glede na vašo telesno maso. Ta lahko obsega mešanico 1-mg (zelenih) in 3-mg (modrih) pretisnih omotov. Pomembno je, da zdravnikova navodila natančno upoštevate.

1-mg enoodmerni pretisni omot ustreza približno 3 i.e. hitro delujočega subkutanega insulina, 3-mg enoodmerni pretisni omot pa 8 i.e. hitro delujočega subkutanega insulina.

Glede na velikost obrokov in sestavo hranil, dnevni čas (večja potreba po insulinu zjutraj), koncentracijo glukoze pred obroki ter nedavno ali načrtovano telesno dejavnost utegnejo biti potrebne prilagoditve odmerka.

**Namesto enega 3-mg pretisnega omota ne smete uporabiti treh ločenih 1-mg pretisnih omotov, ker boste v tem primeru dobili veliko večji odmerek insulina (za dodatna navodila glejte "Kako uporabljati zdravilo EXUBERA").**

Če imate nizko telesno maso ali potrebujete prilagoditve odmerkov, manjše od 1 mg, se posvetujte z zdravnikom, ali lahko uporabljate zdravilo EXUBERA (glejte poglavje 3 “Kako uporabljati zdravilo EXUBERA” in poglavje 6 “Dodatne informacije”).

### **Posebne skupine bolnikov**

Če vaša jetra ali ledvici ne delujejo dobro, se pogovorite z zdravnikom, ki vam bo mogoče svetoval, da zmanjšajte odmerke insulina.

Če ste mlajši od 18 let, se pogovorite z zdravnikom, ker uporabe zdravila EXUBERA pri bolnikih, mlajših od 18 let, ne priporočamo.

Pri bolnikih, starejših od 75 let, imamo z zdravilom EXUBERA malo izkušenj.

Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem imamo zelo malo izkušenj z zdravilom EXUBERA.

Če imate težave z dihanjem in kongestivno srčno popuščanje, uporabe zdravila EXUBERA ne priporočamo.

### **Bolezni pljuč**

Če imate kakšno pljučno bolezen, na primer astmo, emfizem ali kronični bronhitis, se pogovorite s svojim zdravnikom. Zdravila EXUBERA ne priporočamo bolnikom s pljučnimi boleznimi. Tudi če imate kakšne težave z dihanjem, o katerih se s svojim zdravnikom še niste pogovorili, to storite, še preden se začnete zdraviti z zdravilom EXUBERA.

Pred začetkom zdravljenja vam bo zdravnik s preprosto preiskavo izmeril delovanje pljuč, da se bo lahko odločil, ali je EXUBERA pravo zdravilo za vas. Nato bo čez 6 mesecev in pozneje še večkrat znova preveril delovanje pljuč, da oceni, kako dobro prenašate zdravilo EXUBERA.

Če opazite takojšnje in izrazito poslabšanje dihanja kmalu po tistem, ko ste vzeli odmerek zdravila EXUBERA, morate zdravilo prenehati jemati in to nemudoma povedati svojemu zdravniku ali oditi na urgentni oddelek najbližje bolnišnice.

Zdravniku morate povedati, če se vam med uporabo zdravila EXUBERA pojavijo kakšne druge napredujoče težave z dihanjem.

### **Bolezni in poškodbe**

Če ste bolni ali se hujše poškodujete, se utegne vaš krvni sladkor zvišati (hiperglikemija), če ne jeste dovolj, pa se lahko zniža (hipoglikemija). V takih primerih bo urejanje vaše sladkorne bolezni zahtevalo veliko natančnost in se boste morali za nasvet obrniti na svojega zdravnika ali medicinsko sestro.

Če se vam med zdravljenjem z zdravilom EXUBERA pojavi okužba dihal (npr. bronhitis ali okužba zgornjih dihal), si morate pogosto kontrolirati glukozo v krvi; morda boste morali prilagoditi odmerek zdravila EXUBERA. Če imate težave z uporabo zdravila EXUBERA ali z obvladovanjem krvnega sladkorja, se posvetujte z zdravnikom. Z uporabo zdravila EXUBERA ni izkušenj pri bolnikih, ki imajo okužbo globoko v pljučih (pljučnico).

Za pomembne nadaljnje informacije o hipoglikemiji in hiperglikemiji ter njunem zdravljenju glejte zadnji del poglavja 4.

### **Potovanja**

Pred potovanjem se posvetujte s svojim zdravnikom ali medicinsko sestro o urah dneva, ob katerih boste v času potovanja uživali obroke hrane in jemali insulin, o možnih posledicah prehoda v drug

časovni pas na koncentracijo in kontrolo krvne glukoze in o tem, ali je v državah, ki jih boste obiskali, zdravilo EXUBERA na voljo.

## **Jemanje drugih zdravil**

Nekatera zdravila povzročijo zvišanje, druga pa znižanje koncentracije krvnega sladkorja; tretja imajo lahko oba učinka, odvisno od situacije. V vsakem primeru bo mogoče treba prilagoditi vaše odmerjanje insulina, da ne bo prišlo do prenizkih ali previsokih koncentracij krvnega sladkorja. Pazite ne samo na to, kdaj začnete jemati drugo zdravilo, ampak tudi na to, kdaj ga prenehate jemati.

Povejte svojemu zdravniku za vsa zdravila, ki jih jemljete, tudi za tista, ki ste jih kupili brez recepta (na primer v lekarni ali kakšni drugi trgovini). Preden začnete jemati kakšno zdravilo, vprašajte zdravnika, ali lahko to zdravilo vpliva na koncentracijo vašega krvnega sladkorja, in kako morate ukrepati, če je ukrepanje potrebno.

Zdravila, ki lahko povzročijo padeč krvnega sladkorja, vključujejo tablete za zdravljenje sladkorne bolezni, zaviralce angiotenzinske konvertaze (ACE) (uporabljajo se za zdravljenje nekaterih bolezni srca, visokega krvnega tlaka ali zvišanih beljakovin/albuminov v urinu), zaviralce monoamin-oksidadze (MAO) (uporabljajo se za zdravljenje depresije), nekatere zaviralce adrenergičnih receptorjev beta (uporabljajo se za zdravljenje nekaterih bolezni srca in zvišanega krvnega tlaka), salicilate (npr. aspirin, ki se uporablja za lajšanje bolečin in zniževanje zvišane telesne temperature) in sulfonamidne antibiotike.

