

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

EXUBERA 1 mg upravený inhalačný prášok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý blister s jednotlivou dávkou obsahuje 1 mg humánneho inzulínu.

Expozícia humánnym inzulínom po podaní troch blistrov s obsahom 1 mg je signifikantne vyššia ako po podaní jedného blistra s obsahom 3 mg. Preto blister s obsahom 3 mg nie je zameniteľný s tromi blistrami s obsahom 1 mg (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2).

Vyrobený rekombinantnou DNA technológiou v *Escherichia coli*.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Upravený inhalačný prášok.

Biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

EXUBERA je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s diabetes mellitus 2. typu, ktorí nie sú dostatočne kontrolovaní perorálnymi antidiabetikami a potrebujú inzulínovú liečbu.

EXUBERA je tiež indikovaná na liečbu dospelých pacientov s diabetes mellitus 1. typu ako doplnok k liečbe s dlhodobou alebo stredne dlhodobou účinkujúcim subkutánnym inzulínom, u ktorých potenciálny prínos po pridaní inhalačného inzulínu preváži potenciálne obavy z hľadiska bezpečnosti (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

EXUBERA (inhalačný humánný inzulín) je rýchlo účinkujúci humánný inzulín určený na použitie pri diabetes mellitus 1. typu a 2. typu.

Inhalačný humánný inzulín je možné použiť samotný alebo v kombinácii s perorálne podávanými antidiabetikami a/alebo s dlhodobou alebo stredne dlhodobou účinkujúcimi subkutánne podávanými inzulínmi za účelom optimalizovať kontrolu hladiny glykémie.

EXUBERA blistre s jednotlivými dávkami 1 mg a 3 mg sú určené na perorálnu inhaláciu do pľúc len s inzulínovým inhalátorom.

Po sebe nasledujúca inhalácia troch blistrov s jednotlivou dávkou 1 mg spôsobuje signifikantne vyššiu expozíciu inzulínom ako inhalácia jedného blistra s jednotlivou dávkou 3 mg. Preto tri blistre s jednotlivou dávkou 1 mg sa nemajú použiť ako náhrada za jeden blister s jednotlivou dávkou 3 mg (pozri časti 2, 4.4 a 5.2).

Inhalačný humánný inzulín má rýchlejší nástup účinku ako subkutánne podávaný rýchlo účinkujúci humánný inzulín. Vzhľadom na rýchly nástup účinku sa má inhalačný humánný inzulín podať v priebehu 10 minút pred jedlom.

Počiatočnú a následnú dávku (dávku a režim) má určiť lekár individuálne a upraviť ju podľa individuálnej odpovede a požiadaviek pacienta (napr. diéta, fyzická aktivita a životný štýl).

Denné dávky a režim podávania

Neexistujú žiadne pevne stanovené pravidlá pre dávkovanie inzulínu. Avšak odporúčaná počiatočná denná dávka vychádza z nasledujúceho vzorca:

Telesná hmotnosť (kg) x 0,15 mg/kg = celková denná dávka (mg). Celková denná dávka má byť rozdelená na tri dávky podávané pred jedlom.

Rámcové odporúčania týkajúce sa úvodných dávok EXUBERY podávaných pred jedlom v závislosti od telesnej hmotnosti pacienta sú uvedené v Tabuľke 1:

Hmotnosť pacienta	Úvodná dávka na jedlo	Približná dávka v IU	Počet 1 mg blistrov na dávku	Počet 3 mg blistrov na dávku
30 až 39,9 kg	1 mg / jedlo	3 IU	1	-
40 až 59,9 kg	2 mg / jedlo	6 IU	2	-
60 až 79,9 kg	3 mg / jedlo	8 IU	-	1
80 až 99,9 kg	4 mg / jedlo	11 IU	1	1
100 až 119,9 kg	5 mg / jedlo	14 IU	2	1
120 až 139,9 kg	6 mg / jedlo	16 IU	-	2

Tabuľka 1: Rámcové odporúčania pre úvodné dávky EXUBERY podávané pred jedlom (v závislosti od telesnej hmotnosti pacienta).

Blister s obsahom 1 mg inhalovaného inzulínu je približne ekvivalentný 3 IU subkutánne podaného rýchlo účinkujúceho humánneho inzulínu. Blister s obsahom 3 mg inhalovaného inzulínu je približne ekvivalentný 8 IU subkutánne podaného rýchlo účinkujúceho humánneho inzulínu. Vyššie uvedená tabuľka 1 uvádza približnú hodnotu dávky rýchlo účinkujúceho humánneho inzulínu v IU zodpovedajúcu úvodným dávkam EXUBERY podávaným pred jedlom v mg.

EXUBERA sa má preto používať s opatnosťou u pacientov s nízkou telesnou hmotnosťou. Použitie EXUBERY u pacientov, ktorí potrebujú titrovanie dávky po menej ako 1 mg, sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Úprava dávky sa môže vyžadovať v závislosti od množstva jedla a podielu výživných látok, časového úseku dňa (ráno je potrebná vyššia dávka inzulínu), koncentrácie glukózy v krvi pred jedlom, posledného alebo plánovaného cvičenia/pohybu.

Počas pridruženého respiračného ochorenia (napr. bronchitída, infekcie horných dýchacích ciest) sa môže u daného jedinca vyžadovať prísne monitorovanie koncentrácie glukózy v krvi a úprava dávky (pozri časť 4.4).

Podrobnejšie informácie o spôsobe použitia inzulínového inhalátora pozri v návode na použitie (IFU = Instructions for use).

Hepatálna a renálna insuficiencia

U pacientov s hepatálnou alebo renálnou insuficienciou môže byť znížená potreba inzulínu.

Deti a adolescenti

Dlhodobá bezpečnosť inhalovaného humánneho inzulínu u pediatrických pacientov s diabetes mellitus nebola doteraz stanovená, a preto sa neodporúča jeho použitie u pacientov mladších ako 18 rokov (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

Skúsenosti s inhalačným inzulínom u pacientov vo veku ≥ 75 rokov sú obmedzené.

Kongestívne srdcové zlyhávanie

Skúsenosti s inhalačným inzulínom u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním sú veľmi obmedzené, a preto sa jeho použitie neodporúča u takých pacientov, ktorých pľúcne funkcie sú významne zhoršené.

4.3 Kontraindikácie

Precilivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok.

Hypoglykémia.

Pacienti nesmú počas liečby EXUBEROU fajčiť a s fajčením musia prestať aspoň 6 mesiacov pred začatím liečby EXUBEROU. Ak pacient začne fajčiť alebo sa k fajčeniu vráti, liečba EXUBEROU sa musí okamžite prerušiť pre zvýšené riziko hypoglykémie a použiť alternatívnu liečbu (pozri časť 5.2).

Zle kontrolovaná, nestabilná alebo ťažká astma.

Ťažká (stupeň III alebo IV podľa GOLD klasifikácie) chronická obštrukčná choroba pľúc (COPD = Chronic obstructive pulmonary disease).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti začínajúci liečbu EXUBEROU musia dostať úplný návod na použitie inhalátora (pozri IFU). Pacienti majú inhalovať inzulínový prášok cez náustok jedným pomalým a plynulým vdýchnutím. Pacienti majú potom zadržať dych na 5 sekúnd a normálne vydýchnuť. Aby sa zabezpečila optimálna, ako aj plynulá dodávka lieku, musí sa dôsledne aplikovať štandardná inhalačná technika.

Pacienti sa pri užívaní svojej dávky majú vyhýbať tomu, aby vystavovali liek pôsobeniu vysokej vlhkosti alebo vysokej relatívnej vlhkosti prostredia, napr. v zaparenej kúpeľni.

Ak je inzulínový inhalátor počas používania mimovoľne vystavený extrémne vlhkým podmienkam, zvyčajne to vedie k následnému zníženiu dávky inzulínu podávanej z inhalátora. V tomto prípade sa musí jednotka uvoľňujúca inzulín (IRU = Insulin Release Unit) pred nasledujúcou inhaláciou vymeniť (pozri časť 6.6).

Dávkovanie

Prechod pacienta na iný typ alebo značku inzulínu musí prebiehať pod prísny lekársky dohľad, keďže to môže mať za následok zmenu dávky.

Postupná inhalácia troch blistrov s jednotlivou dávkou 1 mg spôsobuje signifikantne vyššiu expozíciu inzulínom než inhalácia jedného blistra s jednotlivou dávkou 3 mg. Preto tri blistre s jednotlivou dávkou 1 mg sa nemajú použiť ako náhrada za jeden blister s jednotlivou dávkou 3 mg (pozri časti 2, 4.2 a 5.2).

Ak je blister s obsahom 3 mg dočasne nedostupný, má sa nahradiť dvoma blisterami s obsahom 1 mg a hladiny glukózy v krvi sa majú dôkladne monitorovať.

Blister s obsahom 1 mg inhalovaného inzulínu je približne ekvivalentný 3 IU subkutánne podaného rýchlo účinkujúceho humánneho inzulínu. EXUBERA sa má preto používať s opatnosťou u pacientov

s nízkou telesnou hmotnosťou. Použitie EXUBERY u pacientov, ktorí potrebujú titrovanie dávky po menej ako 1 mg, sa neodporúča (pozri časť 4.2).

Hypoglykémia

Hypoglykémia, vo všeobecnosti najčastejší nežiaduci účinok inzulínovej terapie vrátane EXUBERY a mnohých perorálnych antidiabetík, sa môže vyskytnúť, ak je dávka inzulínu vzhľadom na potrebu inzulínu príliš vysoká. Závažné hypoglykemické záchvaty, zvlášť ak sa vyskytujú opakovane, môžu viesť k neurologickému poškodeniu. Prolongované alebo závažné hypoglykemické príhody môžu ohrozovať život pacienta.

Príznaky hypoglykémie sa zvyčajne objavujú náhle. Môžu zahŕňať studený pot, chladnú bledú pokožku, únavu, nervozitu alebo tremor, pocit úzkosti, nezvyčajnú únavu alebo slabosť, zmätok, ťažkosť s koncentráciou, ospalosť, pálčivý hlad, zmeny zraku, bolesti hlavy, nauzeu a palpitácie. Závažná hypoglykémia môže viesť k bezvedomiu a/alebo kŕčom a môže mať za následok dočasné alebo trvalé poškodenie mozgových funkcií alebo dokonca smrť.

Hypoglykémiu je vo všeobecnosti možné upraviť okamžitým príjmom cukrov. Aby bolo možné okamžite konať, pacienti musia so sebou vždy nosiť glukózu.

Vynechanie jedla alebo neplánované namáhavé telesné cvičenie/pohyb môže viesť k hypoglykémii. Pacienti, ktorých regulácia koncentrácie glukózy v krvi sa výrazne zlepšila, napr. intenzifikovanou inzulínovou terapiou, môžu pocítiť zmenu v ich zvyčajných varovných príznakoch hypoglykémie a musia byť primerane poučení.

U pacientov, ktorí majú diabetes mellitus už niekoľko rokov, môžu zvyčajné varovné príznaky vymiznúť.

Niekoľko pacientov, ktorí mali hypoglykemické reakcie po prechode z inzulínu zvieracieho pôvodu na humánny inzulín, oznámilo, že včasné varovné príznaky hypoglykémie boli menej výrazné alebo odlišné od príznakov, ktoré zaznamenali s ich predchádzajúcim inzulínom.

Pred cestou medzi rôznymi časovými pásmami musí byť pacient poučený, aby sa poradil so svojím lekárom, keďže to môže znamenať, že pacient si musí vziať inzulín a najesť sa v iných časoch.

Neprimerané dávkovanie alebo prerušenie liečby zvlášť u diabetických pacientov závislých na inzulíne môže viesť k hyperglykémii a diabetickej ketoacidóze; stavom, ktoré sú potenciálne smrteľné.

Pri použití s inými antidiabetikami sa má dávka každého lieku starostlivo upraviť tak, aby sa určila optimálna dávka potrebná na dosiahnutie želaného farmakologického účinku.

Potreba inzulínu sa môže počas interkurentných stavov, ako sú choroba, emocionálne poruchy alebo stres, zmeniť.

Pulmonálna bezpečnosť

Súčasne prítomné poruchy dýchacej sústavy

EXUBERA sa nesmie používať u pacientov s ochorením pľúc, ako je astma a COPD, keďže existujú iba obmedzené údaje na podporu bezpečného použitia u týchto pacientov.

Súčasné použitie bronchodilatátorov, ako je salbutamol, môže zvýšiť absorpciu EXUBERY, a preto môže zvýšiť riziko hypoglykémie, keď sa používa na zmiernenie akútnych respiračných príznakov (pozri časť 4.5).

Respiračné príznaky

Zriedkavo sa môže vyskytnúť bronchospazmus. Ktorýkoľvek pacient, u ktorého sa prejaví takáto reakcia, musí prerušiť užívanie EXUBERY a okamžite vyhľadať lekára a nechať sa vyšetriť. Opätovné obnovenie podávania EXUBERY si vyžaduje starostlivé posúdenie rizika a možno ho vykonať len pri dôkladnom sledovaní lekárom s primeraným klinickým vybavením.

Pokles pľúcnych funkcií

V klinických skúšaní sa v liečených skupinách pozorovali malé, ale konzistentné rozdiely v poklese pľúcnych funkcií (zvlášť jednosekundového úsilného výdychového objemu (FEV_1 = Forced Expiratory Volume in one second)) v prospech jedincov liečených komparatívnym liekom. V klinických štúdiách s dĺžkou trvania až do dvoch rokov nebol pozorovaný žiadny urýchlený pokles ani po 3 – 6 mesiacoch. Tieto malé rozdiely v liečených skupinách vymizli do 6 týždňov pri prerušení po 2 rokoch liečby (pozri časti 4.8 a 5.1).

Všetci pacienti, ktorí začali liečbu EXUBEROU, majú mať urobené úvodné vyšetrenie pľúcnych funkcií (napr. meranie FEV_1 spirometricky). Účinnosť a bezpečnosť inhalačného humánneho inzulínu nebola stanovená u pacientov s predpokladanou hodnotou $FEV_1 < 70\%$ na začiatku sledovania a použitie inhalačného humánneho inzulínu sa u tejto skupiny pacientov neodporúča. Následné kontrolné meranie pľúcnych funkcií sa odporúča po prvých 6 mesiacoch liečby. Ak sa v 6. mesiaci pozoruje pokles FEV_1 o $< 15\%$, spirometrické vyšetrenie sa má opakovať v 1. roku a potom každoročne. Ak sa v 6. mesiaci pozoruje pokles FEV_1 o $15 - 20\%$ alebo 500 ml oproti úvodnej hodnote pľúcnych funkcií, spirometrické vyšetrenie sa má opakovať po 3 mesiacoch.

U pacientov s potvrdeným (t.z. aspoň dvoma po sebe nasledujúcimi testami s odstupom 3 až 4 týždňov) poklesom FEV_1 o $> 20\%$ oproti začiatku sledovania sa liečba EXUBEROU musí prerušiť a pacienta treba monitorovať podľa klinických požiadaviek. Nie sú skúsenosti s opakovaným zavedením liečby EXUBEROU u pacientov, ktorých funkcia pľúc sa zlepšila.

Pacienti, u ktorých sa počas liečby EXUBEROU vyvinie dyspnoe, majú byť vyšetrení, či jeho príčinou nie sú pľúcne alebo srdcové ochorenia. Keď je prítomný pľúcny edém, alebo dôjde ku klinicky významnému poklesu pľúcnych funkcií, liečba EXUBEROU sa musí ukončiť a pacienta treba prestaviť na injekčný inzulín.

Interkurentné ochorenie dýchacích ciest

EXUBERA sa počas klinických štúdií podávala pacientom s interkurentným respiračným ochorením (napr. bronchitída, infekcie horných dýchacích ciest). V týchto klinických štúdiách sa nepozorovalo zvýšené riziko hypoglykémie alebo nedostatočnej regulácie hladiny glykémie. U niektorých pacientov sa počas interkurentného ochorenia dýchacích ciest môže vyžadovať dôkladné monitorovanie koncentrácie glukózy v krvi a úprava dávky (pozri časť 4.2). Nie sú žiadne skúsenosti s EXUBEROU u pacientov s pneumóniou.

Bývalí fajčiari

V klinických štúdiách s Exuberou bolo diagnostikovaných 6 nových prípadov primárnych nádorov pľúc u pacientov liečených EXUBEROU a 1 novodiagnostikovaný prípad u pacientov liečených komparátorom. Okrem toho sa po uvedení lieku na trh objavilo 1 hlásenie o výskyte primárneho pľúcneho nádoru u pacienta liečeného EXUBEROU. V kontrolovaných klinických štúdiách s EXUBEROU bola incidencia novozistenej primárnej rakoviny pľúc na 100 pacientorokov expozície sledovaným liekom 0,130 (5 prípadov na 3 800 pacientorokov) u pacientov liečených EXUBEROU a 0,03 (1 prípad na 3 900 pacientorokov) u pacientov liečených komparátorom. Počet prípadov bol príliš malý na to, aby sa dalo určiť, či výskyt týchto príhod súvisí s EXUBEROU. Všetci pacienti, u ktorých bola diagnostikovaná rakovina pľúc, mali predošlú anamnézu fajčenia cigariet.

4.5 Liekové a iné interakcie

Mnoho látok má vplyv na metabolizmus glukózy a môže si vyžadovať úpravu dávky inzulínu.

Medzi látky, ktoré môžu zosilňovať hypoglykemický účinok a zvyšovať náchylnosť na hypoglykémiu, patria perorálne antidiabetiká, inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE), inhibítory monoaminoxidázy (MAO), neselektívne betablokátory, salicyláty a sulfonamidové antibiotiká.

Podávanie salbutamolu pred EXUBEROU môže viesť ku zvýšenej absorpcii inzulínu (pozri časť 5.2).

Nezdá sa, že podávanie flutikazonu pred EXUBEROU ovplyvňuje absorpciu inzulínu (pozri časť 5.2).

Aktívne fajčenie značne zvyšuje mieru a rozsah absorpcie EXUBERY, zatiaľ čo pasívna expozícia tabakovým dymom u nefajčiarov ju znižuje (pozri časti 4.3 a 5.2).

Medzi látky, ktoré môžu znížiť hypoglykemický účinok, patria kortikosteroidy, danazol, perorálne kontraceptíva, tyreoidálne hormóny, rastový hormón, sympatomimetiká a tiazidy. Oktreotid/lanreotid môžu rovnako znížiť alebo zvýšiť potrebu inzulínu.

Betablokátory môžu maskovať príznaky hypoglykémie. Alkohol môže zintenzívniť a predĺžiť hypoglykemický účinok inzulínu.

Podávanie EXUBERY 10 minút pred podaním salbutamolu neovplyvnilo bronchodilatačnú odpoveď na salbutamol u jedincov bez diabetu s ľahkou-stredne závažnou astmou.

Doteraz neboli skúmané iné lieky, ktoré môžu zmeniť absorpciu alebo permeabilitu pľúc. Ak sa inhalačný humánný inzulín použije u týchto pacientov, odporúča sa starostlivé monitorovanie koncentrácií glukózy v krvi a podľa potreby úprava dávky. Pri súčasnom použití EXUBERY s takýmito liekmi sa odporúča opatrnosť.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú žiadne klinické skúsenosti s používaním EXUBERY počas gravidity. Inhalačný inzulín často vyvoláva tvorbu protilátok proti inzulínu, ktorých riziko pre plod nie je známe. Preto sa EXUBERA nesmie používať počas gravidity. Keď pacientka liečená EXUBEROU otehotnie, EXUBERA sa má nahradiť vhodným subkutánnym inzulínom.

U dojčiacich žien sa môže vyžadovať úprava dávky inzulínu a diéty.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ako v prípade iných inzulínov, môže byť schopnosť pacienta koncentrovať sa a reagovať porušená v dôsledku hypoglykémie. Toto môže predstavovať riziko v situáciách, kedy sú tieto schopnosti zvlášť dôležité (napr. pri vedení motorového vozidla alebo obsluhovaní strojov).

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnosť samotnej EXUBERY, ako aj jej použitia v kombinácii so subkutánne podávaným inzulínom alebo perorálnymi antidiabetikami sa posudzovala v klinických štúdiách s viac ako 2 700 pacientmi s diabetes mellitus 1. alebo 2. typu vrátane viac ako 1 975 dospelých liečených viac ako 6 mesiacov a viac ako 745 dospelých liečených viac ako 2 roky.

Tabuľka dolu obsahuje nežiaduce reakcie pozorované v kontrolovaných klinických štúdiách zahŕňajúcich viac ako 1 970 pacientov vystavených účinkom EXUBERY.

Telový systém	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100, < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000, < 1/100)
Infekcie a nákazy			
Poruchy metabolizmu a výživy	hypoglykémia		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	kašeľ	dyspnoe produktívny kašeľ podráždenie hrdla sucho v hrdle	epistaxa bronchospazmus sipot dysfónia faryngolaryngálna bolesť porucha mandlí
Gastrointestinálne poruchy			sucho v ústach
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			bolesť na hrudi

Poznámka: V celom klinickom programe, vrátane nekontrolovaných predĺžených štúdií, sa vyskytli dve hlásenia pleurálneho výpotku, pri ktorých sa súvislosť s liečbou nedala vylúčiť.