Zdravila, ki lahko povzročijo zvišanje vašega krvnega sladkorja, vključujejo kortikosteroide (uporabljajo se za zdravljenje vnetnih stanj, razen pri lokalni uporabi), danazol (uporablja se za zdravljenje nekaterih ženskih hormonskih bolezni), peroralne kontraceptive (uporabljajo se za načrtovanje družine), ščitnične hormone (uporabljajo se za zdravljenje motenega delovanja žleze ščitnice), rastne hormone (uporabljajo se pri boleznih žlez z notranjim izločanjem), simpatikomimetike (uporabljajo se za zdravljenje astme) in tiazide (uporabljajo se pri posebnih boleznih žlez z notranjim izločanjem).

Uporaba bronhodilatatorja (inhalator za olajšanje) za astmo ali druge bolezni dihal lahko povzroči izrazitejšo znižanje krvnega sladkorja v odziv na inhalirani insulin (glejte poglavje 2 "Ne jemljite zdravila EXUBERA" in "Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila EXUBERA").

Če jemljete zaviralce adrenergičnih receptorjev beta ali pijete alkohol, se lahko koncentracija vašega krvnega sladkorja bodisi zniža bodisi zviša. Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko oslabijo ali povsem preprečijo opozorilne simptome hipoglikemične reakcije.

Alkohol lahko okrepi delovanje insulina in povzroči znižanje krvnega sladkorja. Oktreotid/lanreotid (uporablja se pri posebnih boleznih žlez z notranjim izločanjem) lahko spremeni potrebe po insulinu.

Če kadite, se bo povečala količina insulina, ki se absorbira v telesu, in tako bo večja tudi nevarnost hipoglikemije. Če uporabljate zdravilo EXUBERA, ne smete kaditi (glejte poglavje 2 "Ne jemljite zdravila EXUBERA").

V nasprotju s tem lahko izpostavljenost dimu cigaret, ki jih kadijo drugi, zmanjša količino insulina, ki se vam absorbira v vašem telesu.

## **Nosečnost in dojenje**

Z uporabo zdravila EXUBERA pri nosečnicah ni izkušenj. Zdravila EXUBERA med nosečnostjo ne smete jemati. Če nameravate zanositi ali ste že noseči, o tem obvestite zdravnika ali medicinsko sestro. Zdravnik vam bo za zdravljenje diabetesa zdravilo EXUBERA morda nadomestil z insulinom za injiciranje. Med nosečnostjo in po porodu bo vaše odmerjanje insulina morda potrebno spremeniti. Natančna urejenost vašega diabetesa in preprečevanje hipoglikemij sta pomembna za zdravje vašega otroka.



Če dojite, se posvetujte z zdravnikom, ker bo zaradi dojenja morda potrebno prilagoditi vaše odmerke insulina in vašo prehrano.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Pri prenizkem krvnem sladkorju (hipoglikemiji) bosta vaša sposobnost koncentracije ali vaša odzivnost morda zmanjšani. Ne pozabite na možnost te težave v vsakem položaju, ko bi lahko spravili v nevarnost sebe ali druge (na primer pri upravljanju avtomobila ali uporabi strojev). Posvetujte se z zdravnikom o tem, ali je voziti avto za vas priporočljivo, če imate:

- pogoste epizode hipoglikemije,
- zmanjšane ali odsotne opozorilne znake hipoglikemije.

### **3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO EXUBERA**

Zdravilo EXUBERA vzemite največ 10 minut pred začetkom obroka.

Vaš zdravnik bo na podlagi vaše telesne mase odločil, koliko zdravila EXUBERA boste v začetku potrebovali, in vam priporočil morebitne spremembe odmerjanja na podlagi vaše prehrane in količine telesne aktivnosti.

Z 1-mg pretisnim omotom zdravila EXUBERA dobite približno toliko insulina kot s podkožnim injiciranjem 3 i.e. hitrodelujočega humanega insulina. Z 3-mg pretisnim omotom zdravila EXUBERA dobite približno toliko insulina kot s podkožnim injiciranjem 8 i.e. hitrodelujočega humanega insulina. Če imate nizko telesno maso ali potrebujete prilagoditve odmerkov, manjše od 1 mg, se posvetujte z zdravnikom, ali lahko uporabljate zdravilo EXUBERA.

Vedno poskrbite za to, da imate na voljo zadostno število pretisnih omotov zdravila EXUBERA pravilne jakosti, preden vzamete odmerek. Pomembno je, da vzamete toliko 1-mg in 3-mg pretisnih omotov v takšni kombinaciji, kot vam je priporočil zdravnik.

**Namesto enega 3-mg pretisnega omota ne smete uporabiti treh 1-mg pretisnih omotov, ker boste v tem primeru dobili veliko večji odmerek insulina. Če vam začasno zmanjka 3-mg pretisnih omotov, vzemite dva 1-mg pretisna omota in natančno spremljajte svoj krvni sladkor. Čimprej pojdite k zdravniku ali farmacevtu, da boste dobili nove 3-mg pretisne omote. Če ste glede česar koli negotovi, se obrnite na svojega zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.**

#### **Kako se pripravite, da boste vzeli zdravilo EXUBERA**

Pred uporabo pretisnega omota zdravila EXUBERA omot najprej ločite od hrbtišča tako, da ga odtrgate po perforaciji.

Ne odpirajte folije pretisnega omota, ki vsebuje zdravilo EXUBERA. Ko boste uporabili inhalator, bo mehanizem v inhalatorju sam prebodel pretisni omot. Vsebine pretisnega omota ne smete pogoltniti.

Zdravilo EXUBERA smete vdihniti samo skozi usta in samo z insulinskim inhalatorjem.

Vedno se ravnajte po navodilih svojega zdravnika o tem, kdaj in kako vzeti zdravilo EXUBERA. Glejte tudi "Navodilo za uporabo insulinskega inhalatorja" na koncu tega navodila, kjer boste našli nasvete o tem, kako uporabljajte svoj insulinski inhalator in kako skrbite zanj. Če imate kakšna vprašanja glede zdravila EXUBERA ali glede insulinskega inhalatorja, se obrnite na svojega zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.

#### **Napake pri odmerjanju**

Pogovorite se s svojim zdravnikom o tem, kaj je treba storiti, če vzamete preveč ali premalo zdravila EXUBERA ali če pozabite vzeti en odmerek, tako da boste v takšnem primeru vedeli, kaj morate storiti.

– Če ste **vzeli preveč insulina**, se pri vas lahko razvije hipoglikemija. Pogosto preverite svoj krvni sladkor. Na splošno velja, da morate več jesti in spremljati svoj krvni sladkor, da preprečite hipoglikemijo. Za informacije o zdravljenju hipoglikemije glejte zadnji del poglavja 4 "Možni neželeni učinki".