Hypoglykémia

Ako v prípade iných inzulínov, hypoglykémia bola najčastejšie pozorovaným nežiaducim účinkom u pacientov liečených EXUBEROU.

Kašeľ

Kašeľ sa zvyčajne objavil v priebehu niekoľkých sekúnd až minút po inhalácii inzulínu, pričom bol z hľadiska intenzity prevažne mierny. Tento kašeľ postupom času ustúpil. Jedno percento pacientov prerušilo liečbu EXUBEROU kvôli kašľu.

Dyspnoe

Väčšina prípadov dyspnoe (> 95 %) bola nahlásená ako mierne až stredne závažné. Z jedincov liečených EXUBEROU 0,4 % prerušilo liečbu kvôli dyspnoe.

Bolesť na hrudi

Škála rozličných príznakov v oblasti hrudníka bola hlásená ako s liečbou súvisiace nežiaduce reakcie a bola označená ako nešpecifická bolesť na hrudi. Väčšina týchto prípadov (> 95 %) bola nahlásená ako mierne až stredne závažné. Jeden jedinec zo skupiny liečenej EXUBEROU a jeden zo skupiny liečenej komparatívnym liekom prerušili liečbu kvôli bolesti na hrudi. Dôležité je to, že incidencia nežiaducich účinkov akejkoľvek príčiny súvisiacich s ischemickou chorobou srdca, ako sú angina pectoris alebo infarkt myokardu, sa použitím EXUBERY nezvýšila.

Iné reakcie

Pokles FEV₁

Malé rozdiely v poklese FEV₁ v liečených skupinách boli pozorované v skupine liečenej EXUBEROU v porovnaní s liečbou komparatívnym liekom. V klinických štúdiách s dĺžkou trvania až do dvoch rokov nebol pozorovaný žiadny urýchlený pokles ani po 3 – 6 mesiacoch. Prerušenie liečby EXUBEROU po 2 rokoch viedlo k vymiznutiu rozdielov v liečených skupinách do 6 týždňov (pozri časti 4.4 a 5.1).

K poklesu FEV₁ o ≥ 15 % oproti začiatku sledovania došlo u 1,3 % EXUBEROU liečených jedincov s diabetes mellitus 1. typu a u 5,0 % EXUBEROU liečených jedincov s diabetes mellitus 2. typu.

Protilátky proti inzulínu

Protilátky proti inzulínu môžu vzniknúť počas liečby ktorýmkoľvek inzulínom vrátane EXUBERY. V klinických štúdiách sa inzulínové protilátky vytvárali častejšie a priemerné hladiny protilátok proti inzulínu boli vyššie u jedincov, ktorí prešli zo subkutánne podávaného humánneho inzulínu na EXUBERU ako u jedincov, ktorí pokračovali v liečbe subkutánne podávaným humánnym inzulínom. Hladiny protilátok proti inzulínu boli vyššie u pacientov s diabetes mellitus 1. typu v porovnaní s pacientmi s diabetes mellitus 2. typu a v oboch skupinách sa ustálili v priebehu 6 – 12 mesiacov liečby. Nebol zistený žiaden klinický význam týchto protilátok.

Hypersenzitívne reakcie

Ako v prípade iných inzulínov, veľmi zriedkavo sa môžu vyskytnúť generalizované alergické reakcie. Takéto reakcie na inzulín alebo na pomocné látky môžu byť spojené napr. s celkovou kožnou reakciou, angioedémom, bronchospazmom, hypotenziou a šokom a môžu byť život ohrozujúce (pozri časť 4.4 Respiračné).

Edém a refrakčné poruchy oka

Inzulínová terapia môže spôsobiť retenciu sodíka a edém. Refrakčné poruchy oka sa môžu objaviť pri začatí inzulínovej terapie. Tieto účinky sú zvyčajne prechodné.

4.9 Predávkovanie

Hypoglykémia sa môže vyskytnúť ako výsledok nadmerného množstva inzulínu v porovnaní s prijatou potravou, energetickým výdajom alebo oboma týmito stavmi.

Mierne epizódy hypoglykémie sa môžu zvyčajne liečiť perorálnym podaním cukrov. Môžu byť potrebné úpravy týkajúce sa dávkovania liekov, stravovacieho režimu alebo cvičenia/pohybu.

Závažnejšie epizódy spojené s kómou, kŕčmi alebo neurologickým poškodením môžu byť liečené intramuskulárne/subkutánne podaným glukagónom (0,5 až 1 mg) alebo intravenóznym podaním koncentrovanej glukózy. Ak pacient nereaguje na glukagón v priebehu 10 až 15 minút, glukóza sa musí podať tiež intravenózne.

Pri nadobudnutí vedomia sa odporúča perorálne podať pacientovi uhl'ohydráty, aby sa predišlo relapsu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

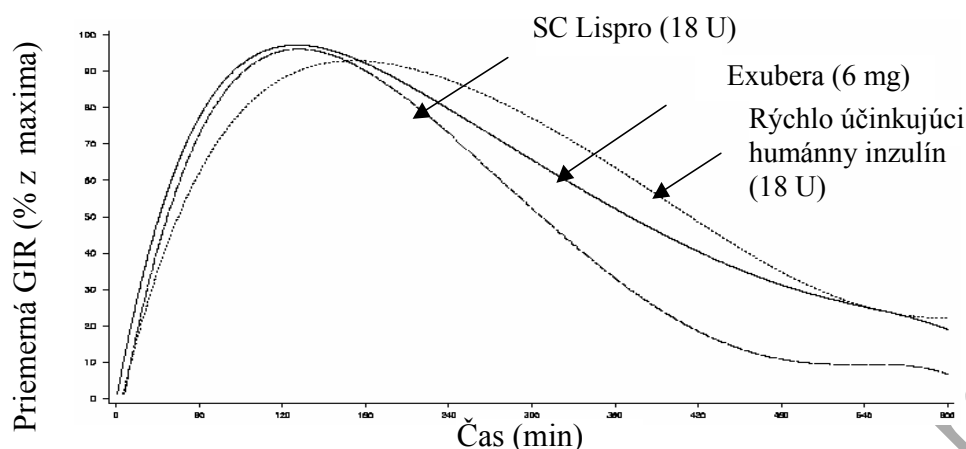
5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá na liečbu diabetu, ATC kód: A10AF01

Mechanizmus účinku:

Humánný inzulín znižuje hladinu glukózy v krvi a podporuje anabolické účinky ako aj znižovanie katabolických účinkov, zvyšuje prenos glukózy do buniek ako aj tvorbu glykogénu v svaloch a v pečeni a zlepšuje využitie pyruvátu. Inhibuje glykogenolýzu a glukoneogénu, zvyšuje lipogénu v pečeni a v tukovom tkanive a inhibuje lipolýzu. Taktiež podporuje vychytávanie aminokyselín do buniek a podporuje syntézu proteínov a zvyšuje vychytávanie draslíka do buniek.

Inhalačný humánný inzulín má, rovnako ako rýchlo účinkujúce analógy inzulínu, rýchlejší nástup hypoglykemického účinku ako subkutánne podávaný rozpustný humánný inzulín. Dĺžka trvania hypoglykemického účinku inhalačného humánneho inzulínu je porovnateľná s dĺžkou trvania účinku subkutánne podávaného rýchlo účinkujúceho humánneho inzulínu a dlhšia ako v prípade rýchlo účinkujúcich analógov inzulínov (pozri obrázok 1).



Obrázok 1: Priemerná rýchlosť infúzie glukózy (GIR = Glucose Infusion Rate) vyjadrená ako % z maximálnej GIR (GIR_{max}) pre každú individuálnu liečbu v závislosti od času u zdravých dobrovoľníkov.

Keď sa vdýchne inhalačný inzulín, nástup hypoglykemického účinku je v priebehu 10 - 20 minút, maximálny účinok sa dosahuje približne 2 hodiny po inhalácii. Dĺžka trvania účinku je približne 6 hodín.

Inhalačný humánný inzulín má u jedincov s diabetes mellitus 1. typu alebo 2. typu počas prvých hodín po podaní dávky v porovnaní so subkutánne podávaným rýchlo účinkujúcim humánnym inzulínom rýchlejší nástup účinku v zmysle zníženia hladiny glykémie.

U jedincov s diabetes mellitus 1. typu a 2. typu bola intraindividuálna variabilita účinku inhalačného humánneho inzulínu v zmysle zníženia hladiny glykémie vo všeobecnosti porovnateľná s intraindividuálnou variabilitou takéhoto účinku subkutánne podávaného rýchlo účinkujúceho humánneho inzulínu.

Použitie inhalačného humánneho inzulínu je spojené so zvýšením frekvencie výskytu ako aj hladiny protilátok proti inzulínu. V prospektívnej, exploratívnej, 6 mesiacov trvajúcej štúdii s jedincami s diabetes mellitus 1. typu sa nepozorovali zmeny farmakodynamiky glukózy pri používaní inhalačného humánneho inzulínu.

Informácie týkajúce sa klinických štúdií

Kontrolované klinické štúdie zamerané na diabetes mellitus 1. typu a 2. typu ukázali, že pomocou EXUBERY sa dosahuje a udržiava účinná kontrola hladiny glukózy v krvi, ktorá je porovnateľná so subkutánne podávaným rýchlo účinkujúcim humánnym inzulínom.

Diabetes mellitus 1. typu

V klinických štúdiách zameraných na diabetes mellitus 1. typu zaznamenali pacienti liečení EXUBEROU v kombinácii s dlho alebo stredne dlho účinkujúcim inzulínom podobné zníženie HbA_{1c} ako pacienti liečení len subkutánne podávaným inzulínom. Percento pacientov, ktorí dosiahli cieľ HbA_{1c} < 7,0 %, bolo v oboch terapeutických skupinách porovnateľné.

Plazmatické hladiny glukózy nalačno boli signifikantne nižšie u pacientov liečených liečebnými režimami zahŕňajúcimi EXUBERU v porovnaní s pacientmi liečenými len subkutánne podávaným rýchlo účinkujúcim humánnym inzulínom.

Diabetes mellitus 2. typu

Pacienti v klinickej štúdii zameranej na diabetes mellitus 2. typu, ktorí boli liečení EXUBEROU v kombinácii s dlho alebo stredne dlho účinkujúcim inzulínom, zaznamenali podobné zmeny v HbA1c ako pacienti liečení len subkutánne podávaným inzulínom.

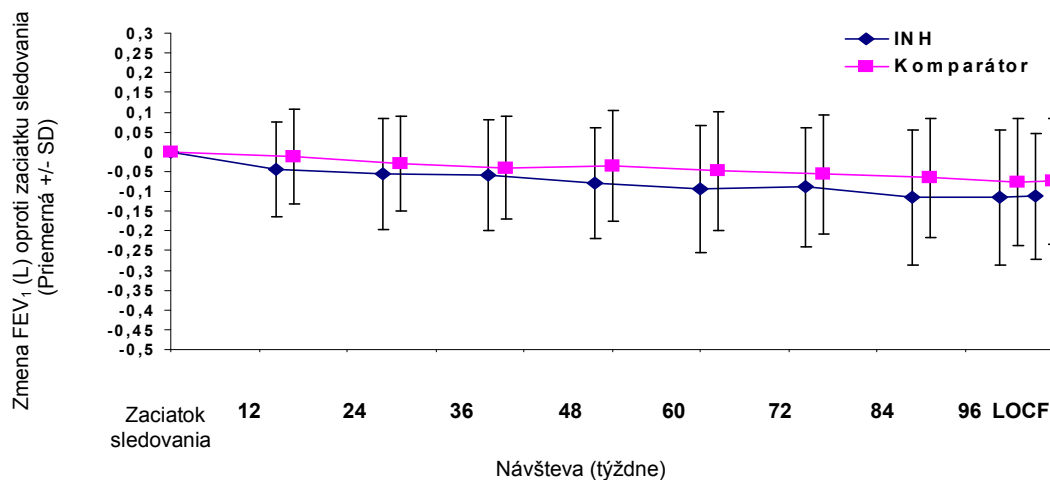
Plazmatické hladiny glukózy nalačno boli signifikantne nižšie u pacientov liečených EXUBEROU v porovnaní s pacientmi liečenými len subkutánne podávaným inzulínom.

V klinických štúdiách so zaradenými pacientmi s diabetes mellitus 2. typu, ktorých hladiny glykémie neboli dostatočne kontrolované liečbou samotnými perorálnymi antidiabetikami, zaznamenali pacienti liečení EXUBEROU samotnou alebo v kombinácii s perorálnymi antidiabetikami výraznejšie zlepšenie HbA1c ako pacienti liečení len perorálnymi antidiabetikami. Vo väčšine týchto štúdií bolo percento pacientov, ktorí dosiahli HbA1c < 7 %, vyššie u pacientov liečených terapiou, ktorá zahŕňala EXUBERU ako u pacientov, ktorí boli liečení len perorálnymi antidiabetikami. Plazmatické hladiny glukózy nalačno boli u pacientov liečených terapiou, ktorá zahŕňala EXUBERU, podobné alebo nižšie, ako u pacientov liečených len perorálnymi antidiabetikami. U pacientov s diabetes mellitus 2. typu dostatočne kontrolovaných perorálnymi antidiabetikami sa úprava hladiny glykémie inhalačným inzulínom ďalej nezlepšovala.

Pokles FEV₁

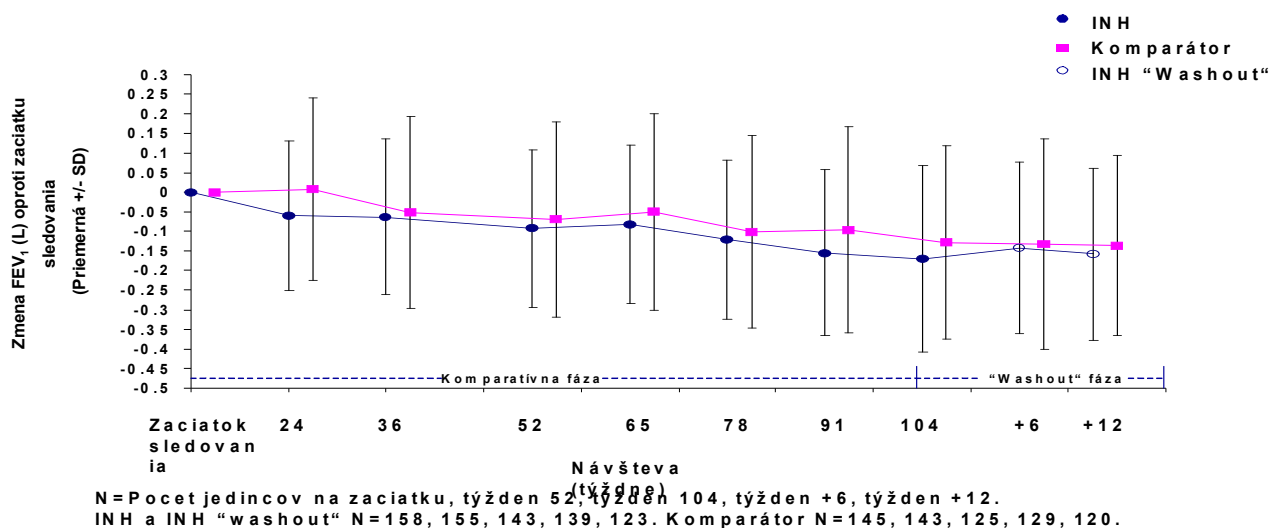
Randomizované, otvorené štúdie s paralelným usporiadaním boli vykonané za účelom skúmania zmien FEV₁ po začatí liečby EXUBEROU u jedincov s diabetes mellitus 1. a 2. typu. Počas týchto klinických skúšaní došlo rovnako u jedincov liečených EXUBEROU ako aj komparatívnym liekom k poklesu pľúcnych funkcií (Obrázky 2 a 3). Malé rozdiely v liečených skupinách (v prospech komparatívneho lieku) týkajúce sa zmeny oproti začiatku sledovania nastali po 2 rokoch liečby, a to u 1. typu o 0,034 l a u 2. typu o 0,039 l.

Pokles FEV₁ o ≥ 15 % oproti začiatku sledovania sa vyskytol u 1,3 % jedincov s diabetom 1. typu liečených EXUBEROU a 1,0 % jedincov s diabetom 1. typu liečených komparátorom a u 5,0 % jedincov s diabetom 2. typu liečených EXUBEROU a 3,4 % jedincov s diabetom 2. typu liečených komparátorom.



N = Počet jedincov na začiatku sledovania, 12. týžden, 24. týžden, 36. týžden, 48. týžden, 60. týžden, 72. týžden, 84. týžden, 96. týžden, LOCF.
INH N = 236, 231, 233, 233, 235, 235, 226, 217, 208, 236. Komparátor N = 253, 238, 252, 248, 252, 249, 230, 224, 216, 253.

Obrázok 2: Pozorované zmeny v FEV₁ (l) oproti začiatku sledovania u pacientov s diabetes mellitus 1. typu.



Obrázok 3: Pozorované zmeny v FEV₁ (l) oproti začiatku sledovania u pacientov s diabetes mellitus 2. typu.

V klinických skúšaní vo fáze 2/3 9 z 2 498 jedincov liečených EXUBEROU, ktorých FEV₁ na konci štúdie vykazoval pokles o $\geq 15\%$ oproti začiatku sledovania, prerušilo klinické skúšanie z dôvodu poklesu pľúcnych funkcií. Títo jedinci mali priemerné zníženie FEV₁ o 21 % (v rozmedzí 16 % – 33 %) oproti začiatku sledovania a boli liečení EXUBEROU v priemere 23 mesiacov. 6 z týchto vyradených jedincov podstúpilo dodatočné vyšetrenie pľúcnych funkcií. Z týchto pacientov

5 zaznamenalo signifikantné zlepšenie FEV₁ po prerušení liečby a u jedného jedinca sa FEV₁ oproti hodnote na konci štúdie ďalej neznížil. V prípade ostávajúcich 3 vyradených jedincov nie sú dostupné ďalšie informácie.

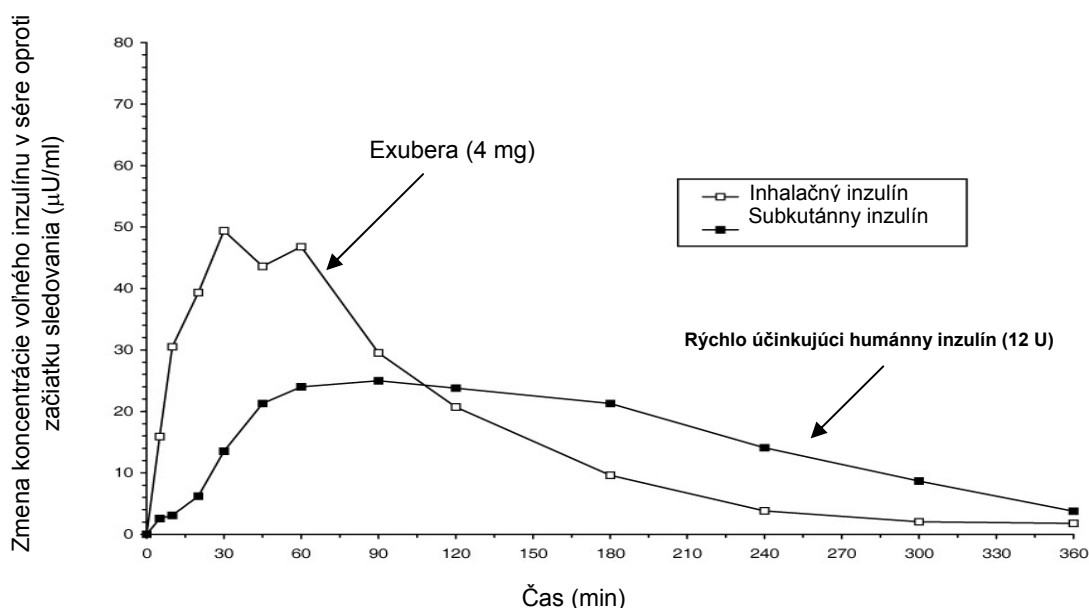
Reverzibilita FEV₁

U jedincov s 1. typom došlo po 12 týždňoch liečby EXUBEROU do 2 týždňov po jej prerušení k vymiznutiu malých rozdielov v liečených skupinách (0,010 l v prospech komparatívneho lieku). U jedincov s 2. typom došlo po 2 rokoch liečby EXUBEROU do 6 týždňov po jej prerušení k vymiznutiu malých rozdielov v liečených skupinách (0,039 l v prospech komparatívneho lieku) (obrázok 3). V menšej zmiešanej skupine (n = 36) s jedincami s 1. alebo 2. typom, ktorí boli liečení EXUBEROU počas > 36 mesiacov, došlo po prerušení liečby počas nasledujúcich 6 mesiacov k priemernému zvýšeniu FEV₁ o 0,036 l.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Inhalačný humánný inzulín sa do organizmu dostáva pľúcami. Inhalačný humánný inzulín sa u zdravých jedincov ako aj u jedincov s diabetes mellitus 1. typu alebo 2. typu absorbuje rovnako rýchlo ako rýchlo účinkujúce inzulínové analógy a rýchlejšie ako subkutánne podávaný rýchlo účinkujúci humánný inzulín (pozri obrázok 4).