– Če ste **pozabili vzeti odmerek insulina ali če ste vzeli premajhen odmerek**, utegne raven vašega krvnega sladkorja preveč zrasti. Pogosto si kontrolirajte krvni sladkor. Za nadaljnje informacije o hiperglikemiji glejte zadnji del poglavja 4 "Možni neželeni učinki".

#### **4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI**

Podobno kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo EXUBERA neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

##### **Neželeni učinki, o katerih poročajo zelo pogosto** (Pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov)

**Hipoglikemija** – Tako kot vedno pri zdravljenju z insulinom je tudi pri zdravilu EXUBERA najpogostejši neželeni učinek hipoglikemija (prenizek krvni sladkor). Prosimo glejte zadnji del tega poglavja, kjer boste našli pomembne nadaljnje informacije o hipoglikemiji in njenem zdravljenju.

**Kašelj** – Kašelj se lahko pojavi v nekaj sekundah ali nekaj minutah po inhaliranju zdravila EXUBERA. Kašelj je navadno blag in se sčasoma pogosto ublaži.

##### **Neželeni učinki, o katerih poročajo pogosto** (Pojavijo se pri manj kot 1 od 10, vendar pri več kot 1 od 100 bolnikov)

Neželeni učinki, o katerih bolniki pogosto poročajo, so blaga do zmerna kratka sapa (dispneja), kašelj z izkašljevanjem izmečka, vnetje žrela in suho žrelo.

##### **Neželeni učinki, o katerih poročajo občasno** (Pojavijo se pri manj kot 1 od 100, vendar pri več kot 1 od 1.000 bolnikov)

Občasni neželeni učinki so vnetje žrela (faringitis), krvavitev iz nosu (epistaksa), zoženje zračnih poti z oteženim dihanjem (bronhospazem), sopihanje, sprememba glasu (disfonija), bolečine v žrelu (faringolaringealna bolečina), težave z mandeljni, suha usta in bolečina v psih.

##### **Drugi neželeni učinki**

Pri nekaterih bolnikih se je pojavila tekočina v pljučih (plevralni izliv).

Zdravljenje z insulinom lahko povzroči, da telo začne izdelovati protitelesa (snovi, ki se vežejo na insulin) proti insulinu. Razvoj teh protiteles je bolj pogost pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zdravilom EXUBERA, kot s subkutanim insulinom. Ta protitelesa sicer lahko nastajajo, vendar nimajo nikakršnega vpliva na uravnavanje vaše ravni glukoze v krvi.

Med zdravljenjem z zdravilom EXUBERA se vam lahko delovanje pljuč nekoliko poslabša, a zaradi tega ne bi smeli čutiti nobenih simptomov. Ta sprememba se pojavi v prvih mesecih zdravljenja in se med nadaljnjim zdravljenjem ne slabša. Če zdravljenje z zdravilom EXUBERA prekinete, se bo delovanje pljuč praviloma normaliziralo. Če med zdravljenjem z zdravilom EXUBERA opazite kakšne spremembe dihanja, o tem obvestite zdravnika.

Hude alergijske reakcije na insulin so zelo redke. Takšne reakcije na insulin ali na druge sestavine zdravila lahko povzročijo kožne reakcije, močno otekanje kože ali sluznic (angioedem), kratko sapo in padec krvnega tlaka ter lahko postanejo smrtno nevarne.

Po začetku zdravljenja z insulinom se lahko pojavijo spremembe vida. Te spremembe so navadno blage in sčasoma izginejo.

Zdravljenje z insulinom lahko povzroči tudi začasno kopičenje vode v telesu z otekanjem meč in gležnjev.

**Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.**

#### **Če je vaš krvni sladkor prenizek (hipoglikemija)**

Koncentracija vašega krvnega sladkorja se lahko preveč zniža, če na primer:

- vzamete preveč insulina,
- izpustite ali prepozno pojedete kakšen obrok,
- ne jeste dovolj ali če jeste hrano, ki vsebuje manj ogljikovih hidratov kot normalno (sladkor in sladkorju podobne snovi se imenujejo ogljikovi hidrati; vendar pa umetna sladila NISO ogljikovi hidrati),
- izgubljate ali ne morete uživati ogljikovih hidratov zaradi bruhanja ali driske,
- pijete alkohol, posebno še, če ne jeste veliko,
- ste telesno bolj aktivni kot običajno ali je vaša telesna aktivnost drugačne vrste,
- okrevate po poškodbi, operaciji ali kakem drugem stresu,
- okrevate po vročinski bolezni ali kakšni drugi bolezni,
- jemljete ali ste prenehali jemati nekatera druga zdravila (glejte poglavje 2 “Jemanje drugih zdravil”).

Hipoglikemija (nizka koncentracija krvnega sladkorja) se bo verjetneje pojavila tudi, če:

- ste se pravkar začeli zdraviti z insulinom ali prešli na drug insulinski pripravek,
- so koncentracije vašega krvnega sladkorja skoraj normalne ali so nestabilne,
- imate težjo bolezen ledvic ali jeter ali kakšno drugo bolezen, na primer hipotiroidizem.

Simptomi, ki vam povedo, da vam koncentracija krvnega sladkorja preveč ali prehitro pada, so na primer: potenje, lepljiva koža, tesnoba, pospešen srčni utrip, visok krvni tlak, palpitacije in nereden srčni utrip, bolečina v prsih (angina pectoris). Ti simptomi se pogosto razvijejo pred simptomi nizke koncentracije sladkorja v možganih.

Naslednji simptomi kažejo na nizko koncentracijo sladkorja v možganih: glavoboli, močna lakota, slabost s siljenjem na bruhanje, bruhanje, utrujenost, zaspanost, motnje spanja, nemir, agresivno vedenje, motnje koncentracije, upočasnjene reakcije, depresija, zmedenost, motnja govora (včasih popolna izguba govora), motnje vida, tresenje, ohromelost, mravljinčenje (parestezije), odrevenelost in mravljinčenje v predelu ust, vrtoglavica, izguba samoobvladovanja, nezmožnost skrbeti zase, konvulzije (napadi krčev), izguba zavesti.

Prvi simptomi, ki vas opozorijo na hipoglikemijo (“opozorilni simptomi”), se lahko spremenijo, oslabijo ali sploh ne nastopijo, če:

- ste starejši,
- imate sladkorno bolezen že dolgo časa,
- imate zaradi sladkorne bolezni določeno vrsto bolezni živčevja (avtonomno nevropatijo),
- ste pred nedavnim (npr. en dan prej) imeli hipoglikemijo ali če se le-ta razvija počasi,
- imate skoraj normalne ali vsaj močno izboljšane koncentracije krvnega sladkorja,
- jemljete ali ste jemali nekatera druga zdravila (glejte poglavje 2 “Jemanje drugih zdravil”).

V takem primeru se utegne pri vas razviti težka hipoglikemija (in celo izguba zavesti), še preden se težave zaveste. Vedno poskušajte natančno prepoznati svoje opozorilne simptome. Če je potrebno, lahko pogostejše testiranje krvnega sladkorja pomaga prepoznati blage hipoglikemične epizode, ki bi jih utegnili drugače spregledati. Dokler se ne zanesete na to, da boste prepoznali svoje opozorilne simptome, se izogibajte situacijam (npr. vožnji avtomobila), v katerih bi lahko hipoglikemija vas ali druge spravila v nevarnost.

#### **Kaj storiti v primeru hipoglikemije**

1. Ne vzemite več insulina. Nemudoma zaužijte okrog 10 do 20 gramov sladkorja, npr. v obliki glukoze, sladkornih kock ali s sladkorjem oslajene pijače. (Enkrat si stehtajte polno žlico ali sladkorne kocke ali glukozne tablete, da boste videli, koliko je to.) Opozorilo: ne pozabite, da umetna sladila in jedi z umetnimi sladili (npr. dietne pijače) pri hipoglikemiji čisto nič ne pomagajo.
2. Nato pojejte nekaj, kar vam bo za dalj časa zvišalo krvni sladkor (npr. kruh). Vaš zdravnik ali medicinska sestra sta se o tem najbrž že pogovorila z vami.
3. Če se hipoglikemija ponovi, spet pojejte 10 do 20 gramov sladkorja.
4. Če hipoglikemije ne morete obvladati ali če se ponavlja, se nemudoma pogovorite z zdravnikom.

#### **Vedno imejte s seboj nekaj sladkorja (vsaj 20 gramov).**

Če ne morete požirati ali če ste nezavestni, boste potrebovali injekcijo glukoze ali glukagona (zdravilo, ki zviša krvni sladkor). Te injekcije utegnejo biti upravičene, tudi če niste prepričani, ali imate hipoglikemijo.

Priporočljivo je, da si takoj po zaužitju glukoze testirate krvni sladkor, da preverite, ali imate res hipoglikemijo.

#### **Če je vaš krvni sladkor previsok (hiperglikemija)**

Vaš krvni sladkor utegne biti previsok, če na primer:

- niste vzeli dovolj insulina ali če je insulin postal manj učinkovit, npr. zaradi nepravilnega shranjevanja,
- ste telesno manj aktivni, ste pod stresom (čustvena stiska, razburjenje) ali če imate poškodbo, operacijo, vročinsko bolezen ali katero od določenih drugih bolezni,
- jemljete ali ste jemali nekatera druga zdravila (glejte poglavje 2 “Jemanje drugih zdravil”).

Simptomi, ki vam povedo, da je koncentracija vašega krvnega sladkorja previsoka:

žeja, zvečana potreba po uriniranju, utrujenost, suha koža, pordelost obraza, izguba teka, nizek krvni tlak, pospešen srčni utrip in glukoza in ketonska telesa v urinu so lahko znaki previsokega krvnega sladkorja. Bolečine v želodcu, pospešeno in globoko dihanje, zaspanost ali celo izguba zavesti so lahko znaki težkega stanja (ketoacidoze), ki ga povzroči pomanjkanje insulina.

**Testirajte si raven krvnega sladkorja in urin na ketone, takoj ko se pojavi eden ali več zgoraj opisanih simptomov hiperglikemije.** Hudo hiperglikemijo ali ketoacidozo mora vedno zdraviti zdravnik, navadno v bolnišnici.

**Pri sebi imejte nekaj, iz česar bo razvidno, da imate sladkorno bolezen.**

## **5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA EXUBERA**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Shranjujte pri temperaturi do 30° C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Po odprtju prekrivne folije: shranjujte pri temperaturi do 25° C in porabite najpozneje v 3 mesecih po odprtju.

Pretisnih omotov ne shranjujte v hladilniku in jih ne zamrzujte.

Ne uporabite zdravila EXUBERA, če opazite, da pretisni omot ni pravilno zaprt ali da je poškodovan.

Zdravila EXUBERA ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatlici (EXP) ali enoodmernih pretisnih oмотih (EXP).

Navodila o tem, kako skrbeti za insulinski inhalator, boste našli v "Navodilu za uporabo insulinskega inhalatorja", ki se nahaja na koncu tega navodila.

## **6. DODATNE INFORMACIJE**

### **Kaj vsebuje zdravilo EXUBERA**

- Zdravilna učinkovina je humani insulin. En enoodmerni pretisni omot vsebuje 1 mg ali 3 mg zdravilne učinkovine, humanega insulina.
- Pomožne snovi so: manitol, glicin, natrijev citrat (v obliki dihidrata) in natrijev hidroksid.

Uporaba treh ločenih 1-mg pretisnih omotov prinese v pljuča več insulina kot uporaba enega samega 3-mg pretisnega omota. Enega 3-mg pretisnega omota ne smete nadomestiti s tremi 1-mg (glejte poglavje 2 "Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila EXUBERA" in poglavje 3 "Kako uporabljati zdravilo EXUBERA").

### **Izgled zdravila EXUBERA in vsebina pakiranja**

Zdravilo EXUBERA je odmerjen prašek za inhaliranje, ki je na voljo v pretisnih omotih za enkratni odmerek; omoti imajo na eni strani oznako '1 mg EXUBERA', natisnjeno z zeleno barvo, ali '3 mg EXUBERA', natisnjeno z modro barvo. Pri jakosti 1 mg ima hrbtišče ploščice s pretisnimi omoti eno podolgovato izboklino, vsak od posamičnih pretisnih omotov pa po eno izbočeno točko. Pri jakosti 3 mg ima hrbtišče ploščice s pretisnimi omoti tri podolgovate izbokline, vsak od posamičnih pretisnih omotov pa po tri izbočene točke. Na vsaki ploščici je 6 posameznih pretisnih omotov, v vsakem podstavku pa 5 ploščic. Podstavek je zavarjen v vrečki iz plastične folije in ima priloženo sušilno sredstvo; slednje ohranja zdravilo suho, in ga ne smete zaužiti.