Obrázok 4: Priemerné zmeny v koncentráciách voľného inzulínu v sére (μU/ml) u obéznych jedincov s diabetes mellitus 2. typu po inhalácii 4 mg humánneho inzulínu alebo po subkutánne podanej injekcii s 12 IU rýchlo účinkujúceho humánneho inzulínu.

Čas po dosiahnutie maximálnej koncentrácie inzulínu (T_{max}) predstavuje vo všeobecnosti polovicu času v prípade subkutánne podávaného rýchlo účinkujúceho humánneho inzulínu. V prípade inhalačného humánneho inzulínu sa maximálna koncentrácia inzulínu vo všeobecnosti dosahuje do 45 minút. Intraindividuálna variabilita času potrebného na dosiahnutie maximálnej koncentrácie

inzulínu bola u jedincov s diabetes mellitus 1. alebo 2. typu v prípade inhalačného humánneho inzulínu nižšia ako v prípade subkutánne podávaného rýchlo účinkujúceho inzulínu.

U jedincov s diabetes mellitus 1. typu bola intraindividuálna variabilita AUC v prípade inhalačného humánneho inzulínu porovnateľná s intraindividuálnou variabilitou subkutánne podávaného rýchlo účinkujúceho humánneho inzulínu. V prípade C_{max} je intraindividuálna variabilita inhalačného inzulínu väčšia ako subkutánne podávaného rýchlo účinkujúceho humánneho inzulínu. U obéznych jedincov s diabetes mellitus 2. typu bola intraindividuálna variabilita C_{max} a AUC porovnateľná alebo nižšia ako u subkutánne podávaného rýchlo účinkujúceho humánneho inzulínu.

Relatívna biologická dostupnosť EXUBERY v porovnaní so subkutánnym rýchlo účinkujúcim humánnym inzulínom je približne 10 %. Na rozdiel od subkutánných inzulínových prípravkov biologická dostupnosť EXUBERY nie je ovplyvnená indexom telesnej hmotnosti (BMI = Body Mass Index).

V štúdií so zdravými dobrovoľníkmi sa systémová dostupnosť (AUC a C_{max}) inhalačného humánneho inzulínu zvýšila približne úmerne dávke v rozmedzí od 1 mg až do 6 mg, keď boli podané maximálne 2 blistre ktorejkoľvek sily alebo ktorejkoľvek kombinácie. V štúdií, v ktorej bola porovnávaná dávka troch 1 mg blistrov s dávkou jedného 3 mg blistra, boli C_{max} a AUC pri inhalácii troch 1 mg blistrov približne o 30 % (C_{max}) a o 40 % (AUC) vyššie ako v prípade inhalácie jedného 3 mg blistra, čo naznačuje, že tri 1 mg blistre nemožno zameniť za jeden 3 mg blister (pozri časti 4.2 a 4.4).

Približne o 40 % vyššia biologická dostupnosť troch blistrov s jednotlivou dávkou 1 mg v porovnaní s jedným blisterom s jednotlivou dávkou 3 mg sa pozorovala u zdravých jedincov. Vysvetlením rozdielov v biologickej dostupnosti sa zdá byť rozdielny pomer energie ku hmotnosti medzi blistrami s jednotlivými dávkami 1 mg a 3 mg, keďže pri menšom obsahu prášku v blistri je inhalátor účinnejší v rozbití alebo rozptýlení prášku, čo vedie k väčšiemu podielu aerodynamických častíc s menšou veľkosťou u 1 mg blistra (pozri časti 2 a 4.4).

Distribúcia

Po inhalácii jednej dávky humánneho inzulínu ústami približne 30 % celkového obsahu blistra ostáva v blistri alebo v inhalátore, 20 % sa zachytí v orofarynxu, 10 % v privádzajúcich dýchacích cestách a 40 % prenikne hlboko do pľúc.

Štúdie na zvieratách nepreukázali akumuláciu inhalačného humánneho inzulínu v pľúcach.

Špeciálne skupiny pacientov

Fajčenie

Fajčenie výrazne zvyšuje mieru a rozsah absorpcie inhalačného humánneho inzulínu (C_{max} asi 3 až 5-krát a AUC asi 2 až 3-krát vyššie), a preto by mohlo zvýšiť riziko hypoglykémie (pozri časti 4.3 a 4.5).

Keď sa EXUBERA podávala zdravým dobrovoľníkom po 2-hodinovej pasívnej expozícii cigaretovému dymu v kontrolovanom experimentálnom prostredí, AUC sa znížila približne o 17 % a C_{max} o 30 % (pozri časť 4.5).

Ochorenia dýchacích ciest (súčasne prítomné ochorenie pľúc)

U nediabetických pacientov s miernou až stredne závažnou astmou boli AUC a C_{max} v prípade inhalačného humánneho inzulínu bez liečby bronchodilatátorom o niečo nižšie ako u jedincov bez astmy.

U nediabetických jedincov s COPD sa absorpcia inhalačného humánneho inzulínu zdala väčšia v porovnaní s absorpciou u subjektov bez COPD (pozri časť 4.4).

Podávanie salbutamolu 30 minút pred EXUBEROU u jedincov bez diabetu s ľahkou-stredne závažnou astmou viedlo ku zvýšeniu AUC a C_{max} inzulínu o 25 % až 51 % v porovnaní s podávaním EXUBERY samotnej (pozri časti 4.2 a 4.5).

Podávanie flutikazonu 30 minút pred EXUBEROU neovplyvnilo farmakokinetiku EXUBERY u jedincov bez diabetu s ľahkou-stredne závažnou astmou (pozri časť 4.5).

Poškodenie funkcie obličiek

Vplyv poškodenia funkcie obličiek na absorpciu inhalačného humánneho inzulínu nebol skúmaný (pozri časť 4.2).

Poškodenie funkcie pečene

Vplyv poškodenia funkcie pečene na absorpciu inhalačného humánneho inzulínu nebol skúmaný (pozri časť 4.2).

Pohlavie

U jedincov s diabetes mellitus a u jedincov bez diabetes mellitus neboli medzi mužmi a ženami pozorované žiadne zjavné rozdiely v absorpcii inhalačného humánneho inzulínu.

Deti a adolescenti

U detí (6 – 11 rokov) a u adolescentov (12 – 17 rokov) s diabetes mellitus 1. typu sa inhalačný humánny inzulín absorboval rýchlejšie ako rýchlo účinkujúci humánny inzulín. Biologická dostupnosť inhalačného humánneho inzulínu v porovnaní so subkutánne podávaným rýchlo účinkujúcim humánnym inzulínom bola porovnateľná s dostupnosťou u dospelých jedincov s diabetes mellitus 1. typu (pozri časť 4.2).

Starší ľudia

U starších jedincov s diabetes mellitus 2. typu sa inhalačný humánny inzulín vstrebával rýchlejšie ako subkutánne podávaný rýchlo účinkujúci humánny inzulín. Biologická dostupnosť inhalačného humánneho inzulínu v porovnaní so subkutánne podávaným rýchlo účinkujúcim humánnym inzulínom bola porovnateľná s dostupnosťou u mladších dospelých jedincov s diabetes mellitus 2. typu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie inhalačnej toxicity na potkanoch a opiciach s dĺžkou trvania až do 6 mesiacov nepodali žiadny dôkaz o tom, že inzulínový inhalačný prášok predstavuje zvláštne riziko pre dýchaciu sústavu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol
glycín
citrát sodný (ako dihydrát)
hydroxid sodný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po prvom otvorení vonkajšej fólie: 3 mesiace

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C. Uchovávajúte v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou.

Po otvorení vonkajšieho fóliového obalu: Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Blistre s jednotlivými dávkami neuchovávajúte v chladničke alebo mrazničke.

Inhalátor a jeho súčasti sa majú uchovávať a používať na suchom mieste.

Inzulínový inhalátor neuchovávajúte v chladničke alebo mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jeden blister (strip) s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivej dávky, obsahuje 6 jednotlivých dávok (PVC/ hliník). Päť blistrov (stripov) je spolu s vysušovadlom vložených do teplom tvarovaného podnosu z číreho plastu (PET), ktorý je uzatvorený viečkom z číreho plastu (PET). Podnos s vysušovadlom je zapečatený vo vrecku z laminátovej fólie.

Dodávané veľkosti balenia:

- Papierová skladačka obsahujúca 30 x 1 PVC/hliníkový blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivej dávky (1 vrecko)
- Papierová skladačka obsahujúca 60 x 1 PVC/hliníkový blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivej dávky (2 vrecká)
- Papierová skladačka obsahujúca 90 x 1 PVC/hliníkový blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivej dávky (3 vrecká)
- Papierová skladačka obsahujúca 180 x 1 PVC/hliníkový blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivej dávky (6 vreciek)
- Papierová skladačka obsahujúca 270 x 1 PVC/hliníkový blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivej dávky (9 vreciek)
- Papierová skladačka obsahujúca 60 x 1 PVC/hliníkový blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivej dávky (2 vrecká) a 2 náhradné jednotky uvoľňujúce inzulín (IRU)
- Papierová skladačka obsahujúca 270 x 1 PVC/ hliníkový blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivej dávky (9 vreciek) a 6 náhradných jednotiek uvoľňujúcich inzulín (IRU)
- Súprava obsahujúca 90 x 1 PVC/hliníkový blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivej dávky (3 vrecká), 1 inzulínový inhalátor, 1 náhradnú komoru a 6 náhradných jednotiek uvoľňujúcich inzulín (IRU)

Dostupné sú ďalšie balenia inzulínových inhalátorov, jednotiek uvoľňujúcich inzulín a komôr.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

EXUBERA blistre s jednotlivými dávkami sa musia používať iba s inzulínovým inhalátorom.

Inzulínový inhalátor sa má každý rok vymeniť.

Jednotka uvoľňujúca inzulín (IRU) sa má vymeniť raz za každé 2 týždne.

Ak je inzulínový inhalátor počas používania mimovoľne vystavený extrémne vlhkým podmienkam, zvyčajne to vedie k následnému zníženiu dávky inzulínu podávanej z inhalátora. V tomto prípade sa musí jednotka uvoľňujúca inzulín (IRU) pred nasledujúcou inhaláciou vymeniť (pozri časť 4.4).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Limited
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13, 9NJ
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

24/01/2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

1. NÁZOV LIEKU

EXUBERA 3 mg upravený inhalačný prášok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý blister s jednotlivou dávkou obsahuje 3 mg humánneho inzulínu.

Expozícia humánnym inzulínom po podaní troch blistrov s obsahom 1 mg je signifikantne vyššia ako po podaní jedného blistra s obsahom 3 mg. Preto blister s obsahom 3 mg nie je zameniteľný s tromi blistrami s obsahom 1 mg (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2).

Vyrobený rekombinantnou DNA technológiou v *Escherichia coli*.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Upravený inhalačný prášok.

Biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

EXUBERA je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s diabetes mellitus 2. typu, ktorí nie sú dostatočne kontrolovaní perorálnymi antidiabetikami a potrebujú inzulínovú liečbu.

EXUBERA je tiež indikovaná na liečbu dospelých pacientov s diabetes mellitus 1. typu ako doplnok k liečbe s dlhodobou alebo stredne dlhodobou účinkujúcim subkutánnym inzulínom, u ktorých potenciálny prínos po pridaní inhalačného inzulínu preváži potenciálne obavy z hľadiska bezpečnosti (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

EXUBERA (inhalačný humánný inzulín) je rýchlo účinkujúci humánný inzulín určený na použitie pri diabetes mellitus 1. typu a 2. typu.

Inhalačný humánný inzulín je možné použiť samotný alebo v kombinácii s perorálne podávanými antidiabetikami a/alebo s dlhodobou alebo stredne dlhodobou účinkujúcimi subkutánne podávanými inzulínmi za účelom optimalizovať kontrolu hladiny glykémie.

EXUBERA blistre s jednotlivými dávkami 1 mg a 3 mg sú určené na perorálnu inhaláciu do pľúc len s inzulínovým inhalátorom.

Po sebe nasledujúca inhalácia troch blistrov s jednotlivou dávkou 1 mg spôsobuje signifikantne vyššiu expozíciu inzulínom ako inhalácia jedného blistra s jednotlivou dávkou 3 mg. Preto tri blistre s jednotlivou dávkou 1 mg sa nemajú použiť ako náhrada za jeden blister s jednotlivou dávkou 3 mg (pozri časti 2, 4.4 a 5.2).

Inhalačný humánný inzulín má rýchlejší nástup účinku ako subkutánne podávaný rýchlo účinkujúci humánný inzulín. Vzhľadom na rýchly nástup účinku sa má inhalačný humánný inzulín podať v priebehu 10 minút pred jedlom.

Počiatočnú a následnú dávku (dávku a režim) má určiť lekár individuálne a upraviť ju podľa individuálnej odpovede a požiadaviek pacienta (napr. diéta, fyzická aktivita a životný štýl).

Denné dávky a režim podávania

Neexistujú žiadne pevne stanovené pravidlá pre dávkovanie inzulínu. Avšak odporúčaná počiatočná denná dávka vychádza z nasledujúceho vzorca:

Telesná hmotnosť (kg) x 0,15 mg/kg = celková denná dávka (mg). Celková denná dávka má byť rozdelená na tri dávky podávané pred jedlom.

Rámcové odporúčania týkajúce sa úvodných dávok EXUBERY podávaných pred jedlom v závislosti od telesnej hmotnosti pacienta sú uvedené v Tabuľke 1:

Hmotnosť pacienta	Úvodná dávka na jedlo	Približná dávka v IU	Počet 1 mg blistrov na dávku	Počet 3 mg blistrov na dávku
30 až 39,9 kg	1 mg / jedlo	3 IU	1	-
40 až 59,9 kg	2 mg / jedlo	6 IU	2	-
60 až 79,9 kg	3 mg / jedlo	8 IU	-	1
80 až 99,9 kg	4 mg / jedlo	11 IU	1	1
100 až 119,9 kg	5 mg / jedlo	14 IU	2	1
120 až 139,9 kg	6 mg / jedlo	16 IU	-	2

Tabuľka 1: Rámcové odporúčania pre úvodné dávky EXUBERY podávané pred jedlom (v závislosti od telesnej hmotnosti pacienta).

Blister s obsahom 1 mg inhalovaného inzulínu je približne ekvivalentný 3 IU subkutánne podaného rýchlo účinkujúceho humánneho inzulínu. Blister s obsahom 3 mg inhalovaného inzulínu je približne ekvivalentný 8 IU subkutánne podaného rýchlo účinkujúceho humánneho inzulínu. Vyššie uvedená tabuľka 1 uvádza približnú hodnotu dávky rýchlo účinkujúceho humánneho inzulínu v IU zodpovedajúcu úvodným dávkam EXUBERY podávaným pred jedlom v mg.

EXUBERA sa má preto používať s opatnosťou u pacientov s nízkou telesnou hmotnosťou. Použitie EXUBERY u pacientov, ktorí potrebujú titrovanie dávky po menej ako 1 mg, sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Úprava dávky sa môže vyžadovať v závislosti od množstva jedla a podielu výživných látok, časového úseku dňa (ráno je potrebná vyššia dávka inzulínu), koncentrácie glukózy v krvi pred jedlom, posledného alebo plánovaného cvičenia/pohybu.

Počas pridruženého respiračného ochorenia (napr. bronchitída, infekcie horných dýchacích ciest) sa môže u daného jedinca vyžadovať prísne monitorovanie koncentrácie glukózy v krvi a úprava dávky (pozri časť 4.4).

Podrobnejšie informácie o spôsobe použitia inzulínového inhalátora pozri v návode na použitie (IFU = Instructions for use).

Hepatálna a renálna insuficiencia

U pacientov s hepatálnou alebo renálnou insuficienciou môže byť znížená potreba inzulínu.

Deti a adolescenti

Dlhodobá bezpečnosť inhalovaného humánneho inzulínu u pediatrických pacientov s diabetes mellitus nebola doteraz stanovená, a preto sa neodporúča jeho použitie u pacientov mladších ako 18 rokov (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

Skúsenosti s inhalačným inzulínom u pacientov vo veku ≥ 75 rokov sú obmedzené.

Kongestívne srdcové zlyhávanie

Skúsenosti s inhalačným inzulínom u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním sú veľmi obmedzené, a preto sa jeho použitie neodporúča u takých pacientov, ktorých pľúcne funkcie sú významne zhoršené.

4.3 Kontraindikácie

Precilivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok.

Hypoglykémia.

Pacienti nesmú počas liečby EXUBEROU fajčiť a s fajčením musia prestať aspoň 6 mesiacov pred začatím liečby EXUBEROU. Ak pacient začne fajčiť alebo sa k fajčeniu vráti, liečba EXUBEROU sa musí okamžite prerušiť pre zvýšené riziko hypoglykémie a použiť alternatívnu liečbu (pozri časť 5.2).

Zle kontrolovaná, nestabilná alebo ťažká astma.

Ťažká (stupeň III alebo IV podľa GOLD klasifikácie) chronická obštrukčná choroba pľúc (COPD = Chronic obstructive pulmonary disease).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti začínajúci liečbu EXUBEROU musia dostať úplný návod na použitie inhalátora (pozri IFU). Pacienti majú inhalovať inzulínový prášok cez náustok jedným pomalým a plynulým vdýchnutím. Pacienti majú potom zadržať dych na 5 sekúnd a normálne vydýchnuť. Aby sa zabezpečila optimálna, ako aj plynulá dodávka lieku, musí sa dôsledne aplikovať štandardná inhalačná technika.

Pacienti sa pri užívaní svojej dávky majú vyhýbať tomu, aby vystavovali liek pôsobeniu vysokej vlhkosti alebo vysokej relatívnej vlhkosti prostredia, napr. v zaparenej kúpeľni.

Ak je inzulínový inhalátor počas používania mimovoľne vystavený extrémne vlhkým podmienkam, zvyčajne to vedie k následnému zníženiu dávky inzulínu podávanej z inhalátora. V tomto prípade sa musí jednotka uvoľňujúca inzulín (IRU = Insulin Release Unit) pred nasledujúcou inhaláciou vymeniť (pozri časť 6.6).

Dávkovanie

Prechod pacienta na iný typ alebo značku inzulínu musí prebiehať pod prísny lekársky dohľad, keďže to môže mať za následok zmenu dávky.

Postupná inhalácia troch blisterov s jednotlivou dávkou 1 mg spôsobuje signifikantne vyššiu expozíciu inzulínom než inhalácia jedného blistera s jednotlivou dávkou 3 mg. Preto tri blistery s jednotlivou dávkou 1 mg sa nemajú použiť ako náhrada za jeden blister s jednotlivou dávkou 3 mg (pozri časti 2, 4.2 a 5.2).

Ak je blister s obsahom 3 mg dočasne nedostupný, má sa nahradiť dvoma blisterami s obsahom 1 mg a hladiny glukózy v krvi sa majú dôkladne monitorovať.

Blister s obsahom 1 mg inhalovaného inzulínu je približne ekvivalentný 3 IU subkutánne podaného rýchlo účinkujúceho humánneho inzulínu. EXUBERA sa má preto používať s opatnosťou u pacientov

s nízkou telesnou hmotnosťou. Použitie EXUBERY u pacientov, ktorí potrebujú titrovanie dávky po menej ako 1 mg, sa neodporúča (pozri časť 4.2).

Hypoglykémia

Hypoglykémia, vo všeobecnosti najčastejší nežiaduci účinok inzulínovej terapie vrátane EXUBERY a mnohých perorálnych antidiabetík, sa môže vyskytnúť, ak je dávka inzulínu vzhľadom na potrebu inzulínu príliš vysoká. Závažné hypoglykemické záchvaty, zvlášť ak sa vyskytujú opakovane, môžu viesť k neurologickému poškodeniu. Prolongované alebo závažné hypoglykemické príhody môžu ohrozovať život pacienta.

Príznaky hypoglykémie sa zvyčajne objavujú náhle. Môžu zahŕňať studený pot, chladnú bledú pokožku, únavu, nervozitu alebo tremor, pocit úzkosti, nezvyčajnú únavu alebo slabosť, zmätok, ťažkosť s koncentráciou, ospalosť, pálčivý hlad, zmeny zraku, bolesti hlavy, nauzeu a palpitácie. Závažná hypoglykémia môže viesť k bezvedomiu a/alebo kŕčom a môže mať za následok dočasné alebo trvalé poškodenie mozgových funkcií alebo dokonca smrť.

Hypoglykémiu je vo všeobecnosti možné upraviť okamžitým príjmom cukrov. Aby bolo možné okamžite konať, pacienti musia so sebou vždy nosiť glukózu.

Vynechanie jedla alebo neplánované namáhavé telesné cvičenie/pohyb môže viesť k hypoglykémii. Pacienti, ktorých regulácia koncentrácie glukózy v krvi sa výrazne zlepšila, napr. intenzifikovanou inzulínovou terapiou, môžu pocítiť zmenu v ich zvyčajných varovných príznakoch hypoglykémie a musia byť primerane poučení.

U pacientov, ktorí majú diabetes mellitus už niekoľko rokov, môžu zvyčajné varovné príznaky vymiznúť.

Niekoľko pacientov, ktorí mali hypoglykemické reakcie po prechode z inzulínu zvieracieho pôvodu na ľudský inzulín, oznámilo, že včasné varovné príznaky hypoglykémie boli menej výrazné alebo odlišné od príznakov, ktoré zaznamenali s ich predchádzajúcim inzulínom.

Pred cestou medzi rôznymi časovými pásmami musí byť pacient poučený, aby sa poradil so svojím lekárom, keďže to môže znamenať, že pacient si musí vziať inzulín a najesť sa v iných časoch.

Neprimerané dávkovanie alebo prerušenie liečby zvlášť u diabetických pacientov závislých na inzulíne môže viesť k hyperglykémii a diabetickej ketoacidóze; stavom, ktoré sú potenciálne smrteľné.

Pri použití s inými antidiabetikami sa má dávka každého lieku starostlivo upraviť tak, aby sa určila optimálna dávka potrebná na dosiahnutie želaného farmakologického účinku.

Potreba inzulínu sa môže počas interkurentných stavov, ako sú choroba, emocionálne poruchy alebo stres, zmeniť.

Pulmonálna bezpečnosť

Súčasne prítomné poruchy dýchacej sústavy

EXUBERA sa nesmie používať u pacientov s ochorením pľúc, ako je astma a COPD, keďže existujú iba obmedzené údaje na podporu bezpečného použitia u týchto pacientov.

Súčasné použitie bronchodilatátorov, ako je salbutamol, môže zvýšiť absorpciu EXUBERY, a preto môže zvýšiť riziko hypoglykémie, keď sa používa na zmiernenie akútnych respiračných príznakov (pozri časť 4.5).

Respiračné príznaky

Zriedkavo sa môže vyskytnúť bronchospazmus. Ktorýkoľvek pacient, u ktorého sa prejaví takáto reakcia, musí prerušiť užívanie EXUBERY a okamžite vyhľadať lekára a nechať sa vyšetriť. Opätovné obnovenie podávania EXUBERY si vyžaduje starostlivé posúdenie rizika a možno ho vykonať len pri dôkladnom sledovaní lekárom s primeraným klinickým vybavením.

Pokles pľúcnych funkcií

V klinických skúšaní sa v liečených skupinách pozorovali malé, ale konzistentné rozdiely v poklese pľúcnych funkcií (zvlášť jednosekundového úsilného výdychového objemu (FEV_1 = Forced Expiratory Volume in one second)) v prospech jedincov liečených komparatívnym liekom. V klinických štúdiách s dĺžkou trvania až do dvoch rokov nebol pozorovaný žiadny urýchlený pokles ani po 3 – 6 mesiacoch. Tieto malé rozdiely v liečených skupinách vymizli do 6 týždňov pri prerušení po 2 rokoch liečby (pozri časti 4.8 a 5.1).

Všetci pacienti, ktorí začali liečbu EXUBEROU, majú mať urobené úvodné vyšetrenie pľúcnych funkcií (napr. meranie FEV_1 spirometricky). Účinnosť a bezpečnosť inhalačného humánneho inzulínu nebola stanovená u pacientov s predpokladanou hodnotou $FEV_1 < 70\%$ na začiatku sledovania a použitie inhalačného humánneho inzulínu sa u tejto skupiny pacientov neodporúča. Následné kontrolné meranie pľúcnych funkcií sa odporúča po prvých 6 mesiacoch liečby. Ak sa v 6. mesiaci pozoruje pokles FEV_1 o $< 15\%$, spirometrické vyšetrenie sa má opakovať v 1. roku a potom každoročne. Ak sa v 6. mesiaci pozoruje pokles FEV_1 o $15 - 20\%$ alebo 500 ml oproti úvodnej hodnote pľúcnych funkcií, spirometrické vyšetrenie sa má opakovať po 3 mesiacoch.

U pacientov s potvrdeným (t.z. aspoň dvoma po sebe nasledujúcimi testami s odstupom 3 až 4 týždňov) poklesom FEV_1 o $> 20\%$ oproti začiatku sledovania sa liečba EXUBEROU musí prerušiť a pacienta treba monitorovať podľa klinických požiadaviek. Nie sú skúsenosti s opakovaným zavedením liečby EXUBEROU u pacientov, ktorých funkcia pľúc sa zlepšila.

Pacienti, u ktorých sa počas liečby EXUBEROU vyvinie dyspnoe, majú byť vyšetrení, či jeho príčinou nie sú pľúcne a srdcové ochorenia. Keď je prítomný pľúcny edém, alebo dôjde ku klinicky významnému poklesu pľúcnych funkcií, liečba EXUBEROU sa musí ukončiť a pacienta treba prestať na injekčný inzulín.

Interkurentné ochorenie dýchacích ciest

EXUBERA sa počas klinických štúdií podávala pacientom s interkurentným respiračným ochorením (napr. bronchitída, infekcie horných dýchacích ciest). V týchto klinických štúdiách sa nepozorovalo zvýšené riziko hypoglykémie alebo nedostatočnej regulácie hladiny glykémie. U niektorých pacientov sa počas interkurentného ochorenia dýchacích ciest môže vyžadovať dôkladné monitorovanie koncentrácie glukózy v krvi a úprava dávky (pozri časť 4.2). Nie sú žiadne skúsenosti s EXUBEROU u pacientov s pneumóniou.

Bývalí fajčiari

V klinických štúdiách s Exuberou bolo diagnostikovaných 6 nových prípadov primárnych nádorov pľúc u pacientov liečených EXUBEROU a 1 novodiagnostikovaný prípad u pacientov liečených komparátorom. Okrem toho sa po uvedení lieku na trh objavilo 1 hlásenie o výskyte primárneho pľúcneho nádoru u pacienta liečeného EXUBEROU. V kontrolovaných klinických štúdiách s EXUBEROU bola incidencia novozistenej primárnej rakoviny pľúc na 100 pacientorokov expozície sledovaným liekom 0,130 (5 prípadov na 3 800 pacientorokov) u pacientov liečených EXUBEROU a 0,03 (1 prípad na 3 900 pacientorokov) u pacientov liečených komparátorom. Počet prípadov bol príliš malý na to, aby sa dalo určiť, či výskyt týchto príhod súvisí s EXUBEROU. Všetci pacienti, u ktorých bola diagnostikovaná rakovina pľúc, mali predošlú anamnézu fajčenia cigariet.

4.5 Liekové a iné interakcie

Mnoho látok má vplyv na metabolizmus glukózy a môže si vyžadovať úpravu dávky inzulínu.

Medzi látky, ktoré môžu zosilňovať hypoglykemický účinok a zvyšovať náchylnosť na hypoglykémiu, patria perorálne antidiabetiká, inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE), inhibítory monoaminoxidázy (MAO), neselektívne betablokátory, salicyláty a sulfonamidové antibiotiká.

Podávanie salbutamolu pred EXUBEROU môže viesť ku zvýšenej absorpcii inzulínu (pozri časť 5.2).

Nezdá sa, že podávanie flutikazonu pred EXUBEROU ovplyvňuje absorpciu inzulínu (pozri časť 5.2).

Aktívne fajčenie značne zvyšuje mieru a rozsah absorpcie EXUBERY, zatiaľ čo pasívna expozícia tabakovým dymom u nefajčiarov ju znižuje (pozri časti 4.3 a 5.2).

Medzi látky, ktoré môžu znížiť hypoglykemický účinok, patria kortikosteroidy, danazol, perorálne kontraceptíva, tyreoidálne hormóny, rastový hormón, sympatomimetiká a tiazidy. Oktreotid/lanreotid môžu rovnako znížiť alebo zvýšiť potrebu inzulínu.

Betablokátory môžu maskovať príznaky hypoglykémie. Alkohol môže zintenzívniť a predĺžiť hypoglykemický účinok inzulínu.

Podávanie EXUBERY 10 minút pred podaním salbutamolu neovplyvnilo bronchodilatačnú odpoveď na salbutamol u jedincov bez diabetu s ľahkou-stredne závažnou astmou.

Doteraz neboli skúmané iné lieky, ktoré môžu zmeniť absorpciu alebo permeabilitu pľúc. Ak sa inhalačný humánný inzulín použije u týchto pacientov, odporúča sa starostlivé monitorovanie koncentrácií glukózy v krvi a podľa potreby úprava dávky. Pri súčasnom použití EXUBERY s takýmito liekmi sa odporúča opatrnosť.

4.6 Gravidita a laktácia

Nie sú žiadne klinické skúsenosti s používaním EXUBERY počas gravidity. Inhalačný inzulín často vyvoláva tvorbu protilátok proti inzulínu, ktorých riziko pre plod nie je známe. Preto sa EXUBERA nesmie používať počas gravidity. Keď pacientka liečená EXUBEROU otehotnie, EXUBERA sa má nahradiť vhodným subkutánnym inzulínom.

U dojčiacich žien sa môže vyžadovať úprava dávky inzulínu a diéty.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ako v prípade iných inzulínov, môže byť schopnosť pacienta koncentrovať sa a reagovať porušená v dôsledku hypoglykémie. Toto môže predstavovať riziko v situáciách, kedy sú tieto schopnosti zvlášť dôležité (napr. pri vedení motorového vozidla alebo obsluhovaní strojov).

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnosť samotnej EXUBERY, ako aj jej použitia v kombinácii so subkutánne podávaným inzulínom alebo perorálnymi antidiabetikami sa posudzovala v klinických štúdiách s viac ako 2 700 pacientmi s diabetes mellitus 1. alebo 2. typu vrátane viac ako 1 975 dospelých liečených viac ako 6 mesiacov a viac ako 745 dospelých liečených viac ako 2 roky.

Tabuľka dolu obsahuje nežiaduce reakcie pozorované v kontrolovaných klinických štúdiách zahŕňajúcich viac ako 1 970 pacientov vystavených účinkom EXUBERY.

Telový systém	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100, < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000, < 1/100)
Infekcie a nákazy			
Poruchy metabolizmu a výživy	hypoglykémia		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	kašeľ	dyspnoe produktívny kašeľ podráždenie hrdla sucho v hrdle	epistaxa bronchospazmus sipot dysfónia faryngolaryngálna bolesť porucha mandlí
Gastrointestinálne poruchy			sucho v ústach
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			bolesť na hrudi

Poznámka: V celom klinickom programe, vrátane nekontrolovaných predĺžených štúdií, sa vyskytli dve hlásenia pleurálneho výpotku, pri ktorých sa súvislosť s liečbou nedala vylúčiť.

Hypoglykémia

Ako v prípade iných inzulínov, hypoglykémia bola najčastejšie pozorovaným nežiaducim účinkom u pacientov liečených EXUBEROU.

Kašeľ

Kašeľ sa zvyčajne objavil v priebehu niekoľkých sekúnd až minút po inhalácii inzulínu, pričom bol z hľadiska intenzity prevažne mierny. Tento kašeľ postupom času ustúpil. Jedno percento pacientov prerušilo liečbu EXUBEROU kvôli kašľu.

Dyspnoe

Väčšina prípadov dyspnoe (> 95 %) bola nahlásená ako mierne až stredne závažné. Z jedincov liečených EXUBEROU 0,4 % prerušilo liečbu kvôli dyspnoe.

Bolesť na hrudi

Škála rozličných príznakov v oblasti hrudníka bola hlásená ako s liečbou súvisiace nežiaduce reakcie a bola označená ako nešpecifická bolesť na hrudi. Väčšina týchto prípadov (> 95 %) bola nahlásená ako mierne až stredne závažné. Jeden jedinec zo skupiny liečenej EXUBEROU a jeden zo skupiny liečenej komparatívnym liekom prerušili liečbu kvôli bolesti na hrudi. Dôležité je to, že incidencia nežiaducich účinkov akejkoľvek príčiny súvisiacich s ischemickou chorobou srdca, ako sú angina pectoris alebo infarkt myokardu, sa použitím EXUBERY nezvýšila.

Iné reakcie

Pokles FEV₁

Malé rozdiely v poklese FEV₁ v liečených skupinách boli pozorované v skupine liečenej EXUBEROU v porovnaní s liečbou komparatívnym liekom. V klinických štúdiách s dĺžkou trvania až do dvoch rokov nebol pozorovaný žiadny urýchlený pokles ani po 3 – 6 mesiacoch. Prerušenie liečby EXUBEROU po 2 rokoch viedlo k vymiznutiu rozdielov v liečených skupinách do 6 týždňov (pozri časti 4.4 a 5.1).

K poklesu FEV₁ o ≥ 15 % oproti začiatku sledovania došlo u 1,3 % EXUBEROU liečených jedincov s diabetes mellitus 1. typu a u 5,0 % EXUBEROU liečených jedincov s diabetes mellitus 2. typu.

Protilátky proti inzulínu

Protilátky proti inzulínu môžu vzniknúť počas liečby ktorýmkoľvek inzulínom vrátane EXUBERY. V klinických štúdiách sa inzulínové protilátky vytvárali častejšie a priemerné hladiny protilátok proti inzulínu boli vyššie u jedincov, ktorí prešli zo subkutánne podávaného humánneho inzulínu na EXUBERU ako u jedincov, ktorí pokračovali v liečbe subkutánne podávaným humánnym inzulínom. Hladiny protilátok proti inzulínu boli vyššie u pacientov s diabetes mellitus 1. typu v porovnaní s pacientmi s diabetes mellitus 2. typu a v oboch skupinách sa ustálili v priebehu 6 – 12 mesiacov liečby. Nebol zistený žiaden klinický význam týchto protilátok.

Hypersenzitívne reakcie

Ako v prípade iných inzulínov, veľmi zriedkavo sa môžu vyskytnúť generalizované alergické reakcie. Takéto reakcie na inzulín alebo na pomocné látky môžu byť spojené napr. s celkovou kožnou reakciou, angioedémom, bronchospazmom, hypotenziou a šokom a môžu byť život ohrozujúce (pozri časť 4.4 Respiračné).

Edém a refrakčné poruchy oka

Inzulínová terapia môže spôsobiť retenciu sodíka a edém. Refrakčné poruchy oka sa môžu objaviť pri začatí inzulínovej terapie. Tieto účinky sú zvyčajne prechodné.

4.9 Predávkovanie

Hypoglykémia sa môže vyskytnúť ako výsledok nadmerného množstva inzulínu v porovnaní s prijatou potravou, energetickým výdajom alebo oboma týmito stavmi.

Mierne epizódy hypoglykémie sa môžu zvyčajne liečiť perorálnym podaním cukrov. Môžu byť potrebné úpravy týkajúce sa dávkovania liekov, stravovacieho režimu alebo cvičenia/pohybu.

Závažnejšie epizódy spojené s kómou, kŕčmi alebo neurologickým poškodením môžu byť liečené intramuskulárne/subkutánne podaním glukagónom (0,5 až 1 mg) alebo intravenóznym podaním koncentrovanej glukózy. Ak pacient nereaguje na glukagón v priebehu 10 až 15 minút, glukóza sa musí podať tiež intravenózne.

Pri nadobudnutí vedomia sa odporúča perorálne podať pacientovi uhl'ohydráty, aby sa predišlo relapsu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

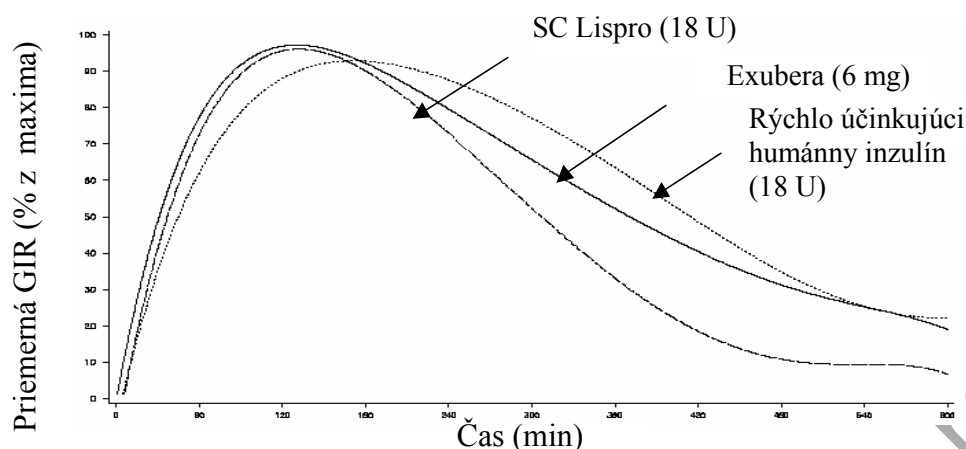
5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá na liečbu diabetu, ATC kód: A10AF01

Mechanizmus účinku:

Humánný inzulín znižuje hladinu glukózy v krvi a podporuje anabolické účinky ako aj znižovanie katabolických účinkov, zvyšuje prenos glukózy do buniek ako aj tvorbu glykogénu v svaloch a v pečeni a zlepšuje využitie pyruvátu. Inhibuje glykogenolýzu a glukoneogénu, zvyšuje lipogénu v pečeni a v tukovom tkanive a inhibuje lipolýzu. Taktiež podporuje vychytávanie aminokyselín do buniek a podporuje syntézu proteínov a zvyšuje vychytávanie draslíka do buniek.

Inhalačný humánný inzulín má, rovnako ako rýchlo účinkujúce analógy inzulínu, rýchlejší nástup hypoglykemického účinku ako subkutánne podávaný rozpustný humánný inzulín. Dĺžka trvania hypoglykemického účinku inhalačného humánneho inzulínu je porovnateľná s dĺžkou trvania účinku subkutánne podávaného rýchlo účinkujúceho humánneho inzulínu a dlhšia ako v prípade rýchlo účinkujúcich analógov inzulínov (pozri obrázok 1).



Obrázok 1: Priemerná rýchlosť infúzie glukózy (GIR = Glucose Infusion Rate) vyjadrená ako % z maximálnej GIR (GIR_{max}) pre každú individuálnu liečbu v závislosti od času u zdravých dobrovoľníkov.

Keď sa vdýchne inhalačný inzulín, nástup hypoglykemického účinku je v priebehu 10 - 20 minút, maximálny účinok sa dosahuje približne 2 hodiny po inhalácii. Dĺžka trvania účinku je približne 6 hodín.

Inhalačný humánný inzulín má u jedincov s diabetes mellitus 1. typu alebo 2. typu počas prvých hodín po podaní dávky v porovnaní so subkutánne podávaným rýchlo účinkujúcim humánnym inzulínom rýchlejší nástup účinku v zmysle zníženia hladiny glykémie.

U jedincov s diabetes mellitus 1. typu a 2. typu bola intraindividuálna variabilita účinku inhalačného humánneho inzulínu v zmysle zníženia hladiny glykémie vo všeobecnosti porovnateľná s intraindividuálnou variabilitou takéhoto účinku subkutánne podávaného rýchlo účinkujúceho humánneho inzulínu.

Použitie inhalačného humánneho inzulínu je spojené so zvýšením frekvencie výskytu ako aj hladiny protilátok proti inzulínu. V prospektívnej, exploratívnej, 6 mesiacov trvajúcej štúdii s jedincami s diabetes mellitus 1. typu sa nepozorovali zmeny farmakodynamiky glukózy pri používaní inhalačného humánneho inzulínu.

Informácie týkajúce sa klinických štúdií

Kontrolované klinické štúdie zamerané na diabetes mellitus 1. typu a 2. typu ukázali, že pomocou EXUBERY sa dosahuje a udržiava účinná kontrola hladiny glukózy v krvi, ktorá je porovnateľná so subkutánne podávaným rýchlo účinkujúcim humánnym inzulínom.

Diabetes mellitus 1. typu

V klinických štúdiách zameraných na diabetes mellitus 1. typu zaznamenali pacienti liečení EXUBEROU v kombinácii s dlho alebo stredne dlho účinkujúcim inzulínom podobné zníženie HbA_{1c} ako pacienti liečení len subkutánne podávaným inzulínom. Percento pacientov, ktorí dosiahli cieľ HbA_{1c} < 7,0 %, bolo v oboch terapeutických skupinách porovnateľné.

Plazmatické hladiny glukózy nalačno boli signifikantne nižšie u pacientov liečených liečebnými režimami zahŕňajúcimi EXUBERU v porovnaní s pacientmi liečenými len subkutánne podávaným rýchlo účinkujúcim humánnym inzulínom.

Diabetes mellitus 2. typu

Pacienti v klinickej štúdii zameranej na diabetes mellitus 2. typu, ktorí boli liečení EXUBEROU v kombinácii s dlho alebo stredne dlho účinkujúcim inzulínom, zaznamenali podobné zmeny v HbA1c ako pacienti liečení len subkutánne podávaným inzulínom.

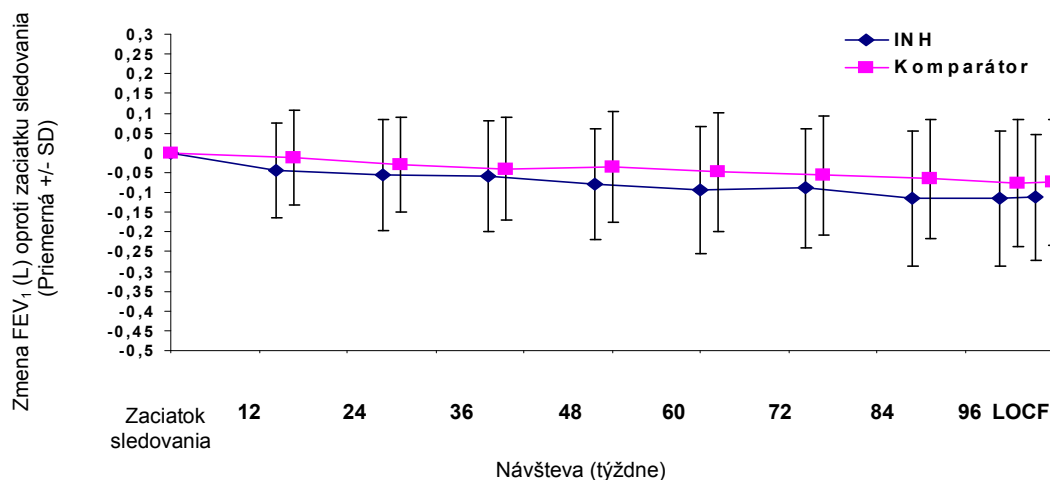
Plazmatické hladiny glukózy nalačno boli signifikantne nižšie u pacientov liečených EXUBEROU v porovnaní s pacientmi liečenými len subkutánne podávaným inzulínom.