Zdravilo EXUBERA je na voljo v naslednjih velikostih pakiranja:

- pakiranje, ki vsebuje 30, 60, 90, 180 in 270 x 1 1-mg perforiran pretisni omot za enkratni odmerek iz PVC/aluminija
- pakiranje, ki vsebuje 30, 60, 90, 180 in 270 x 1 3-mg perforiran pretisni omot za enkratni odmerek iz PVC/aluminija
- pakiranje, ki vsebuje 60 x 1 1-mg perforiran pretisni omot za enkratni odmerek iz PVC/aluminija (2 vrečki) in 2 rezervna nastavka za sproščanje insulina (Insulin release unit - IRU)
- pakiranje, ki vsebuje 270 x 1 1-mg perforiran pretisni omot za enkratni odmerek iz PVC/aluminija (9 vrečk) in 6 rezervnih nastavkov za sproščanje insulina (Insulin release unit - IRU)
- pakiranje, ki vsebuje 60 x 1 3-mg perforiran pretisni omot za enkratni odmerek iz PVC/aluminija (2 vrečki) in 2 rezervna nastavka za sproščanje insulina (Insulin release unit - IRU)

- pakiranje, ki vsebuje 90 x 1 3-mg perforiran pretisni omot za enkratni odmerek iz PVC/aluminija (3 vrečke) in 2 rezervna nastavka za sproščanje insulina (Insulin release unit - IRU)
- pakiranje, ki vsebuje 180 x 1 3-mg perforiran pretisni omot za enkratni odmerek iz PVC/aluminija (6 vrečk) in 2 rezervna nastavka za sproščanje insulina (Insulin release unit - IRU)
- pakiranje, ki vsebuje 270 x 1 3-mg perforiran pretisni omot za enkratni odmerek iz PVC/aluminija (9 vrečk) in 6 rezervnih nastavkov za sproščanje insulina (Insulin release unit - IRU)
- komplet, ki vsebuje 90 x 1 1-mg perforiran pretisni omot za enkratni odmerek iz PVC/aluminija (3 vrečke), 1 insulinski inhalator, 1 rezervno komoro in 6 rezervnih nastavkov za sproščanje insulina (Insulin release unit - IRU)
- komplet, ki vsebuje 90 x 1 3-mg perforiran pretisni omot za enkratni odmerek iz PVC/aluminija (3 vrečke), 1 insulinski inhalator, 1 rezervno komoro in 6 rezervnih nastavkov za sproščanje insulina (Insulin release unit - IRU)

Na voljo so tudi dodatna pakiranja insulinskega inhalatorja, nastavka za sproščanje insulina ter rezervne komore.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

#### **Imetnik dovoljenja za promet in izdelovalec**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Velika Britanija.

Izdelovalec je Heinrich Mack Nachf. GmbH & Co. KG, Heinrich Mack Strasse 35, 89257, Illertissen, Nemčija.

Za kakršnekoli informacije o tem zdravilu se obrnite na Center za svetovanje o zdravilu EXUBERA v svoji državi.

#### **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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

EXUBERA Kliendi Tugikeskus  
Tel: + 372 6 405 328

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**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

**Navodilo je bilo odobreno:**

Zdravilo nima veā dovoljenja za promet



## Navodilo za uporabo insulinskega inhalatorja

Preden začnete uporabljati insulinski inhalator, natančno preberite navodilo!  
Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.

Pred uporabo insulinskega inhalatorja vedno preverite, ali imate pripravljene pravilne pretisne omote.  
Preberite tudi navodilo za uporabo za zdravilo EXUBERA 1 mg in 3 mg prašek za inhaliranje, odmerjen.

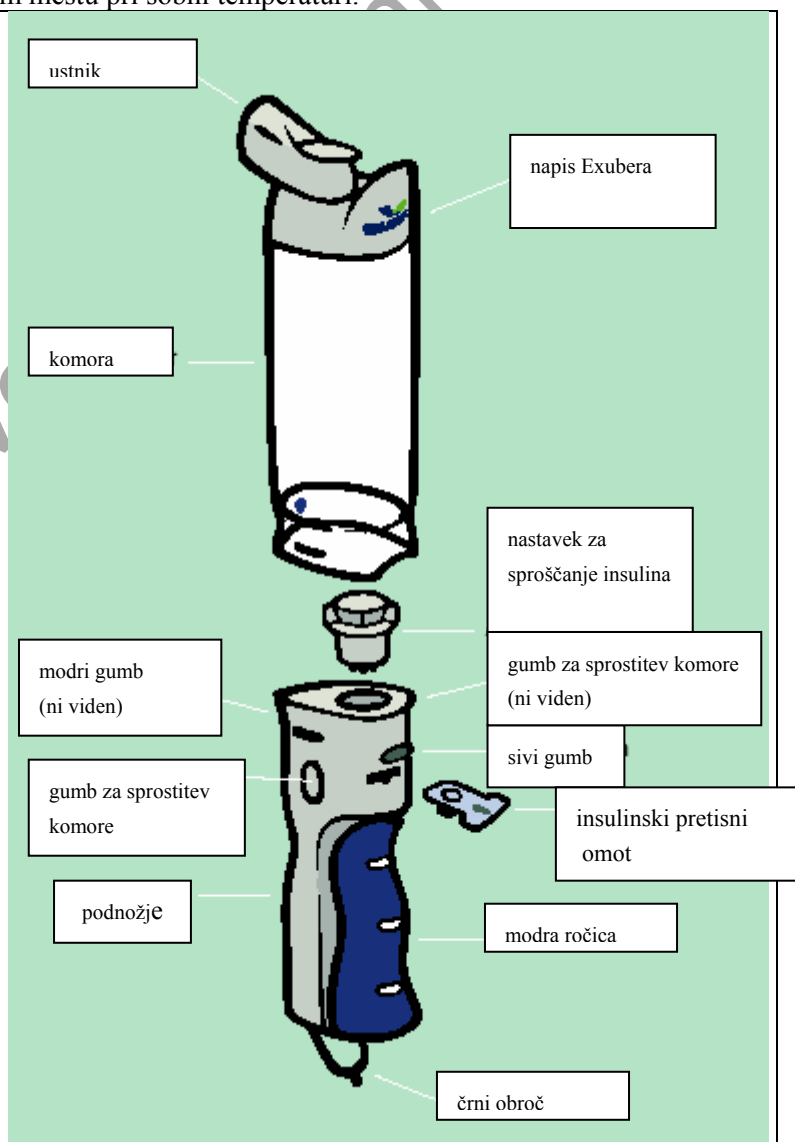
## ZAMENJAVA INHALATORJA IN NASTAVKA ZA SPROŠČANJE INSULINA (IRU)