V klinických štúdiách so zaradenými pacientmi s diabetes mellitus 2. typu, ktorých hladiny glykémie neboli dostatočne kontrolované liečbou samotnými perorálnymi antidiabetikami, zaznamenali pacienti liečení EXUBEROU samotnou alebo v kombinácii s perorálnymi antidiabetikami výraznejšie zlepšenie HbA1c ako pacienti liečení len perorálnymi antidiabetikami. Vo väčšine týchto štúdií bolo percento pacientov, ktorí dosiahli HbA1c < 7 %, vyššie u pacientov liečených terapiou, ktorá zahŕňala EXUBERU ako u pacientov, ktorí boli liečení len perorálnymi antidiabetikami. Plazmatické hladiny glukózy nalačno boli u pacientov liečených terapiou, ktorá zahŕňala EXUBERU, podobné alebo nižšie, ako u pacientov liečených len perorálnymi antidiabetikami. U pacientov s diabetes mellitus 2. typu dostatočne kontrolovaných perorálnymi antidiabetikami sa úprava hladiny glykémie inhalačným inzulínom ďalej nezlepšovala.

Pokles FEV₁

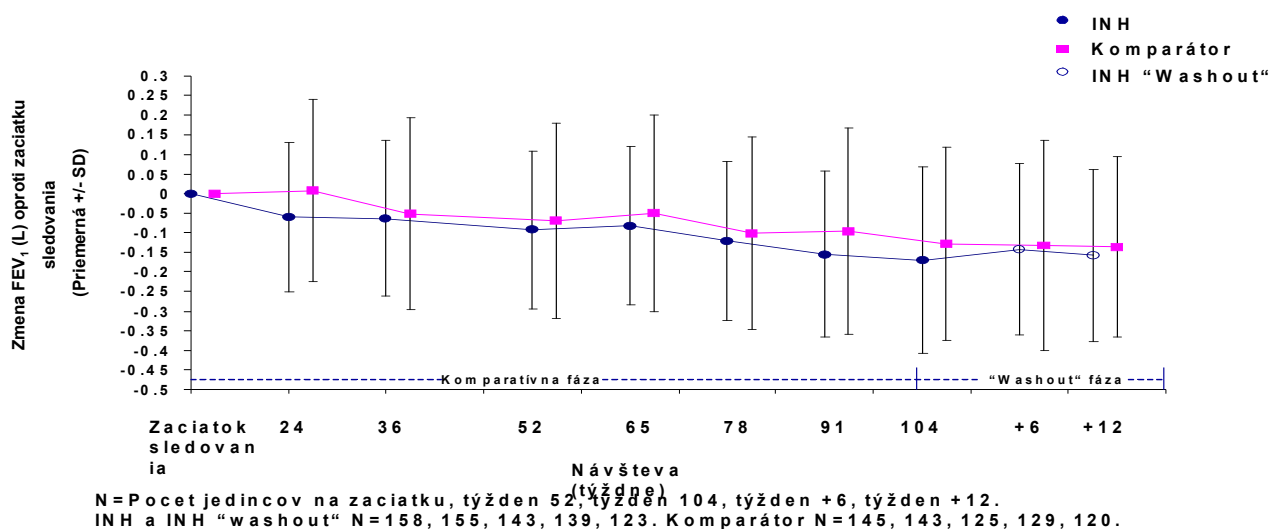
Randomizované, otvorené štúdie s paralelným usporiadaním boli vykonané za účelom skúmania zmien FEV₁ po začatí liečby EXUBEROU u jedincov s diabetes mellitus 1. a 2. typu. Počas týchto klinických skúšaní došlo rovnako u jedincov liečených EXUBEROU ako aj komparatívnym liekom k poklesu pľúcnych funkcií (Obrázky 2 a 3). Malé rozdiely v liečených skupinách (v prospech komparatívneho lieku) týkajúce sa zmeny oproti začiatku sledovania nastali po 2 rokoch liečby, a to u 1. typu o 0,034 l a u 2. typu o 0,039 l.

Pokles FEV₁ o ≥ 15 % oproti začiatku sledovania sa vyskytol u 1,3 % jedincov s diabetom 1. typu liečených EXUBEROU a 1,0 % jedincov s diabetom 1. typu liečených komparátorom a u 5,0 % jedincov s diabetom 2. typu liečených EXUBEROU a 3,4 % jedincov s diabetom 2. typu liečených komparátorom.



N = Počet jedincov na začiatku sledovania, 12. týžden, 24. týžden, 36. týžden, 48. týžden, 60. týžden, 72. týžden, 84. týžden, 96. týžden, LOCF.
 INH N = 236, 231, 233, 233, 235, 235, 226, 217, 208, 236. Komparátor N = 253, 238, 252, 248, 252, 249, 230, 224, 216, 253.

Obrázok 2: Pozorované zmeny v FEV₁ (l) oproti začiatku sledovania u pacientov s diabetes mellitus 1. typu.



N = Počet jedincov na začiatku, týžden 52, týžden 104, týžden +6, týžden +12.
 INH a INH "washout" N = 158, 155, 143, 139, 123. Komparátor N = 145, 143, 125, 129, 120.

Obrázok 3: Pozorované zmeny v FEV₁ (l) oproti začiatku sledovania u pacientov s diabetes mellitus 2. typu.

V klinických skúšaní vo fáze 2/3 9 z 2 498 jedincov liečených EXUBEROU, ktorých FEV₁ na konci štúdie vykazoval pokles o $\geq 15\%$ oproti začiatku sledovania, prerušilo klinické skúšanie z dôvodu poklesu pľúcnych funkcií. Títo jedinci mali priemerné zníženie FEV₁ o 21 % (v rozmedzí 16 % – 33 %) oproti začiatku sledovania a boli liečení EXUBEROU v priemere 23 mesiacov. 6 z týchto vyradených jedincov podstúpilo dodatočné vyšetrenie pľúcnych funkcií. Z týchto pacientov 5 zaznamenalo signifikantné zlepšenie FEV₁ po prerušení liečby a u jedného jedinca sa FEV₁ oproti

hodnote na konci štúdie ďalej neznížil. V prípade ostávajúcich 3 vyradených jedincov nie sú dostupné ďalšie informácie.

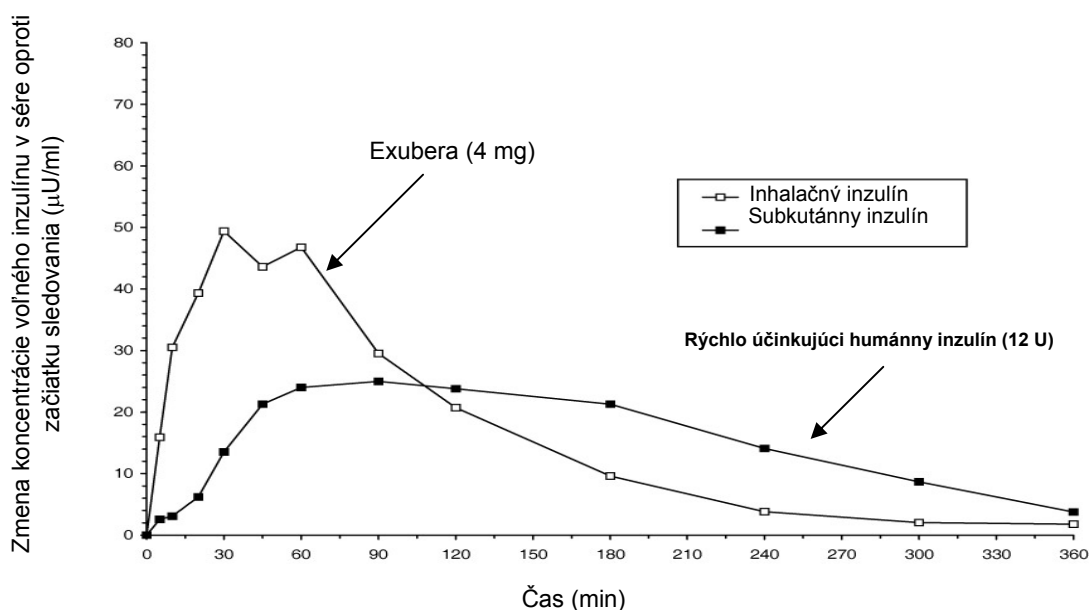
Reverzibilita FEV₁

U jedincov s 1. typom došlo po 12 týždňoch liečby EXUBEROU do 2 týždňov po jej prerušení k vymiznutiu malých rozdielov v liečených skupinách (0,010 l v prospech komparatívneho lieku). U jedincov s 2. typom došlo po 2 rokoch liečby EXUBEROU do 6 týždňov po jej prerušení k vymiznutiu malých rozdielov v liečených skupinách (0,039 l v prospech komparatívneho lieku) (obrázok 3). V menšej zmiešanej skupine (n = 36) s jedincami s 1. alebo 2. typom, ktorí boli liečení EXUBEROU počas > 36 mesiacov, došlo po prerušení liečby počas nasledujúcich 6 mesiacov k priemernému zvýšeniu FEV₁ o 0,036 l.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Inhalačný humánný inzulín sa do organizmu dostáva pľúcami. Inhalačný humánný inzulín sa u zdravých jedincov ako aj u jedincov s diabetes mellitus 1. typu alebo 2. typu absorbuje rovnako rýchlo ako rýchlo účinkujúce inzulínové analógy a rýchlejšie ako subkutánne podávaný rýchlo účinkujúci humánný inzulín (pozri obrázok 4).



Obrázok 4: Priemerné zmeny v koncentráciách voľného inzulínu v sére (μU/ml) u obéznych jedincov s diabetes mellitus 2. typu po inhalácii 4 mg humánneho inzulínu alebo po subkutánnej podanej injekcii s 12 IU rýchlo účinkujúceho humánneho inzulínu.

Čas po dosiahnutí maximálnej koncentrácie inzulínu (T_{max}) predstavuje vo všeobecnosti polovicu času v prípade subkutánne podávaného rýchlo účinkujúceho humánneho inzulínu. V prípade inhalačného humánneho inzulínu sa maximálna koncentrácia inzulínu vo všeobecnosti dosahuje do 45 minút. Intraindividuálna variabilita času potrebného na dosiahnutie maximálnej koncentrácie inzulínu bola u jedincov s diabetes mellitus 1. alebo 2. typu v prípade inhalačného humánneho inzulínu nižšia ako v prípade subkutánne podávaného rýchlo účinkujúceho inzulínu.

U jedincov s diabetes mellitus 1. typu bola intraindividuálna variabilita AUC v prípade inhalačného humánneho inzulínu porovnateľná s intraindividuálnou variabilitou subkutánne podávaného rýchlo účinkujúceho humánneho inzulínu. V prípade $C_{\max}$ je intraindividuálna variabilita inhalačného inzulínu väčšia ako subkutánne podávaného rýchlo účinkujúceho humánneho inzulínu. U obéznych jedincov s diabetes mellitus 2. typu bola intraindividuálna variabilita $C_{\max}$ a AUC porovnateľná alebo nižšia ako u subkutánne podávaného rýchlo účinkujúceho humánneho inzulínu.

Relatívna biologická dostupnosť EXUBERY v porovnaní so subkutánnym rýchlo účinkujúcim humánnym inzulínom je približne 10 %. Na rozdiel od subkutánných inzulínových prípravkov biologická dostupnosť EXUBERY nie je ovplyvnená indexom telesnej hmotnosti (BMI = Body Mass Index).

V štúdií so zdravými dobrovoľníkmi sa systémová dostupnosť (AUC a $C_{\max}$) inhalačného humánneho inzulínu zvýšila približne úmerne dávke v rozmedzí od 1 mg až do 6 mg, keď boli podané maximálne 2 blistre ktorejkoľvek sily alebo ktorejkoľvek kombinácie. V štúdií, v ktorej bola porovnávaná dávka troch 1 mg blistrov s dávkou jedného 3 mg blistra, boli $C_{\max}$ a AUC pri inhalácii troch 1 mg blistrov približne o 30 % ($C_{\max}$) a o 40 % (AUC) vyššie ako v prípade inhalácie jedného 3 mg blistra, čo naznačuje, že tri 1 mg blistre nemožno zameniť za jeden 3 mg blister (pozri časti 4.2 a 4.4).

Približne o 40 % vyššia biologická dostupnosť troch blistrov s jednotlivou dávkou 1 mg v porovnaní s jedným blistrom s jednotlivou dávkou 3 mg sa pozorovala u zdravých jedincov. Vysvetlením rozdielov v biologickej dostupnosti sa zdá byť rozdielny pomer energie ku hmotnosti medzi blistrami s jednotlivými dávkami 1 mg a 3 mg, keďže pri menšom obsahu prášku v blistri je inhalátor účinnejší v rozbití alebo rozptýlení prášku, čo vedie k väčšiemu podielu aerodynamických častíc s menšou veľkosťou u 1 mg blistra (pozri časti 2 a 4.4).

Distribúcia

Po inhalácii jednej dávky humánneho inzulínu ústami približne 30 % celkového obsahu blistra ostáva v blistri alebo v inhalátore, 20 % sa zachytí v orofarynxu, 10 % v privádzajúcich dýchacích cestách a 40 % prenikne hlboko do pľúc.

Štúdie na zvieratách nepreukázali akumuláciu inhalačného humánneho inzulínu v pľúcach.

Špeciálne skupiny pacientov

Fajčenie

Fajčenie výrazne zvyšuje mieru a rozsah absorpcie inhalačného humánneho inzulínu ($C_{\max}$ asi 3 až 5-krát a AUC asi 2 až 3-krát vyššie), a preto by mohlo zvýšiť riziko hypoglykémie (pozri časti 4.3 a 4.5).

Keď sa EXUBERA podávala zdravým dobrovoľníkom po 2-hodinovej pasívnej expozícii cigaretovému dymu v kontrolovanom experimentálnom prostredí, AUC sa znížila približne o 17 % a $C_{\max}$ o 30 % (pozri časť 4.5).

Ochorenia dýchacích ciest (súčasne prítomné ochorenie pľúc)

U nediabetických pacientov s miernou až stredne závažnou astmou boli AUC a $C_{\max}$ v prípade inhalačného humánneho inzulínu bez liečby bronchodilatátorom o niečo nižšie ako u jedincov bez astmy.

U nediabetických jedincov s COPD sa absorpcia inhalačného humánneho inzulínu zdala väčšia v porovnaní s absorpciou u subjektov bez COPD (pozri časť 4.4).

Podávanie salbutamolu 30 minút pred EXUBEROU u jedincov bez diabetu s ľahkou-stredne závažnou astmou viedlo ku zvýšeniu AUC a C_{max} inzulínu o 25 % až 51 % v porovnaní s podávaním EXUBERY samotnej (pozri časti 4.2 a 4.5).

Podávanie flutikazonu 30 minút pred EXUBEROU neovplyvnilo farmakokinetiku EXUBERY u jedincov bez diabetu s ľahkou-stredne závažnou astmou (pozri časť 4.5).

Poškodenie funkcie obličiek

Vplyv poškodenia funkcie obličiek na absorpciu inhalačného humánneho inzulínu nebol skúmaný (pozri časť 4.2).

Poškodenie funkcie pečene

Vplyv poškodenia funkcie pečene na absorpciu inhalačného humánneho inzulínu nebol skúmaný (pozri časť 4.2).

Pohlavie

U jedincov s diabetes mellitus a u jedincov bez diabetes mellitus neboli medzi mužmi a ženami pozorované žiadne zjavné rozdiely v absorpcii inhalačného humánneho inzulínu.

Deti a adolescenti

U detí (6 – 11 rokov) a u adolescentov (12 – 17 rokov) s diabetes mellitus 1. typu sa inhalačný humánny inzulín absorboval rýchlejšie ako rýchlo účinkujúci humánny inzulín. Biologická dostupnosť inhalačného humánneho inzulínu v porovnaní so subkutánne podávaným rýchlo účinkujúcim humánnym inzulínom bola porovnateľná s dostupnosťou u dospelých jedincov s diabetes mellitus 1. typu (pozri časť 4.2).

Starší ľudia

U starších jedincov s diabetes mellitus 2. typu sa inhalačný humánny inzulín vstrebával rýchlejšie ako subkutánne podávaný rýchlo účinkujúci humánny inzulín. Biologická dostupnosť inhalačného humánneho inzulínu v porovnaní so subkutánne podávaným rýchlo účinkujúcim humánnym inzulínom bola porovnateľná s dostupnosťou u mladších dospelých jedincov s diabetes mellitus 2. typu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie inhalačnej toxicity na potkanoch a opiciach s dĺžkou trvania až do 6 mesiacov nepodali žiadny dôkaz o tom, že inzulínový inhalačný prášok predstavuje zvláštne riziko pre dýchaciu sústavu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol
glycín
citrát sodný (ako dihydrát)
hydroxid sodný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po prvom otvorení vonkajšej fólie: 3 mesiace

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C. Uchovávajúte v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou.

Po otvorení vonkajšieho fóliového obalu: Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Blistre s jednotlivými dávkami neuchovávajúte v chladničke alebo mrazničke.

Inhalátor a jeho súčasti sa majú uchovávať a používať na suchom mieste.

Inzulínový inhalátor neuchovávajúte v chladničke alebo mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jeden blister (strip) s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivej dávky, obsahuje 6 jednotlivých dávok (PVC/ hliník). Päť blistrov (stripov) je spolu s vysušovadlom vložených do teplom tvarovaného podnosu z číreho plastu (PET), ktorý je uzatvorený viečkom z číreho plastu (PET). Podnos s vysušovadlom je zapečatený vo vrecku z laminátovej fólie.

Dodávané veľkosti balenia:

- Papierová skladačka obsahujúca 30 x 1 PVC/hliníkový blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivej dávky (1 vrecko)
- Papierová skladačka obsahujúca 60 x 1 PVC/hliníkový blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivej dávky (2 vrecká)
- Papierová skladačka obsahujúca 90 x 1 PVC/hliníkový blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivej dávky (3 vrecká)
- Papierová skladačka obsahujúca 180 x 1 PVC/hliníkový blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivej dávky (6 vreciek)
- Papierová skladačka obsahujúca 270 x 1 PVC/hliníkový blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivej dávky (9 vreciek)
- Papierová skladačka obsahujúca 60 x 1 PVC/hliníkový blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivej dávky (2 vrecká) a 2 náhradné jednotky uvoľňujúce inzulín (IRU)
- Papierová skladačka obsahujúca 90 x 1 PVC/hliníkový blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivej dávky (3 vrecká) a 2 náhradné jednotky uvoľňujúce inzulín (IRU)
- Papierová skladačka obsahujúca 180 x 1 PVC/hliníkový blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivej dávky (6 vreciek) a 2 náhradné jednotky uvoľňujúce inzulín (IRU)
- Papierová skladačka obsahujúca 270 x 1 PVC/ hliníkový blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivej dávky (9 vreciek) a 6 náhradných jednotiek uvoľňujúcich inzulín (IRU)

- Súprava obsahujúca 90 x 1 PVC/hliníkový blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivých dávky (3 vrecká), 1 inzulínový inhalátor, 1 náhradnú komoru a 6 náhradných jednotiek uvoľňujúcich inzulín (IRU)

Dostupné sú ďalšie balenia inzulínových inhalátorov, jednotiek uvoľňujúcich inzulín a komôr.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

EXUBERA blistre s jednotlivými dávkami sa musia používať iba s inzulínovým inhalátorom.

Inzulínový inhalátor sa má každý rok vymeniť.

Jednotka uvoľňujúca inzulín (IRU) sa má vymeniť raz za každé 2 týždne.

Ak je inzulínový inhalátor počas používania mimovoľne vystavený extrémne vlhkým podmienkam, zvyčajne to vedie k následnému zníženiu dávky inzulínu podávanej z inhalátora. V tomto prípade sa musí jednotka uvoľňujúca inzulín (IRU) pred nasledujúcou inhaláciou vymeniť (pozri časť 4.4).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Limited
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13, 9NJ
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/05/327/009
EU/1/05/327/010
EU/1/05/327/011
EU/1/05/327/012
EU/1/05/327/013
EU/1/05/327/014
EU/1/05/327/015
EU/1/05/327/016
EU/1/05/327/017
EU/1/05/327/018

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

24/01/2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A DRŽITEĽ
POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA
UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Meno a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Meno a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY REGISTRÁCIE

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU**

- Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí ešte pred uvedením lieku na trh a po odsúhlasení kompetentnými autoritami v členských štátoch národne implementovať vzdelávací plán.

Ako súčasť tohto plánu držiteľ rozhodnutia o registrácii poskytne odborníkom v zdravotnej starostlivosti vzdelávacie materiály určené pre odborníkov v zdravotnej starostlivosti a pacientov, ktoré sú zamerané na minimalizáciu rizika a bude podporovať bezpečné a účinné použitie lieku pacientom.

Vzdelávací materiál bude pozostávať z informácií zameraných na minimalizáciu nežiaducich účinkov a podporu účinného použitia lieku na základe primeraného vzdelávania v nasledujúcich oblastiach:

- a) Potreba konzistentného a štandardného postupu inhalácie na zabezpečenie optimálneho ako aj zodpovedajúceho podania lieku
- b) Špeciálne opatrenia týkajúce sa inzulínového inhalátora
- c) Hypoglykémia
- d) Nerovnocennosť dávok 3 x 1 mg a 1 x 3 mg
- e) Rozsah úpravy dávky pri jednotlivých kontrolách a následné opatrenia
- f) Zmena pľúcnych funkcií a potreba monitorovania pľúcnych funkcií
- g) Fajčenie vo vzťahu k vyvolanej zmene vo farmakokinetike
- h) Zriedkavé pľúcne príhody
- i) Zvýšené hladiny protilátok proti inzulínu
- j) Odporúčania pre špeciálne skupiny pacientov; súčasne prítomné základné ochorenia pľúc, ako sú astma a COPD, kongestívne srdcové zlyhávanie, gravidita, deti a adolescenti

- **ĎALŠIE PODMIENKY**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zabezpečiť, aby mal ešte pred uvedením lieku na trh zavedený funkčný systém dohľadu nad liekmi.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii sa zaväzuje vykonať štúdie a ďalšie aktivity týkajúce sa dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne popísané v Pláne dohľadu nad liekmi.

Aktualizovaný Plán manažmentu rizika v súlade s Odporúčaniami Výboru pre humánne lieky (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) o systémoch manažmentu rizika pre lieky na humánne použitie má byť predložený súčasne so PSURmi do 60 dní od dosiahnutia dôležitého časového medzníka (týkajúceho sa dohľadu nad liekmi alebo minimalizovania rizika), alebo keď sú k dispozícii výsledky štúdie, alebo na požiadanie kompetentnej authority.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**Papierová skladačka / Blistre s jednotlivými dávkami (30, 60, 90, 180 a 270)****1. NÁZOV LIEKU**

EXUBERA 1 mg upravený inhalačný prášok
humánný inzulín

2. LIEČIVO

Každý blister s jednotlivou dávkou obsahuje 1 mg humánneho inzulínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Taktiež obsahuje: manitol, glycín, citrát sodný (ako dihydrát), hydroxid sodný

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Upravený inhalačný prášok

30 x 1 blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivej dávky
60 x 1 blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivej dávky
90 x 1 blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivej dávky
180 x 1 blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivej dávky
270 x 1 blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivej dávky

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Inhalačné použitie.

Na použitie iba s inzulínovým inhalátorom.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov a návod na použitie inhalátora.

Nenahrádzajte jeden blister s obsahom 3 mg tromi blistrami s obsahom 1 mg. Ak 3 mg blistre nie sú dostupné, použite ako náhradu len dva 1 mg blistre.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 30 °C. Uchovávať v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou.

Po otvorení vonkajšieho fóliového obalu: Uchovávať pri teplote do 25 °C. Použiť do 3 mesiacov po otvorení.

Neuchovávať v chladničke alebo mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže: {číslo}

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

EXUBERA 1 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

{DRUH/TYP}

1. NÁZOV LIEKU

EXUBERA 1 mg upravený inhalačný prášok
humánný inzulín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP{MMRRRR}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot{číslo}

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE
VONKAJŠÍ FÓLIOVÝ OBALE

1. NÁZOV LIEKU

EXUBERA 1 mg upravený inhalačný prášok
humánný inzulín

2. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Upravený inhalačný prášok

30 x 1 blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivéj dávky

3. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Inhalačné použitie

Nenahrádzajte jeden blister s obsahom 3 mg tromi blistermi s obsahom 1 mg. Ak 3 mg blistre nie sú dostupné, použite ako náhradu len dva 1 mg blistre.

4. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

5. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Limited

6. ČÍSLO VÝROBNEJ SARŽE

Lot: {číslo}

7. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Papierová skladačka / Blistre s jednotlivými dávkami (60, 90, 270)

1. NÁZOV LIEKU

EXUBERA 1 mg upravený inhalačný prášok
humánny inzulín

2. LIEČIVO

Každý blister s jednotlivou dávkou obsahuje 1 mg humánneho inzulínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Taktiež obsahuje: manitol, glycín, citrát sodný (ako dihydrát), hydroxid sodný

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Upravený inhalačný prášok

Škatuľa obsahujúca: 60 x 1 PVC/hliníkový blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivých dávky (2 vrecká) a 2 náhradné jednotky uvoľňujúce inzulín (IRU)

Škatuľa obsahujúca: 270 x 1 PVC/hliníkový blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivých dávky (9 vreciek) a 6 náhradných jednotiek uvoľňujúcich inzulín (IRU)

Škatuľa obsahujúca: 90 x 1 PVC/hliníkový blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivých dávky (3 vrecká), 1 inzulínový inhalátor, 1 náhradnú komoru a 6 náhradných jednotiek uvoľňujúcich inzulín (IRU)

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Inhalačné použitie.

Na použitie iba s inzulínovým inhalátorom.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov a návod na použitie inhalátora.

Nenahrádzajte jeden blister s obsahom 3 mg tromi blistrami s obsahom 1 mg. Ak 3 mg blistre nie sú dostupné, použite ako náhradu len dva 1 mg blistre.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 30 °C. Uchovávať v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou.

Po otvorení vonkajšieho fóliového obalu: Uchovávať pri teplote do 25 °C. Použiť do 3 mesiacov po otvorení.

Neuchovávať v chladničke alebo mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže: {číslo}

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

EXUBERA 1 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**Papierová skladačka / Blistre s jednotlivými dávkami (30, 60, 90, 180 a 270)****1. NÁZOV LIEKU**

EXUBERA 3 mg upravený inhalačný prášok
humánný inzulín

2. LIEČIVO

Každý blister s jednotlivou dávkou obsahuje 3 mg humánneho inzulínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Taktiež obsahuje: manitol, glycín, citrát sodný (ako dihydrát), hydroxid sodný

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Upravený inhalačný prášok

30 x 1 blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivej dávky
60 x 1 blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivej dávky
90 x 1 blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivej dávky
180 x 1 blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivej dávky
270 x 1 blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivej dávky

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Inhalačné použitie.

Na použitie iba s inzulínovým inhalátorom.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov a návod na použitie inhalátora.

Nenahrádzajte jeden blister s obsahom 3 mg tromi blistrami s obsahom 1 mg. Ak 3 mg blistre nie sú dostupné, použite ako náhradu len dva 1 mg blistre.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 30 °C. Uchovávať v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou.

Po otvorení vonkajšieho fóliového obalu: Uchovávať pri teplote do 25 °C. Použiť do 3 mesiacov po otvorení.

Neuchovávať v chladničke alebo mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže: {číslo}

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

EXUBERA 3 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

{DRUH/TYP}

1. NÁZOV LIEKU

EXUBERA 3 mg upravený inhalačný prášok
humánný inzulín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP{MMRRRR}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot{číslo}

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**VONKAJŠÍ FÓLIOVÝ OBAL****1. NÁZOV LIEKU**

EXUBERA 3 mg upravený inhalačný prášok
humánný inzulín

2. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Upravený inhalačný prášok

30 x 1 blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivej dávky

3. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Inhalačné použitie

Nenahrádzajte jeden blister s obsahom 3 mg tromi blistermi s obsahom 1 mg. Ak 3 mg blistre nie sú dostupné, použite ako náhradu len dva 1 mg blistre.

4. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

5. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Limited

6. ČÍSLO VÝROBNEJ SARŽE

Lot: {číslo}

7. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**Papierová skladačka / Blistre s jednotlivými dávkami (60, 90, 180, 270)****1. NÁZOV LIEKU**

EXUBERA 3 mg upravený inhalačný prášok
humánny inzulín

2. LIEČIVO

Každý blister s jednotlivou dávkou obsahuje 3 mg humánneho inzulínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Taktiež obsahuje: manitol, glycín, citrát sodný (ako dihydrát), hydroxid sodný

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Upravený inhalačný prášok

Škatuľa obsahujúca: 60 x 1 PVC/hliníkový blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivých dávok (2 vrecká) a 2 náhradné jednotky uvoľňujúce inzulín (IRU)

Škatuľa obsahujúca: 90 x 1 PVC/hliníkový blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivých dávok (3 vrecká) a 2 náhradné jednotky uvoľňujúce inzulín (IRU)

Škatuľa obsahujúca: 180 x 1 PVC/hliníkový blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivých dávok (6 vreciek) a 2 náhradné jednotky uvoľňujúce inzulín (IRU)

Škatuľa obsahujúca: 270 x 1 PVC/hliníkový blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivých dávok (9 vreciek) a 6 náhradných jednotiek uvoľňujúcich inzulín (IRU)

Škatuľa obsahujúca: 90 x 1 PVC/hliníkový blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivých dávok (3 vrecká), 1 inzulínový inhalátor, 1 náhradnú komoru a 6 náhradných jednotiek uvoľňujúcich inzulín (IRU)

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Inhalačné použitie.

Na použitie iba s inzulínovým inhalátorom.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov a návod na použitie inhalátora.

Nenahrádzajte jeden blister s obsahom 3 mg tromi blistrami s obsahom 1 mg. Ak 3 mg blistre nie sú dostupné, použite ako náhradu len dva 1 mg blistre.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávať mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 30 °C. Uchovávať v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou.

Po otvorení vonkajšieho fóliového obalu: Uchovávať pri teplote do 25 °C. Použite do 3 mesiacov po otvorení.

Neuchovávať v chladničke alebo mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže: {číslo}

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekárske predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

EXUBERA 3 mg

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

EXUBERA 1 mg upravený inhalačný prášok EXUBERA 3 mg upravený inhalačný prášok humánnny inzulín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, diabetologickú zdravotnú sestru alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je EXUBERA a na čo sa používa
2. Skôr ako užijete EXUBERU
3. Ako užívať EXUBERU
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať EXUBERU
6. Ďalšie informácie

Užitie troch samostatných blistrov s jednotlivou dávkou 1 mg dodá Vaším pľúcam viac inzulínu ako jeden blister s jednotlivou dávkou 3 mg. Tri blistre s jednotlivou dávkou 1 mg sa nemajú použiť ako náhrada za jeden 3 mg blister (pozri časť 2. "Buďte zvlášť opatrný pri EXUBERE", časť 3. "Ako užívať EXUBERU" a časť 6. "Ďalšie informácie").

Blister s jednotlivou dávkou je samostatný obal, v ktorom je balený inzulínový prášok a v celom ďalšom texte tejto písomnej informácie ho budeme nazývať blister.

1. ČO JE EXUBERA A NA ČO SA POUŽÍVA

EXUBERA je inhalačný prášok nachádzajúci sa v blistroch. Obsah blistrov musíte vdýchnuť ústami do pľúc pomocou inzulínového inhalátora.

EXUBERA je antidiabetický prípravok, ktorý Vám znižuje hladinu cukru v krvi.

EXUBERA je rýchlo pôsobiaci inzulín. To znamená, že začne znižovať cukor vo Vašej krvi 10 - 20 minút potom, ako ju užijete, pričom maximálny účinok dosiahne za 2 hodiny a tento účinok pretrvá asi 6 hodín.

EXUBERA sa často dáva v kombinácii s inými diabetickými liečbami.

EXUBERA sa používa na zníženie vysokej hladiny cukru v krvi u dospelých pacientov s diabetes mellitus 2. typu, ktorí potrebujú inzulín.

EXUBERA sa tiež môže používať na liečbu diabetes mellitus 1. typu u dospelých, ktorých hladina cukru v krvi nie je dostatočne regulovaná injekčne podávaným inzulínom.

Diabetes mellitus je ochorenie, pri ktorom Vaše telo neprodukuje dostatočné množstvo inzulínu na úpravu hladiny cukru v krvi.

2. SKÔR AKO UŽIJETE EXUBERU

Neužívajte EXUBERU

- **keď cítite, že prichádza hypoglykémia (nízka hladina cukru v krvi).** Prečítajte si informácie na konci časti 4. “Možné vedľajšie účinky“ tejto písomnej informácie pre používateľov týkajúce sa ďalších rád.
- **keď ste alergický** na inzulín, liečivo prítomné v EXUBERE, alebo na niektorú z ďalších zložiek EXUBERY. Ak máte podozrenie, že ste na EXUBERU alergický, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.
- **keď fajčíte, alebo ste v posledných 6 mesiacoch fajčili,** nesmiete užívať EXUBERU, keďže vo Vašom prípade môže byť zvýšené riziko hypoglykémie (veľmi nízkej hladiny cukru v krvi). Ak užívate EXUBERU a začnete opäť fajčiť, alebo ste v posledných 6 mesiacov pred začatím liečby EXUBEROU fajčili, okamžite to, prosím, oznámte svojmu lekárovi.
- keď máte zle kontrolovanú, nestabilnú alebo ťažkú astmu.
- keď máte ťažkú (stupeň III alebo IV podľa GOLD klasifikácie) chronickú obštrukčnú chorobu pľúc (COPD = Chronic obstructive pulmonary disease).

Buďte zvlášť opatrný pri používaní EXUBERY

Prosím, dôsledne dodržiavajte pokyny týkajúce sa dávkovania, monitorovania (vyšetrenia krvi a moču), diéty a fyzickej aktivity (fyzická práca a cvičenie/pohyb) v súlade s tým, ako ste sa dohodli so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Predtým, než začnete užívať EXUBERU, Vám Váš lekár alebo zdravotná sestra povie, ako správne používať inhalátor. Prosím, pozorne si tiež prečítajte skôr, než užíjete EXUBERU, “Návod na použitie“ inhalátora na konci tejto písomnej informácie. Presvedčte sa, že viete inhalátor správne používať, lebo to môže mať vplyv na množstvo inzulínu, ktoré vdýchnete.

Mali by ste sa vyhnúť užívaniu EXUBERY vo vlhkom prostredí, napr. v kúpeľni po parnej sprche, lebo tak zvyčajne dostanete nižšiu dávku inzulínu, ako potrebujete (pozri rady v “Návode na použitie“ na konci tejto písomnej informácie).

Ak náhodou počas používania vystavíte Váš inhalátor vlhkému prostrediu, zvyčajne to zníži dávku inzulínu, ktorú užívate. V tomto prípade si musíte pred nasledujúcou inhaláciou vymeniť jednotku uvoľňujúcu inzulín (IRU = Insulin Release Unit).

Dávkovanie

Váš lekár Vám predpíše úvodnú dávku EXUBERY podávanú pred jedlom v závislosti od Vašej telesnej hmotnosti. Tá môže zahŕňať kombináciu blistrov s obsahom 1 mg (zelenej farby) a 3 mg (modrej farby). Je dôležité, aby ste presne dodržiavali pokyny Vášho lekára.

Blister s jednotlivou dávkou 1 mg inhalovaného inzulínu sa približne rovná 3 IU subkutánne podaného rýchlo účinkujúceho humánneho inzulínu a blister s jednotlivou dávkou 3 mg inhalovaného inzulínu sa približne rovná 8 IU subkutánne podaného rýchlo účinkujúceho humánneho inzulínu.

Úprava dávky sa môže vyžadovať v závislosti od množstva jedla a podielu výživných látok, časového úseku dňa (ráno je potrebná vyššia dávka inzulínu), koncentrácie glukózy v krvi pred jedlom, posledného alebo plánovaného cvičenia/pohybu.

Neužívajte tri samostatné blistre s obsahom 1 mg namiesto jedného blistra s obsahom 3 mg, lebo Vám dodajú oveľa vyššiu dávku inzulínu (ďalšie rady pozri v časti “Ako užívať EXUBERU”).

Ak máte nízku telesnú hmotnosť, overte si u svojho lekára, či môžete používať EXUBERU. Ak potrebujete titrovanie dávky po menej ako 1 mg, odporúča sa, aby ste EXUBERU nepoužívali (pozri časť 3. “Ako užívať EXUBERU” s ďalšími radami a časť 6. “Ďalšie informácie”).

Osobitné skupiny pacientov

Keď Vaša pečeň a obličky dobre nepracujú, oznámte to svojmu lekárovi, ktorý Vám môže poradiť, aby ste používali nižšie dávky.

Keď máte menej ako 18 rokov, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi, keďže používanie EXUBERY sa u pacientov mladších ako 18 rokov neodporúča.

U pacientov starších ako 75 rokov je málo skúseností s EXUBEROU.

U pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním je málo skúseností s EXUBEROU. EXUBERA sa neodporúča, ak máte dýchacie ťažkosti spolu s kongestívnym srdcovým zlyhávaním.

Pľúcne ochorenia

Keď máte akékoľvek ochorenie pľúc, ako napr. astmu, emfyzém alebo chronickú bronchitídu, oznámte to svojmu lekárovi. EXUBERA sa neodporúča pre pacientov s ochorením pľúc. Taktiež, keď zaznamenáte dýchacie ťažkosti, ktoré ste predtým so svojím lekárom neprediskutovali, musíte o nich pred začatím liečby EXUBEROU upovedomiť lekára.

Pred začatím liečby Vám lekár urobí jednoduché vyšetrenie pľúcnych funkcií, aby rozhodol, či EXUBERA je pre Vás tou správnou liečbou. Akonáhle začnete liečbu, Váš lekár Vás opäť vyšetří po 6 mesiacoch a potom ešte niekoľkokrát, aby sa presvedčil, či dobre znášate EXUBERU.

Keď spozorujete okamžité a závažné zhoršenie dýchania krátko po užití dávky EXUBERY, musíte EXUBERU prestať užívať a okamžite to oznámiť svojmu lekárovi, alebo ísť na pohotovosť do najbližšej nemocnice.

Taktiež by ste mali povedať svojmu lekárovi, ak u Vás počas liečby EXUBEROU dôjde k akémukoľvek nárastu ťažkostí pri dýchaní.

Choroby a zranenia

Keď ste chorý, alebo máte vážne zranenie, môže sa Vám hladina cukru v krvi zvýšiť (hyperglykémia), alebo keď dostatočne nejete, môže Vám hladina cukru v krvi príliš klesnúť (hypoglykémia). V takýchto situáciách si liečba Vašej cukrovky môže vyžadovať veľa starostlivosti a možno sa budete potrebovať poradiť so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Keď máte infekčné ochorenie dýchacích ciest (ako je bronchitída alebo infekcia hornej časti dýchacej sústavy), pričom zároveň užívate EXUBERU, musíte si často sledovať hladinu glukózy v krvi a je možné, že Vám bude potrebné dávku EXUBERY upraviť. Keď máte problémy s podávaním EXUBERY alebo s úpravou hladiny glukózy v krvi, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi. Neexistujú žiadne skúsenosti s EXUBEROU u pacientov so zápalom pľúc (pneumónia).

Pozrite si, prosím, dôležité informácie o hypoglykémii a hyperglykémii a jej liečbe na konci časti 4.

Cestovanie

Pred cestou sa poraďte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou a porozprávajte sa o načasovaní jedál a podávaní inzulínu počas cestovania, o možných vplyvoch zmeny časových pásiem na hladinu cukru v krvi a na jej úpravu a o dostupnosti EXUBERY v krajinách, ktoré navštívite.

Užívanie iných liekov

Niektoré lieky spôsobujú pokles hladiny cukru v krvi, niektoré spôsobujú jej zvýšenie, iné môžu mať oba účinky v závislosti od situácie. V každom prípade je možné, že bude nutné upraviť dávkovanie

inzulínu, aby sa predišlo príliš nízkym alebo príliš vysokým hladinám cukru v krvi. Buďte opatrný nielen, keď začnete užívať iný liek, ale taktiež, keď ho užívať prestanete.

Povedzte svojmu lekárovi o všetkých liekoch, ktoré užívate vrátane tých, ktoré ste si kúpili bez receptu (napr. v lekárni alebo v inom obchode). Pred užitím lieku sa spýtajte svojho lekára, či môže ovplyvniť Vašu hladinu cukru v krvi a čo máte urobiť v prípade potreby.

K liekom, ktoré môžu spôsobiť pokles Vašej hladiny cukru v krvi, patria perorálne antidiabetiká, inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) (používajú sa na liečbu určitých ochorení srdca, vysokého tlaku krvi alebo zvýšeného množstva bielkoviny/albumínu v moči), inhibitory monoaminoxidázy (MAO) (používajú sa na liečbu depresie), niektoré betablokátory (používajú sa na liečbu určitých ochorení srdca a vysokého tlaku krvi), salicyláty (napr. aspirín, používajú sa na zmiernenie bolesti a zníženie teploty) a sulfonamidové antibiotiká.