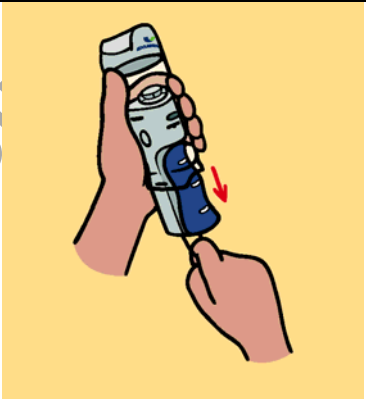
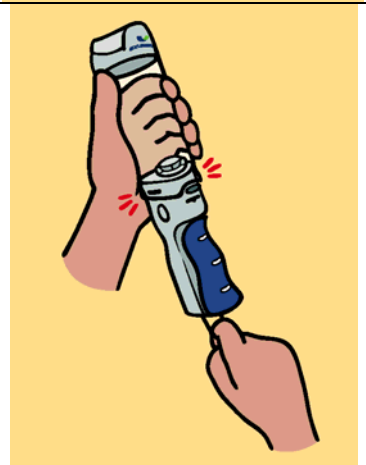
Insulinski inhalator zamenjajte enkrat na leto, na datum, ko ste ga prvič uporabili.  
Nastavek za sproščanje insulina (IRU) v insulinskem inhalatorju zamenjajte vsaka 2 tedna. Prav tako ga morate zamenjati tudi po naključni izpostavitvi inhalatorja izredno vlažnemu okolju, npr. v kopalnici, polni pare.

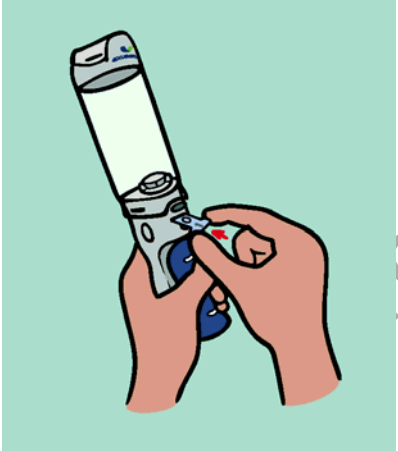

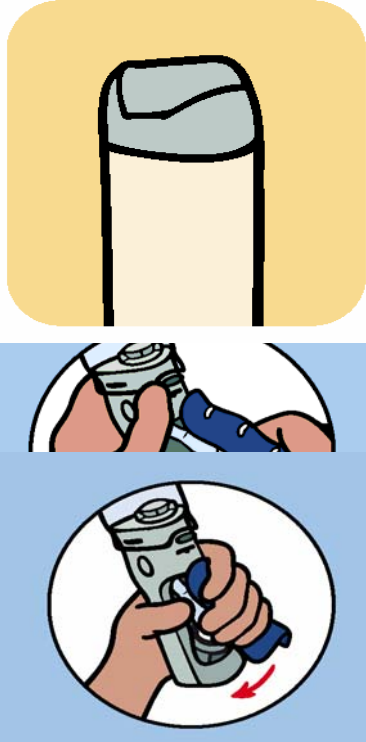
## SHRANJEVANJE INSULINSKEGA INHALATORJA


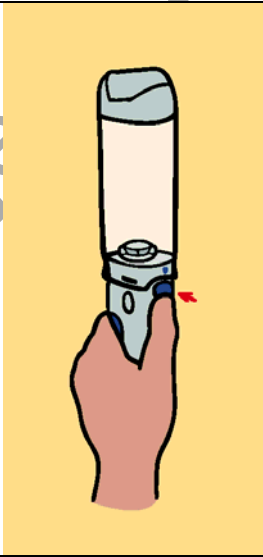
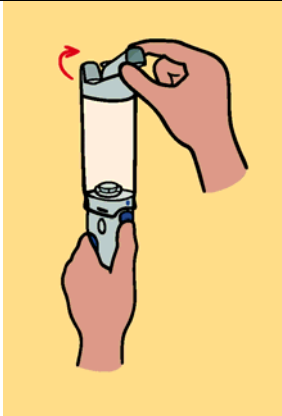
Inhalator shranjujte nedosegljiv otrokom!  
Insulinski inhalator shranjujte na suhem mestu pri sobni temperaturi.

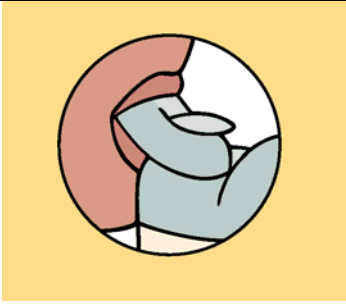
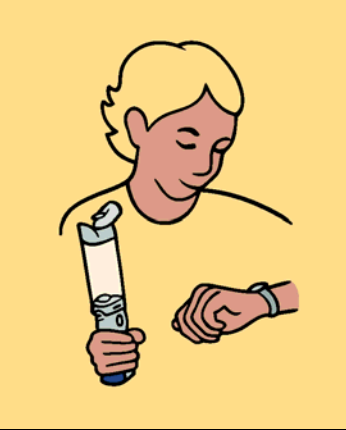
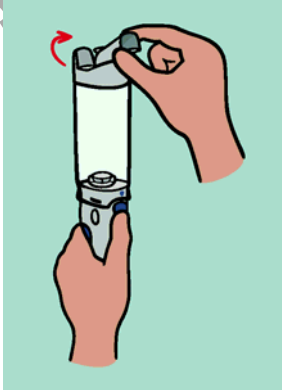


### SPOZNAJTE SESTAVNE DELE INSULINSKEGA INHALATORJA




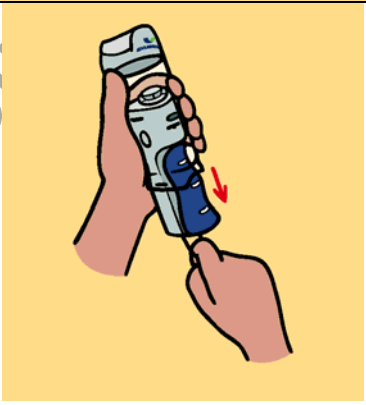

<b>KAKO VZAMETE ODMEREK</b>	
<p><b>1. Pripravite insulinski inhalator</b></p> <p>Držite insulinski inhalator v roki. Prepričajte se, da je beseda "EXUBERA" na vrhu obrnjena proti vam.</p>	
<p>Vtahnite kazalec v črni obroč na spodnjem delu inhalatorja in ga povlecite, s čimer boste potegnili podnožje iz komore.</p>	
<p>Ko je inhalator povsem raztegnjen in se zaskoči, zaslišite klik. Spodnji rob komore MORA biti nad sivim gumbom.</p>	

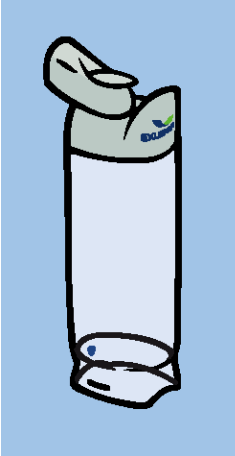
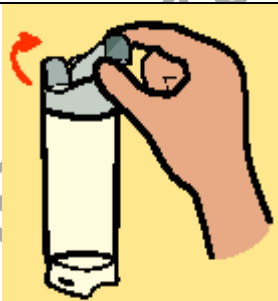
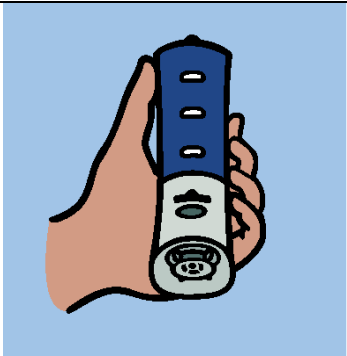
<p><b>2. Vložite insulinski pretisni omot</b></p> <p>Primate insulinski pretisni omot za jeziček s potiskano stranjo navzgor in z zarezo obrnjeno proti insulinskemu inhalatorju, ter vložite pretisni omot v odprtino.</p> <p>1 mg pretisni omot ima oznako, natisnjeno z zeleno barvo, in po eno izbočeno točko na vrhu vsakega posamičnega pretisnega omota. 3 mg pretisni omot ima oznako, natisnjeno z modro barvo, in po tri izbočene točke na vrhu vsakega posamičnega pretisnega omota.</p> <p>Izbokline lahko otipate, tudi ko je pretisni omot že vstavljen, in se tako prepričate, da ste uporabili pravilni odmerek.</p>	
<p>Potisnite insulinski pretisni omot do konca v režo za pretisni omot.</p>	
<p><b>3. Pripravite se na jemanje odmerka</b></p> <p>Prepričajte se, da je ustnik zaprt.</p> <p>Povlecite modro ročico navzven, kolikor daleč gre.</p>	

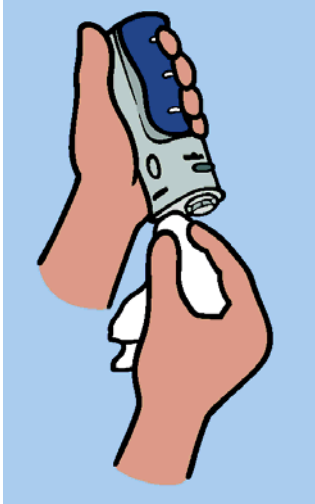
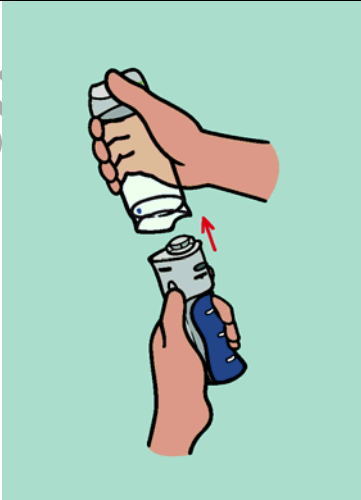

<p>Stisnite ročico, da se bo s tleskom zaprla.</p>	
<p>Stojte ali sedite vzravnan.</p> <p>Normalno izdihnite.</p>	
<p><b>4. Vdihnite odmerek insulina</b></p> <p><b>V hitrem zaporedju storite naslednje korake.</b></p> <p>Primate insulinski inhalator in ga držite navpično, modri gumb naj bo obrnjen proti vam. Pritisnite modri gumb, da klikne, in glejte, ali se v komori pojavi insulinski oblaček.</p>	
<p>Ko se pojavi oblaček, nemudoma zasukajte ustnik, ki naj bo sedaj obrnjen proti vam.</p>	

<p><b>Hitro vtaknite ustnik</b> v usta in našobite ustnice okrog njega, da insulin ne bo uhajal med ustnicami in ustnikom.</p> <p>Ne zamašite odprtine ustnika z jezikom ali zobmi. Ne pihajte v ustnik.</p> <p>Počasi in globoko vdihnite insulinski oblaček skozi usta v enem samem vdihu.</p>	
<p><b>Ne pihajte v ustnik.</b></p> <p>Vzemite ustnik iz ust.</p> <p>Zaprte usta in za 5 sekund zadržite sapo.</p> <p><b>Normalno izdihnite.</b></p>	
<p><b>5. Po odmerku</b></p> <p>Zasukajte ustnik nazaj v zaprti položaj.</p>	
<p>Pritisnite sivi gumb in izvlecite insulinski pretisni omot.</p> <p>Če vaš odmerek sestavlja več pretisnih omotov, ponovite korake 2, 3 in 4.</p>	
<p><b>6. Ko končate odmerjanje</b></p> <p>Hkrati stisnite oba gumba za sprostitvev komore ob straneh podnožja inhalatorja. Potisnite podnožje nazaj v komoro in inhalator shranite.</p>	

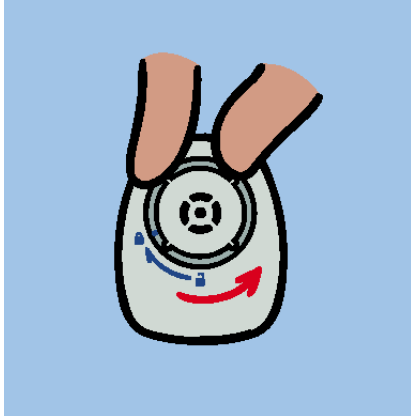
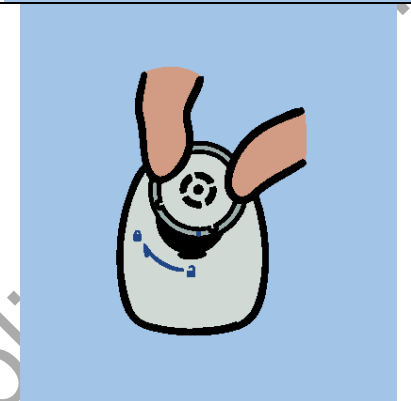
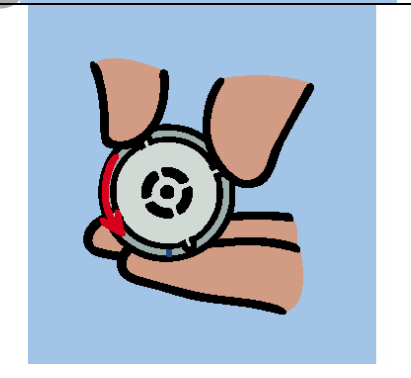
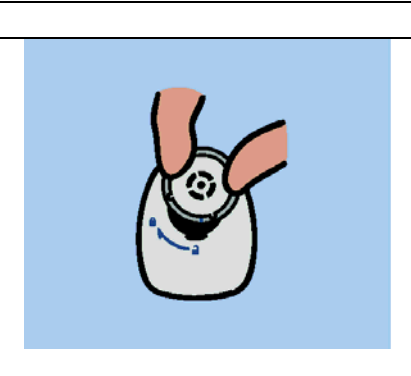
<b>KAKO SKRBITI ZA INSULINSKI INHALATOR</b>	
Pomembno je, da se ravnate po teh navodilih, tako da bo insulinski inhalator vedno čist in bo pravilno deloval.	