Medzi lieky, ktoré môžu spôsobiť zvýšenie Vašej hladiny cukru v krvi, patria kortikosteroidy (používajú sa na liečbu zápalových ochorení s výnimkou lokálneho podávania), danazol (používa sa na liečbu niektorých ženských hormonálnych ochorení), perorálne kontraceptíva (používajú sa ako antikoncepcia), tyreoidálne hormóny (používajú sa na liečbu poruchy činnosti štítnej žľazy), rastové hormóny (používajú sa pri endokrinných poruchách), sympatomimetiká (používajú sa na liečbu astmy) a tiazidy (používajú sa pri niektorých špeciálnych endokrinných poruchách).

Použitie bronchodilatátora (liečiva, ktoré sa vdychuje na zmiernenie príznakov) pri astme alebo iných ochoreniach dýchacích ciest môže spôsobiť ešte výraznejší pokles cukru v krvi ako odpoveď na vdýchnutý inzulín (pozri časť 2. Neužívajte EXUBERU“ a časť 2. “Buďte zvlášť opatrný pri používaní EXUBERY“).

Hladina cukru v krvi Vám môže byť klesnúť alebo sa zvýšiť, keď užívate betablokátory alebo pijete alkohol. Betablokátory môžu oslabiť varovné symptómy hypoglykemickej reakcie, alebo ich úplne potlačiť. Alkohol môže zvýšiť účinok inzulínu a viesť k nízkym hladinám cukru v krvi. Oktreotid/lanreotid (používajú sa pri niektorých špeciálnych endokrinných poruchách) môžu zmeniť potrebu inzulínu.

Ak fajčíte, množstvo inzulínu, ktoré absorbuje Vaše telo, sa zvýši, a tým sa u Vás zvýši aj riziko hypoglykémie. Ak užívate EXUBERU, nefajčíte (pozri časť 2. “Neužívajte EXUBERU“).

Naopak, vystavenie cigaretovému dymu v prostredí iných fajčiarov môže znížiť množstvo inzulínu, ktoré absorbuje Vaše telo.

Tehotenstvo a dojčenie

S používaním EXUBERY u tehotných žien nie sú žiadne skúsenosti. EXUBERA sa nesmie užívať počas gravidity. Keď plánujete otehotnieť, alebo keď už ste tehotná, oznámte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Je možné, že Vám lekár namiesto EXUBERY dá na Vašu cukrovku injekčne podávaný inzulín. Je možné, že počas gravidity a po pôrode Vám bude potrebné zmeniť dávkovanie inzulínu. Starostlivá kontrola Vašej cukrovky a predchádzanie hypoglykémii je dôležité pre zdravie Vašho dieťaťa.

Keď dojčíte, poraďte sa so svojím lekárom, keďže je možné, že budete potrebovať úpravu Vašich dávok inzulínu a Vašej diéty.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Keď máte príliš nízku hladinu cukru v krvi (hypoglykémia), Vaša schopnosť koncentrovať sa alebo reagovať, môže byť znížená. Majte, prosím, tento problém na pamäti vo všetkých situáciách, v ktorých by ste seba a ostatných mohli vystaviť riziku (napr. vedenie vozidla a obsluha strojov). Mali by ste sa poradiť so svojím lekárom ohľadom vedenia vozidla, keď máte:

- časté príhody hypoglykémie,

- málo alebo žiadne príznaky hypoglykémie.

3. AKO UŽÍVAŤ EXUBERU

EXUBERA sa má užívať v priebehu 10 minút pred začiatkom jedla.

Váš lekár rozhodne, koľko EXUBERY budete v závislosti od Vašej hmotnosti na začiatku potrebovať a potom Vám odporučí prípadné zmeny v závislosti od Vašej diéty a rozsahu fyzickej aktivity.

Blister s obsahom 1 mg EXUBERY Vám dodá asi rovnakú dávku inzulínu ako 3 IU subkutánne podaného rýchlo účinkujúceho humánneho inzulínu. Blister s obsahom 3 mg EXUBERY Vám dodá asi rovnakú dávku inzulínu ako 8 IU subkutánne podaného rýchlo účinkujúceho humánneho inzulínu. Ak máte nízku telesnú hmotnosť, overte si u svojho lekára, či môžete používať EXUBERU. Ak potrebujete titrovanie dávky po menej ako 1 mg, odporúča sa, aby ste EXUBERU nepoužívali.

Vždy pred užitím Vašej dávky sa uistite, že máte k dispozícii správnu silu a počet blistrov EXUBERY. Je dôležité, aby ste užili taký počet 1 mg a 3 mg blistrov, aký Vám lekár odporúča, v takej kombinácii, ktorú odporúča.

Nepoužite tri 1 mg blistre namiesto jedného 3 mg blistra, lebo Vám dodajú oveľa vyššiu dávku inzulínu. Ak sa Vám dočasne minú 3 mg blistre, použite namiesto nich dva 1 mg blistre a dôsledne si kontrolujte hladinu glukózy v krvi. Čo najskôr, ako je to možné, musíte kontaktovať svojho lekára alebo lekárnika, aby ste dostali ďalšie 3 mg blistre. Ak si nie ste ničím istý, obráťte sa na svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika.

Príprava na užitie EXUBERY

Aby ste blister s EXUBEROU mohli použiť, najprv oddeľte blister od zadnej strany odtrhnutím pozdĺž deliacej čiary (perforácie).

Neotvárajte blister obsahujúci EXUBERU. Blister sa prepichne vo vnútri inhalátora, keď ho budete používať. Obsah blistra neprehltajte.

EXUBERU musíte vdychovať len cez ústa a musíte si ju aplikovať iba za pomoci Vášho inzulínového inhalátora.

Vždy dodržiavajte pokyny Vášho lekára o tom, kedy a ako užívať EXUBERU. Prosím, pozrite si "Návod na použitie" na konci tejto písomnej informácie, aby ste sa oboznámili s tým, ako máte používať inzulínový inhalátor a ako sa o neho starať. Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa EXUBERY alebo inzulínového inhalátora, overte si ich u svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnika.

Chyby v dávkovaní

Prosím, porozprávajte sa so svojím lekárom, čo máte urobiť, ak ste užili príliš veľa alebo príliš málo EXUBERY, alebo ak ste zabudli užiť dávku, aby ste vedeli, čo robiť.

- **Ak užijete viac inzulínu, ako máte,** môže sa u Vás vyvinúť hypoglykémia. Kontrolujte si často hladinu krvného cukru (glykémia). Vo všeobecnosti, aby ste zabránili hypoglykémii, musíte jesť viac jedla a monitorovať svoju hladinu krvného cukru (glykémia). Informácie o liečbe hypoglykémie nájdete na konci časti 4. "Možné vedľajšie účinky".
- **Ak zabudnete užiť dávku inzulínu, alebo užijete príliš nízku dávku,** hladina krvného cukru (glykémia) sa Vám môže príliš zvýšiť. Kontrolujte si často hladinu krvného cukru (glykémia). Informácie týkajúce sa hyperglykémie nájdete na konci časti 4. "Možné vedľajšie účinky".

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, EXUBERA môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Veľmi často hlásené vedľajšie účinky

(Zaznamenané u viac ako 1 z 10 pacientov)

Hypoglykémia – ako pri každej inzulínovej liečbe, najčastejším vedľajším účinkom v spojitosti s EXUBEROU je hypoglykémia (príliš nízka hladina cukru v krvi). Prosím, pozrite si koniec tejto časti týkajúci sa ďalších dôležitých informácií o hypoglykémii a jej liečbe.

Kašeľ – kašeľ sa môže objaviť v priebehu sekúnd až minút po inhalácii EXUBERY. Kašeľ je obvykle mierny a často sa postupne zlepšuje.

Často hlásené vedľajšie účinky

(Zaznamenané u menej ako 1 z 10 ale u viac ako 1 zo 100 pacientov)

Často hlásenými vedľajšími účinkami sú mierna až stredne závažná dýchavica (dyspnoe), produktívny kašeľ, podráždenie hrdla a sucho v hrdle.

Menej často hlásené vedľajšie účinky

(Zaznamenané u menej ako 1 zo 100 ale u viac ako 1 z 1 000 pacientov)

Menej častými vedľajšími účinkami sú zápal hltana (faryngitída), krvácanie z nosa (epistaxa), zúženie dýchacích ciest s ťažkosťami pri dýchaní (bronchospazmus), sipot, zmena hlasu (dysfónia), bolesť v hltane a hrtane (faryngolaryngálna bolesť), porucha mandlí, sucho v ústach a bolesť na hrudi.

Iné vedľajšie účinky

U niektorých pacientov bola zistená tekutina v pohrudničnom priestore (pleurálny výpotok).

Liečba inzulínom môže spôsobiť, že organizmus začne tvoriť protilátky proti inzulínu (látky, ktoré sa viažu na inzulín). Vývoj takýchto protilátok sa oveľa častejšie objavuje u pacientov liečených EXUBEROU v porovnaní so subkutánne podávaným inzulínom. Hoci sa tieto protilátky môžu tvoriť, nemajú žiadny vplyv na reguláciu Vašej hladiny cukru v krvi.

Malý pokles v pľúcnych funkciách môže nastať počas liečby EXUBEROU, hoci si nemusíte všimnúť žiadne príznaky. Táto zmena sa vyskytuje v priebehu prvých mesiacov liečby a pri pokračovaní v liečbe sa obvyčajne nezhoršuje. Ak ukončíte liečbu EXUBEROU, Vaše pľúcne funkcie sa obvyčajne vrátia na normálnu úroveň. Ak si počas užívania EXUBERY všimnete zmeny vo Vašom dýchaní, informujte o tom svojho lekára.

Veľmi zriedkavé sú závažné alergické reakcie na inzulín. Takéto reakcie na inzulín alebo na iné zložky môžu spôsobiť kožné reakcie, závažný opuch kože alebo mukózných membrán (angioedém), namáhavé dýchanie (dýchavicu), pokles krvného tlaku a môžu byť život ohrozujúce.

Po začatí liečby inzulínom sa môžu objaviť zmeny videnia. Tieto zmeny sú obvykle mierne a postupne vymiznú.

Liečba inzulínom môže tiež spôsobiť prechodné nahromadenie vody v organizme s opuchom predkolení a členkov.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný, alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak máte príliš málo cukru v krvi (hypoglykémia)

Vaša hladina cukru v krvi môže príliš poklesnúť, ak napríklad:

- užívate príliš veľa inzulínu,
- vynecháte jedlá, alebo ich odsúvate na neskôr,
- nejete dosť, alebo jete jedlá obsahujúce menej uhl'ohydrátov, ako je bežné (cukor a látky podobné cukru sa nazývajú uhl'ohydráty; avšak umelé sladidlá NIE sú uhl'ohydráty),
- strácate alebo nie ste schopný konzumovať uhl'ohydráty z dôvodu vracania alebo hnačky,
- pijete alkohol, zvlášť, ak dosť nejete,
- cvičíte viac ako obvyčajne, alebo vykonávate odlišný druh fyzickej aktivity,
- zotavujete sa zo zranenia alebo operácie alebo iného stresu,
- zotavujete sa z horúčkovitého ochorenia alebo z inej choroby,
- užívate, alebo ste prestali užívať niektoré iné lieky (pozri časť 2. "Užívanie iných liekov").

Hypoglykémia (nízka hladina cukru v krvi) sa tiež oveľa pravdepodobnejšie môže objaviť, ak:

- ste práve začali liečbu inzulínom, alebo ste prešli na iný inzulínový prípravok,
- Vaša hladina cukru v krvi je takmer v norme alebo je nevyrovnaná,
- trpíte závažným obličkovým alebo pečenným ochorením alebo nejakým iným ochorením, ako napríklad hypotyreózou.

Príznakmi, ktoré Vám napovedia, že Vaša hladina cukru v krvi klesá príliš veľa alebo príliš rýchlo, môžu byť napríklad: potenie, vlhká koža, úzkosť, rýchly pulz, vysoký krvný tlak, palpitácie a nepravidelná činnosť srdca, bolesť na hrudi (angina pectoris). Tieto príznaky sa často vyvinú pred príznakmi nízkej hladiny cukru v mozgu.

Nasledujúce príznaky svedčia o nízkej hladine cukru v mozgu: bolesti hlavy, veľký hlad, pocit na vracanie, vracanie, vyčerpanosť, spavosť, poruchy spánku, nepokoj, agresívne správanie, dočasná neschopnosť koncentrácie, zhoršená reakčná schopnosť, depresia, zmätenosť, poruchy reči (niekedy úplná strata reči), poruchy videnia, tras, paralýza, pocity brnenia (parestézia), strata citlivosti a pocity pálenia/tŕpnutia v oblasti úst, závraty, strata sebakontroly, neschopnosť postarať sa sám o seba, kŕče, strata vedomia.

Prvé príznaky, ktoré Vás upozornia na hypoglykémiu ("varovné symptómy") sa môžu zmeniť, zoslabiť alebo môžu všetky celkom vymiznúť, ak:

- ste starší,
- ste mali cukrovku dlhé obdobie,
- následkom cukrovky trpíte určitým typom nervového ochorenia (autonómnou neuropatiou),
- sa v poslednom čase u vás prejavila hypoglykémia (napríklad predchádzajúci deň) alebo, ak sa pomaly vyvíja,
- ste skoro úplne v poriadku, alebo sa Vám aspoň do značnej miery zlepšila hladina cukru v krvi,
- užívate, alebo ste v poslednom čase užívali niektoré iné lieky (pozri časť 2. "Užívanie iných liekov").

V takom prípade sa u Vás môže vyvinúť závažná hypoglykémia (a dokonca strata vedomia) predtým, ako si tento problém uvedomíte. Pokúste sa vždy rozpoznať Vaše varovné symptómy. Ak je to potrebné, častejšie vyšetrenie cukru v krvi môže pomôcť k zisteniu miernych hypoglykemických epizód, ktoré by ste inak mohli prehliadnuť. Ak nie ste presvedčený, že rozpoznáte Vaše varovné symptómy, vyhýbajte sa situáciám (napr. vedenie motorového vozidla), pri ktorých by ste mohli seba alebo iných ľudí vystaviť riziku z hypoglykémie.

Čo robiť v prípade hypoglykémie

1. Nepodajte si ďalší inzulín. Ihneď zjedzte asi 10 až 20 gramov cukru, napr. glukózy, kociek cukru alebo osladený nápoj. (Raz si odmerajte hodnotu, ktorá zodpovedá jednej čajovej lyžičke alebo kockám cukru alebo tabletám glukózy, aby ste zistili, koľko to predstavuje.) Varovanie: zapamätajte si, prosím, že umelé sladidlá a jedlá s umelými sladidlami (napríklad diétne nápoje) pri hypoglykémii nepomôžu.

2. Potom zjedzte niečo, čo má dlhotrvajúci účinok na zvýšenie Vášho cukru v krvi (napr. chlieb). Váš lekár alebo zdravotná sestra sa o tom s Vami porozprávajú.
3. Ak sa hypoglykémia znovu vráti, zjedzte ďalších 10 až 20 gramov cukru.
4. Ihneď sa porozprávajte s lekárom, ak si nie ste schopný upraviť hypoglykémiu, alebo ak sa táto znovu vyskytne.

Vždy noste so sebou nejaký cukor (aspoň 20 gramov).

Ak nie ste schopný prehltáť, alebo ak ste v bezvedomí, bude Vám potrebné podať injekciu s glukózou alebo glukagónom (lieky, ktoré zvyšujú hladinu cukru v krvi). Tieto injekcie môžu byť odôvodnené dokonca aj v prípade, ak nie je isté, že máte hypoglykémiu.

Odporúča sa vyšetriť Váš cukor v krvi ihneď po užití glukózy, aby sa overilo, že skutočne máte hypoglykémiu.

Ak máte príliš veľa cukru v krvi (hyperglykémia)

Vaša hladina cukru v krvi môže byť príliš vysoká, ak napríklad:

- ste neužili dosť inzulínu, alebo ak sa tento stal menej účinným, napr. následkom nesprávneho uchovávanía,
- menej cvičíte, ste pod stresom (emocionálny stres, vzrušenie/podráždenie), alebo ak ste poranený, ak ste boli operovaný, máte horúčkovité ochorenie alebo nejaké iné ochorenie,
- užívate, alebo ste v poslednom čase užívali niektoré iné lieky (pozri časť 2. “Užívanie iných liekov”).

Príznaky, ktoré môžu napovedať, že máte príliš vysoké hladiny cukru v krvi:

smäd, zvýšená potreba piť vodu, vyčerpanosť, suchá koža, sčervenanie tváre, strata chuti do jedla, nízky tlak krvi, rýchla pulzová frekvencia a prítomnosť glukózy a ketolátok v moči môžu byť znakmi príliš vysokej hladiny cukru v krvi. Bolesti žalúdka, rýchle a hlboké dýchanie, spavosť alebo dokonca strata vedomia môžu byť znakmi závažného stavu (ketoacidózy), ktorý vzniká následkom nedostatku inzulínu.

Vyšetrite si Vašu hladinu cukru v krvi a moč na prítomnosť ketónov, akonáhle sa objaví ktorýkoľvek z týchto príznakov hyperglykémie, ktoré sú opísané vyššie. Ťažkú hyperglykémiu alebo ketoacidózu musí vždy liečiť lekár, obvyčajne v nemocnici.

Niektoré informácie noste so sebou, aby ste preukázali, že ste diabetik.

5. AKO UCHOVÁVAŤ EXUBERU

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Uchovávajte pri teplote do 30 °C. Uchovávajte v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou.

Po otvorení vonkajšej fólie: Uchovávajte pri teplote do 25 °C a použite do 3 mesiacov po otvorení. Blistre neuchovávajte v chladničke alebo mrazničke.

Nepoužite EXUBERU, ak si všimnete, že blister nie je poriadne uzatvorený, alebo je poškodený.

Nepoužívajte EXUBERU po dátume expirácie (EXP), ktorý je uvedený na obale alebo na blistroch s jednotlivými dávkami.

Pokyny na zaobchádzanie s inzulínovým inhalátorom nájdete v “Návode na použitie” na konci tejto písomnej informácie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo EXUBERA obsahuje

- Liečivo je humánny inzulín. Každý blister s jednotlivou dávkou obsahuje 1 mg alebo 3 mg liečiva humánneho inzulínu.
- Ďalšie zložky sú: manitol, glycín, citrát sodný (ako dihydrát) a hydroxid sodný.

Užitie troch samostatných blistrov s obsahom 1 mg dodá Vaším pľúcam viac inzulínu ako jeden blister s obsahom 3 mg. Tri 1 mg blistre sa nemajú použiť ako náhrada za jeden 3 mg blister (pozri časť 2. “Buďte zvlášť opatrný pri EXUBERE” a časť 3. “Ako užívať EXUBERU”).

Ako vyzerá EXUBERA a obsah balenia

EXUBERA je upravený inhalačný prášok a dodáva sa v oddeliteľných blistroch s jednotlivou dávkou, ktoré sú označené buď “EXUBERA 1 mg” zelenou farbou alebo “EXUBERA 3 mg” modrou farbou. V prípade 1 mg lieku má zadná strana blistrovej podložky jednu reliéfnu vyvýšeninu v tvare paličky a každý jednotlivý jednodávkový blister vyrazí jednu vystupujúcu bodku. V prípade 3 mg lieku má zadná strana blistrovej podložky tri reliéfné vyvýšeniny v tvare paličky a každý jednotlivý jednodávkový blister vyrazí tri vystupujúce bodky. Každá podložka (strip) obsahuje 6 blistrov s jednotlivou dávkou a v jednom podnose sa nachádza 5 podložiek (stripov). Podnos je zapečatený vo vrecku z plastovej fólie spolu s vysušovadlom, ktoré udržiava liek v suchu a nemá sa jesť.

EXUBERA je dostupná v nasledujúcich veľkostiach balenia:

- Balenie obsahujúce 30, 60, 90, 180 a 270 x 1 PVC/hliníkový blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivéj dávky s obsahom 1 mg
- Balenie obsahujúce 30, 60, 90, 180 a 270 x 1 PVC/hliníkový blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivéj dávky s obsahom 3 mg
- Balenie obsahujúce 60 x 1 PVC/hliníkový blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivéj dávky s obsahom 1 mg (2 vrecká) a 2 náhradné jednotky uvoľňujúce inzulín (IRU = Insulin Release Unit)
- Balenie obsahujúce 270 x 1 PVC/hliníkový blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivéj dávky s obsahom 1 mg (9 vreciek) a 6 náhradných jednotiek uvoľňujúcich inzulín (IRU)
- Balenie obsahujúce 60 x 1 PVC/hliníkový blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivéj dávky s obsahom 3 mg (2 vrecká) a 2 náhradné jednotky uvoľňujúce inzulín (IRU)
- Balenie obsahujúce 90 x 1 PVC/hliníkový blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivéj dávky s obsahom 3 mg (3 vrecká) a 2 náhradné jednotky uvoľňujúce inzulín (IRU)
- Balenie obsahujúce 180 x 1 PVC/hliníkový blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivéj dávky s obsahom 3 mg (6 vreciek) a 2 náhradné jednotky uvoľňujúce inzulín (IRU)
- Balenie obsahujúce 270 x 1 PVC/hliníkový blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivéj dávky s obsahom 3 mg (9 vreciek) a 6 náhradných jednotiek uvoľňujúcich inzulín (IRU)
- Súprava obsahujúca 90 x 1 PVC/hliníkový blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivéj dávky s obsahom 1 mg (3 vrecká), 1 inzulínový inhalátor, 1 náhradnú komoru a 6 náhradných jednotiek uvoľňujúcich inzulín (IRU)

- Súprava obsahujúca 90 x 1 PVC/hliníkový blister s perforáciou, umožňujúci oddelenie jednotlivých dávky s obsahom 3 mg (3 vrecká), 1 inzulínový inhalátor, 1 náhradnú komoru a 6 náhradných jednotiek uvoľňujúcich inzulín (IRU)

Dostupné sú ďalšie balenia inzulínových inhalátorov, jednotiek uvoľňujúcich inzulín a komôr.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľom rozhodnutia o registrácii je Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Veľká Británia.