<p><b>Insulinski inhalator razstavite</b></p> <p>Držite insulinski inhalator v roki. Prepričajte se, da je beseda “EXUBERA” na vrhu obrnjena proti vam.</p>	
<p>Vtaknite kazalec v črni obroč na spodnjem delu inhalatorja in ga povlecite, s čimer boste potegnili podnožje iz komore.</p>	
<p>Z eno roko stisnite oba gumba za sprostitvev komore, ki sta ob straneh spodnjega dela inhalatorja, in hkrati z drugo roko povlecite podnožje povsem ven iz komore.</p>	

<p><b>Čiščenje</b></p>	
<p><b>Komora in ustnik – enkrat na teden</b></p>	
<p><b>Kako</b> Razstavite insulinski inhalator.</p>	
<p>Zasukajte ustnik v odprti položaj. Glejte sliko.</p>	
<p>Ovlažite suho mehko krpo z blagim tekočim detergentom in z njo od zunaj in od znotraj obrišite komoro in ustnik. Komore NE SMETE dati v pomivalni stroj.</p>	
<p>Komoro in ustnik temeljito splaknite s toplo vodo.</p>	
<p>Pustite komoro in ustnik, da se posušita na zraku. Prepričajte se, da ni več vodnih kapljic, nato ustnik zaprite. Komoro potisnite nazaj na podnožje.</p>	
<p>Za navodila, kako sestaviti komoro s podnožjem, glejte poglavje “Sestavite insulinski inhalator”.</p>	
<p>Če se oprana komora do takrat, ko morate vzeti naslednji odmerek, ne posuši, uporabite rezervno komoro.</p>	
<p><b>Podnožje – enkrat na teden</b></p>	

<p><b>Kako</b></p> <p><b>Podnožja ne smete potopiti v vodo.</b></p> <p><b>Notranjosti nastavka za sproščanje insulina ne smete zmočiti.</b></p> <p><b>Ne uporabljajte detergenta ali kakšnega drugega čistila.</b></p> <p>Ovlažite čisto mehko krpo z vodo.</p> <p>Pri čiščenju zgornjega dela podnožja pazite, da v nastavek za sproščanje insulina ne bo prišla voda. Nastavka za sproščanje insulina ne jemljite ven. Modra ročica naj ostane zaprta.</p> <p><b>Obrišite samo ZGORNJO in ZUNANJE površine podnožja. Ne brišite reže za pretisni omot.</b></p>	
<p><b>Sestavite insulinski inhalator</b></p> <p>Poravnajte vrh podnožja z odprtim koncem komore. Modra pika na dnu komore mora biti na isti strani kot modri gumb.</p> <p>Hkrati stisnite oba gumba za sproščanje komore, ki sta ob straneh podnožja. Potisnite podnožje nazaj v komoro in inhalator shranite.</p>	
<p>Insulinski inhalator shranjujte na suhem pri sobni temperaturi.</p>	
<p><b>ZAMENJAVA NASTAVKA ZA SPROŠČANJE INSULINA (Insulin release unit - IRU)</b></p>	
<p><b>Zamenjajte nastavek za sproščanje insulina</b></p> <p>na 2 tedna</p> <p>Zdravila EXUBERA ne smete uporabljati v vlažnem okolju, npr. v kopalnici po prhi, ki povzroči veliko pare, saj boste zaradi tega v telo najverjetneje vnesli manjši odmerek insulina, kot ga potrebujete (za nasvet glejte ločeno navodilo za uporabo pretisnih omotov).</p> <p>Če inhalator med uporabo po nesreči izpostavite vlažnemu okolju, to ponavadi zmanjša vnešeni odmerek insulina. V tem primeru morate pred naslednjo inhalacijo nastavek za sproščanje insulina (Insulin release unit - IRU) zamenjati.</p>	



<p><b>Kako</b></p> <p><u>Odstranite rabljeni nastavek za sproščanje insulina</u></p> <p>Ko sta komora in podnožje razstavljena (glejte “Insulinski inhalator razstavite”), primite podnožje z roko tako, da je sivi gumb obrnjen proti vam. Zasukajte rabljeni nastavek za sproščanje insulina za približno četrto obrata v smeri, nasprotni od smeri urnega kazalca, proti simbolu odklepanja.</p>	
<p>Povlecite rabljeni nastavek za sproščanje insulina navzgor in ven iz podnožja ter ga zavržite.</p> <p>Varno zavržite rabljeni nastavek za sproščanje insulina v skladu s predpisi ali povprašajte svojega zdravnika ali medicinsko sestro.</p>	
<p><u>Vložite novi nastavek za sproščanje insulina</u></p> <p>Odvijte nastavek za sproščanje insulina iz ovojnine.</p> <p>Primite novi nastavek za sproščanje insulina, tako da gleda proti vam njegov zgornji del. Na njem boste videli modro črto. Z eno roko držite nastavek za sproščanje insulina in zasukajte vrh v smeri, nasprotni od smeri urnega kazalca, kolikor daleč gre.</p>	
<p>Poravnajte modro črto na vrhu nastavka za sproščanje insulina s simbolom odklepanja na vrhu podnožja.</p> <p>Nežno potisnite nastavek za sproščanje insulina v podnožje. Ne uporabljajte sile, nastavek bi moral zlahka zdrsni na svoje mesto. (Če novi nastavek za sproščanje insulina ne zdrsne na mesto ali če se preveč tesno prilega, ga izvlecite in poskusite znova).</p>	

Zasukajte vrh nastavka za sproščanje insulina v smeri urnega kazalca, dokler modra črta ne kaže proti simbolu zaklepanja na vrhu podnožja. Sedaj je novi nastavek za sproščanje insulina pravilno nameščen na svojem mestu.