Výrobca je Heinrich Mack Nachf. GmbH & Co. KG, Heinrich Mack Strasse 35, 89257, Illertissen, Nemecko.

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestne EXUBERA Centrum starostlivosti o pacientov.

België /Belgique / Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

EXUBERA Kliendi Tugikeskus
Tel: + 372 6 405 328

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

Centro local de Atención al Cliente de EXUBERA

Tel: 900 900866

Tel: + 34 91 490 99 00

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

Latvija

EXUBERA pacientu atbalsta centrs

Tel: + 371 670 35 775

Lietuva

EXUBERA pacientų priežiūros centras

Tel: 8 800 22000

Tel. + 3705 2514000

Portugal

Serviço local de Atendimento ao utilizador de EXUBERA

Tel: 800 206746

Tel: + 351 21 423 5500

România

EXUBERA – Centrul de Relații cu Clienții

Tel.: 0800 390 000

Tel.: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Center za svetovanje o zdravilu EXUBERA

Tel: 080 2682

Tel: + 386 1 52 11 400

Slovenská republika

EXUBERA Centrum starostlivosti o pacientov

Tel: 0800 101 001

Tel: + 421-2-3355 5500

Suomi/Finland

EXUBERA-asiakaspalvelunumero

Puh/Tel: 0800 915 133

Puh/Tel: + 358 (0)9 43 00 40

Sverige

Kundservice för EXUBERA

Tel: 020 88 80 80

Tel: + 46 (0)8 5505 2000

United Kingdom

EXUBERA Customer Care Centre

Tel: 0845 850 0198

Tel: + 44 (0)1737 331111

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Návod na použitie inzulínového inhalátora

Pozorne si prečítajte celú túto písomnú informáciu skôr, ako začnete používať inzulínový inhalátor.

Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.

Pred použitím inzulínového inhalátora sa vždy uistite, že máte k dispozícii správne blistre. Taktiež si prečítajte Písomnú informáciu pre používateľov pre EXUBERU 1 mg a 3 mg upravený inhalačný prášok.

VÝMENA VÁŠHO INHALÁTORA A JEDNOTKY UVOĽŇUJÚCEJ INZULÍN (IRU)

Váš inzulínový inhalátor si máte vymeniť jedenkrát za rok ododňa, kedy ste inhalátor použili prvýkrát. IRU vo Vašom inzulínovom inhalátore si máte meniť každé 2 týždne. IRU sa musí vymeniť po náhodnom vystavení extrémne vlhkému prostrediu, napr. v zaparenej kúpeľni.

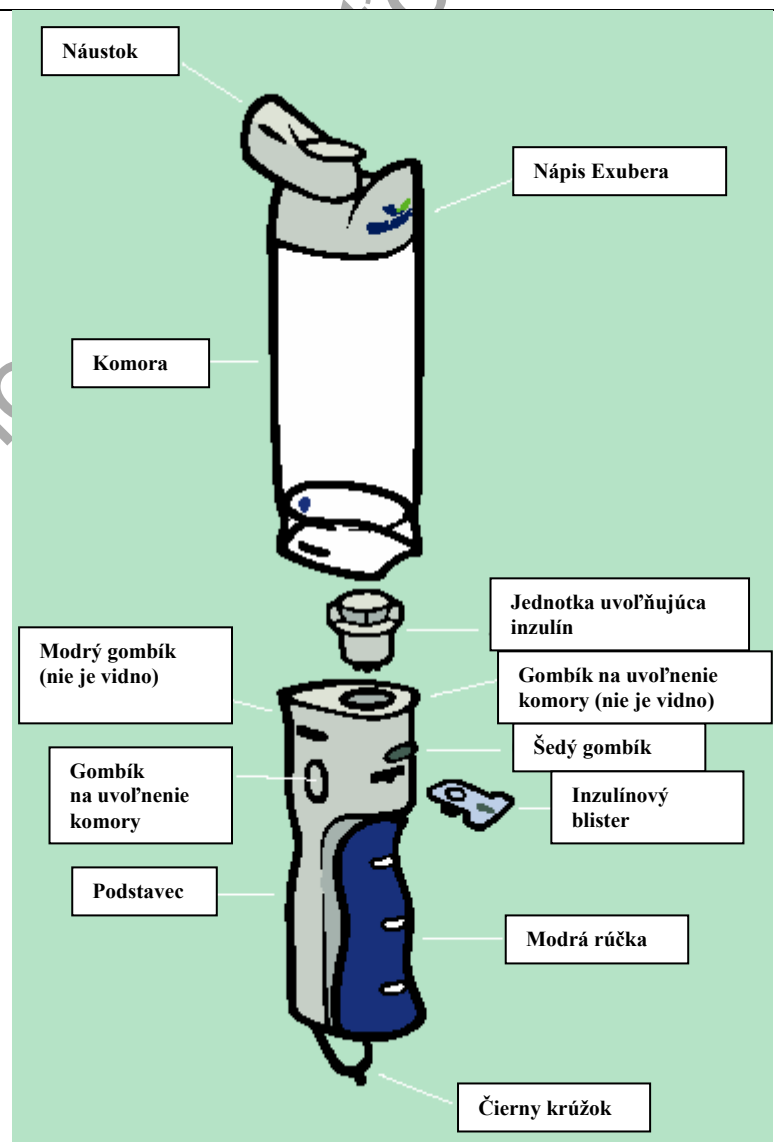
AKO UCHOVÁVAŤ VÁŠ INZULÍNOVÝ INHALÁTOR

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Inzulínový inhalátor uchovávajte na suchom mieste pri izbovej teplote.

Inzulínový inhalátor neuchovávajte v chladničke alebo mrazničke.

OBOZNÁMTE SA S ČÁSTAMI VÁŠHO INZULÍNOVÉHO INHALÁTORA



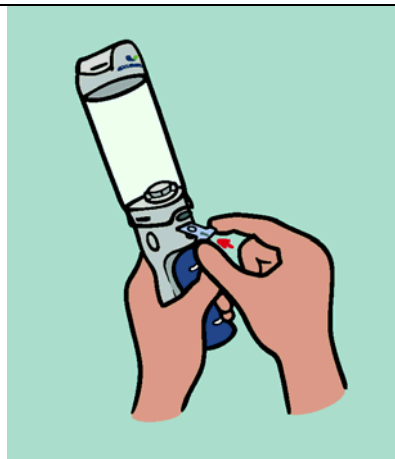
AKO UŽIŤ VAŠU DÁVKU	
1. Nastavte si Váš inzulínový inhalátor Chyťte Váš inzulínový inhalátor do ruky. Uistite sa, že slovo “EXUBERA”, ktoré sa nachádza navrchu, je otočené k Vám.	
Chyťte čierny krúžok naspodu podstavca a použite ho na vytiahnutie podstavca z komory.	
Keď bude inhalátor úplne natiahnutý a zapadne na miesto, budete počuť cvaknutie. Dno komory MUSÍ byť nad šedým gombíkom.	
2. Vložte Váš inzulínový blister	

Chyťte inzulínový blister za štítok s potlačenou stranou nahor so zárezom otočeným smerom k inzulínovému inhalátoru, vložte blister.

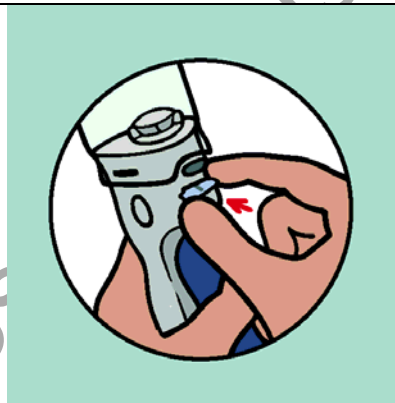
1 mg blister je označený zelenou farbou a má jednu vystupujúcu bodku na odstavajúcom konci každého blistra.

3 mg blister je označený modrou farbou a má tri vystupujúce bodky na odstavajúcom konci každého blistra.

Vyvýšené reliéfne bodky môžete nahmatať dokonca aj vtedy, keď je už blister zasunutý, aby ste sa uistili, že používate správnu dávku.

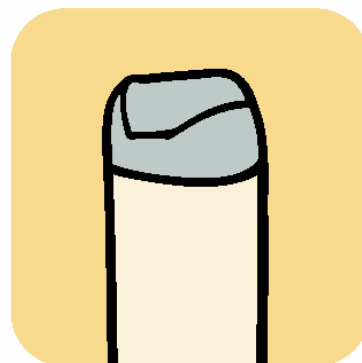


Zasuňte inzulínový blister priamo do drážky na blister, pokiaľ sa len dá.



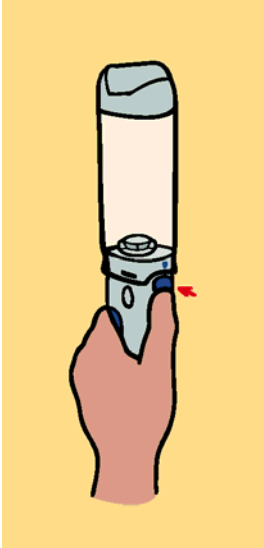
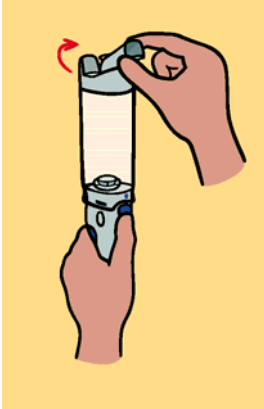
3. Príprava na užitie Vašej dávky

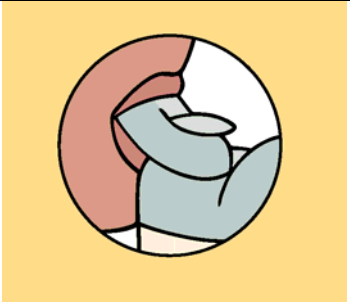
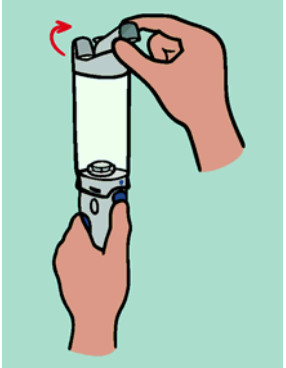
Uistite sa, že náustok je uzavretý.

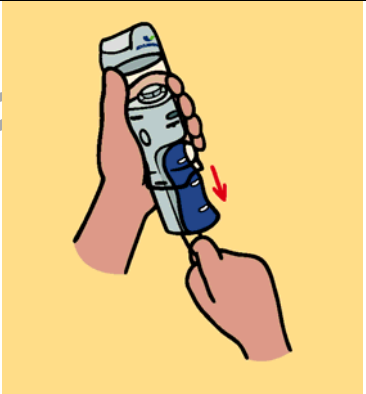


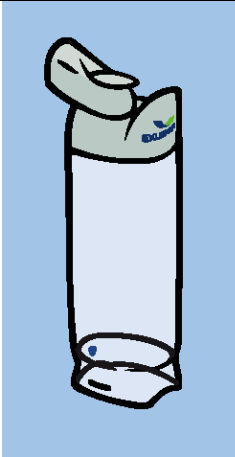
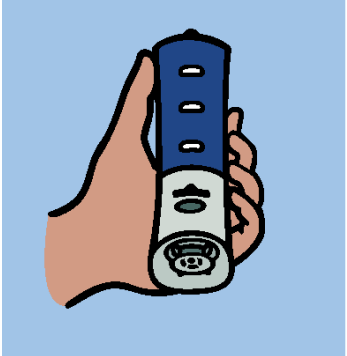
Vytiahnite modrú rúčku tak, ako sa len dá.

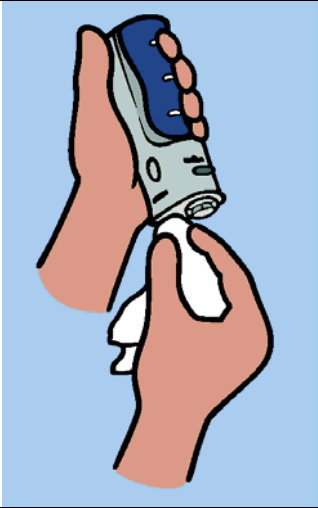


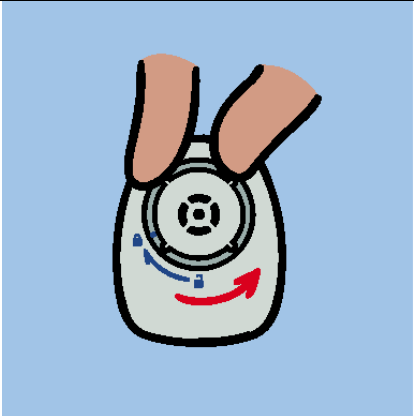
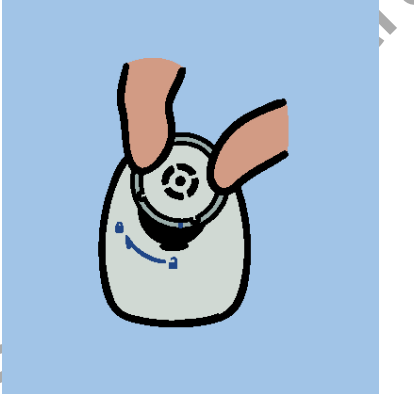
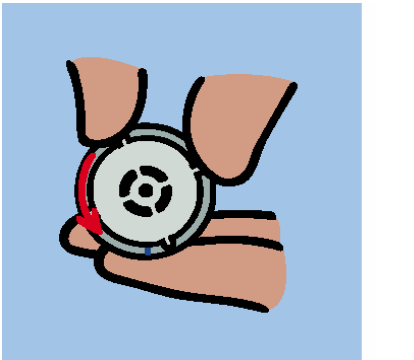
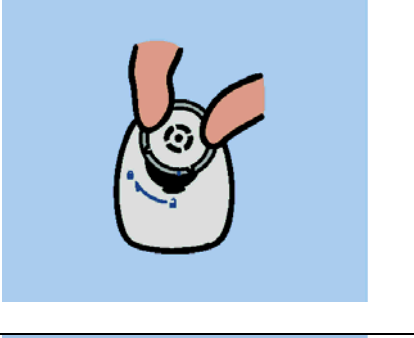
Stlačte rúčku, pokiaľ nezaklapne.	
Postavte sa, alebo si sadnite vzpriamene. Normálne vydýchnite.	
4. Inhalujte Vašu dávku inzulínu. Nasledujúce kroky urobte okamžite jeden po druhom. Držte inzulínový inhalátor vztýčený s modrým gombíkom otočeným smerom k Vám. Stlačte modrý gombík, kým necvakne a sledujte, kým sa v komore neobjaví inzulínový oblak.	
Potom, čo sa objaví oblak, okamžite otočte náustok. Náustok má byť teraz otočený smerom k Vám.	

Rýchlo perami obopnite náustok tak, aby inzulín neunikol. Nezablokujte otvor náustka Vaším jazykom alebo zubami. Nefúkajte do náustku. Jedným dychom pomaly a zhlboka vdýchnite ústami inzulínový oblak.	
Nefúkajte do náustku. Vyberte si náustok z úst. Zavrite ústa a na 5 sekúnd zadržte dych. Normálne vydýchnite.	
5. Po Vašej dávke	
Otočte náustok späť do uzavretej pozície.	
Stlačte šedý gombík a vytiahnite inzulínový blister. Keď potrebujete ďalší blister (blistre) ako súčasť Vašej dávky, opakujte kroky 2, 3 a 4.	
6. Po ukončení podávania dávky	
Stlačte súčasne dva gombíky na uvoľnenie komory nachádzajúcej sa na boku podstavca. Vtlačte podstavec späť do komory a takto uchovávať.	

AKO SA POSTARAŤ O VÁŠ INZULÍNOVÝ INHALÁTOR	
Je dôležité dodržiavať nasledujúce kroky, aby Váš inzulínový inhalátor ostal čistý a správne fungoval.	
Rozoberte Váš inzulínový inhalátor	
Chyťte si inzulínový inhalátor do Vašej ruky. Uistite sa, že slovo “EXUBERA“ nachádzajúce sa navrchu je otočené k Vám.	
Chyťte čierny krúžok naspodu podstavca a použite ho na vytiahnutie podstavca z komory .	
Jednou rukou stlačte súčasne 2 gombíky na uvoľnenie komory nachádzajúcej sa na boku podstavca, kým druhou rukou ťaháte podstavec von z komory.	
Čistenie	

Komora a náustok – jedenkrát do týždňa	
Ako Rozoberte Váš inzulínový inhalátor.	Pozri hore
Otočte náustok do otvorenej pozície.	
Navlhčíte mäkkú čistú handričku a použite jemné tekuté mydlo na poutieranie komory a náustka zvnútra aj zvonku. NEDávajte komoru do umývačky riadu.	
Teplou vodou dôkladne vypláchnite mydlo z náustka a komory.	
Nechajte vysušiť voľne na vzduchu. Uistite sa, že tam neostali žiadne kvapôčky vody a potom náustok zatvorte. Komoru opäť pripevnite k podstavcu.	
Pokyny o tom, ako pripevniť komoru k podstavcu, nájdete v časti “Zložte Váš inzulínový inhalátor“.	
Ak umytá komora nie je suchá pred užitím Vašej ďalšej dávky, použite Vašu náhradnú komoru.	
Podstavec – jedenkrát do týždňa	
Ako	

Nedávajte podstavec do vody. Nezamočte vnútro jednotky uvoľňujúcej inzulín (Insulin release unit = IRU). Nepoužite mydlo, ani žiadny čistiaci prostriedok. Navlhčite čistú mäkkú handričku vodou. Pri čistení vrchnej časti podstavca, dajte pozor, aby sa do IRU nedostala žiadna voda. Teraz IRU nevyberajte. Modrý držiak nechajte zavretý. Poutierajte len HORNÝ a VONKAJŠÍ povrch podstavca. Neutierajte drážku na blister.	
Zložte Váš inzulínový inhalátor Dajte vrchnú časť podstavca do jednej roviny s otvoreným koncom komory. Modrá bodka na spodku komôrky musí byť na rovnakej strane ako modrý gombík. Stlačte súčasne 2 gombíky na boku podstavca na uvoľnenie komory. Podstavec zatlačte späť do komory a takto uchovávajte.	
Uchovávajte Váš inzulínový inhalátor na suchom mieste pri izbovej teplote.	
VÝMENA VAŠEJ JEDNOTKY UVOĽŇUJÚCEJ INZULÍN (IRU)	
Vymeňte IRU Každé 2 týždne Mali by ste sa vyhnúť užívaniu EXUBERY vo vlhkom prostredí, napr. v kúpeľni po parnej sprche, lebo tak môžete dostať nižšiu dávku inzulínu, ako potrebujete (pozri rady v písomnej informácii pre používateľov týkajúcej sa blistrov). Ak náhodou počas používania vystavíte Váš inhalátor vlhkému prostrediu, môže to znížiť dávku inzulínu, ktorú užívate. V tomto prípade si máte pred nasledujúcou inhaláciou vymeniť jednotku uvoľňujúcu inzulín (IRU).	
Ako	
<u>Vyberte použitú IRU</u> Kým je komora oddelená od podstavca (pozri "Rozoberte Váš inzulínový inhalátor"), chyt'te podstavec do Vašej ruky šedým gombíkom otočeným smerom k Vám. Otočte použitou IRU asi o štvrtinu kruhu proti smeru hodinových ručičiek smerom k symbolu	

znázorňujúcemu odomknutie.	
Potiahnite použitú IRU smerom nahor a von z podstavca a vyhoďte ju. Použitú IRU bezpečne zlikvidujte v súlade s miestnymi požiadavkami, alebo si to overte u vášho odborníka v oblasti zdravotnej starostlivosti.	
<u>Vložte novú IRU</u> Vyberte IRU z jej obalu. Chyťte novú IRU tak, aby bola jej vrchná časť otočená smerom k Vám. Uvidíte na nej modrú čiaru. Kým držíte IRU v jednej ruke, otáčajte vrchnou časťou proti smeru hodinových ručičiek, pokiaľ to pôjde.	
Dajte do jednej roviny modrú čiaru na vrchnej časti IRU so symbolom pre odomknutie na vrchnej časti podstavca. IRU vtlačte jemne do podstavca. Nerobte to nasilu, má ľahko zapadnúť na miesto. (Keď nová IRU nezapadne na miesto, alebo tam ide ťažko, vyberte ju a skúste to znovu.)	
Otáčajte vrchnú časť IRU v smere hodinových ručičiek, kým modrá čiara neukazuje na symbol zamknutia navrchu podstavca. Teraz je nová IRU zafixovaná na mieste.	