

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EXUBERA 1 mg прах за инхалация, предварително дозиран

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки еднодозов блистер съдържа 1 mg човешки инсулин (*human insulin*).

Експозицията на човешки инсулин след прилагане на три блистера от 1 mg е значително по-голяма, отколкото след един блистер от 3 mg. Поради това блистер от 3 mg не е взаимозаменяем с три блистера от 1 mg (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2).

Произведен чрез рекомбинантна ДНК-технология в *Escherichia coli*.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инхалация, предварително дозиран.

Бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

EXUBERA е показана за лечение на пациенти в зряла възраст със захарен диабет тип 2, неадекватно контролирани с перорални антидиабетни лекарства и изискващи инсулинова терапия.

EXUBERA е показана също за лечението на пациенти в зряла възраст със захарен диабет тип 1 в допълнение на подкожен инсулин с продължително или интермедиерно действие, при които възможните ползи от добавянето на инхалаторен инсулин превишават евентуалните опасения за безопасността (вж. точка 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

EXUBERA (инхалаторен човешки инсулин) е бързо действащ човешки инсулин за приложение при диабет тип 1 или тип 2. Инхалаторният човешки инсулин може да се използва самостоятелно или в комбинация с перорални антидиабетни лекарства и/или с подкожно приложени инсулини с продължително или интермедиерно действие за оптимизиране на гликемичния контрол.

EXUBERA се предлага в еднодозови блистери от 1 mg и 3 mg, които са за приложение през белите дробове чрез перорално инхалиране само с инхалатора за инсулин.

Последователното инхалиране на три еднодозови блистера от 1 mg предизвиква значително по-висока инсулинова експозиция, отколкото инхалирането на един еднодозов блистер от 3 mg. Поради това три еднодозови блистера от 1 mg не трябва да бъдат замествани с един еднодозов блистер от 3 mg (вж. точки 2, 4.4 и 5.2).

Инхалаторният човешки инсулин има по-бързо начало на действие, отколкото подкожно приложен бързодействащ човешки инсулин. Поради бързото настъпване на действието инхалаторният човешки инсулин трябва да се дава в рамките на 10 минути преди хранене.

Началното и последващото дозиране (доза и време на приложение) трябва да се определят индивидуално от лекар и да се коригират според индивидуалния отговор и изисквания на пациента (напр. диета, физическа активност и начин на живот).

Дневни дози и схема на приложение

Няма фиксирани правила за дозирането на инсулина. Независимо от това, препоръчаната начална дневна доза се основава на следната формула:

Телесно тегло (kg) X 0,15 mg/kg = Обща дневна доза (mg). Общата дневна доза трябва да бъде разделена на 3 дози, преди хранене.

В Таблица 1 са дадени приблизителни указания за начални дози EXUBERA, прилагани преди хранене, въз основа на телесното тегло на пациента:

Тегло на пациента	Начална доза на хранене	Приблизителна доза в IU	Брой блистери от 1 mg на доза	Брой блистери от 3 mg на доза
30 до 39,9 kg	1 mg на хранене	3 IU	1	-
40 до 59,9 kg	2 mg на хранене	6 IU	2	-
60 до 79,9 kg	3 mg на хранене	8 IU	-	1
80 до 99,9 kg	4 mg на хранене	11 IU	1	1
100 до 119,9 kg	5 mg на хранене	14 IU	2	1
120 до 139,9 kg	6 mg на хранене	16 IU	-	2

Таблица 1: Приблизителни указания за начална доза EXUBERA, прилагана преди хранене (въз основа на телесното тегло на пациента).

Блистер от 1 mg инхалаторен инсулин е приблизително еквивалентен на 3 IU от подкожно инжектиран бързодействащ човешки инсулин. Блистер от 3 mg инхалаторен инсулин е приблизително еквивалентен на 8 IU от подкожно инжектиран бързодействащ човешки инсулин. Таблица 1 по-горе представя приблизителната доза в IU от бързодействащ човешки инсулин за прилагани преди хранене начални дози EXUBERA в mg.

Поради това, EXUBERA следва да се използва внимателно при пациенти с ниско телесно тегло. Не се препоръчва използването на EXUBERA при пациенти, които се нуждаят от титруване на дозата на стъпки, по-малки от 1 mg (вж. точка 4.4).

Може да се наложат корекции на дозата, основаващи се на обема храна и хранителния състав, времето през деня (по-високи нужди от инсулин сутрин), концентрация на глюкозата в кръвта преди хранене, скорошно или предстоящо физическо натоварване.

По време на интеркурентно респираторно заболяване (напр. бронхит, инфекция на горните дихателни пътища) може да е необходимо често мониториране на концентрацията на глюкозата в кръвта и индивидуализирана корекция на дозата (вж. точка 4.4).

За допълнителни подробности как да се използва инхалаторът за инсулин вижте инструкцията за употреба (ИЗУ).

Чернодробно и бъбречно увреждане

При пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане нуждите от инсулин могат да бъдат намалени.

Деца и юноши

При пациенти в детска възраст с диабет, безопасността при продължително използване на инхалаторен човешки инсулин не е била установена и, следователно, неговото използване не се препоръчва при пациенти под 18-годишна възраст (вж. точка 5.2).

Пациенти в напреднала възраст

Опитът с инхалаторен инсулин при пациенти ≥ 75 -годишна възраст е ограничен.

Застойна сърдечна недостатъчност

Опитът с инхалаторен инсулин при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност е твърде ограничен и поради това, неговото използване при тези пациенти, при които белодробната функция е значително увредена, не се препоръчва.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Хипогликемия.

По време на лечението с EXUBERA пациентите не трябва да пушат, като трябва да са спрели да пушат най-малко 6 месеца преди началото на лечението с EXUBERA. Ако пациентът започне или възобнови тютюнопушенето, EXUBERA трябва да бъде спряна незабавно поради повишения риск от хипогликемия и да се започне алтернативно лечение (вж. точка 5.2).

Лошо контролирана, нестабилна или тежка астма.

Тежка (GOLD стадий III или IV) Хронична Обструктивна Белодробна Болест (ХОББ).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Започналите лечение с EXUBERA пациенти трябва да получат изчерпателни инструкции за употреба на инхалатора (вж. ИЗУ). Пациентите трябва да инхалират праха инсулин от мундщука чрез еднократно бавно и равномерно вдишване. След това пациентите трябва да задържат дъха си в продължение на 5 секунди и да издишат нормално. Трябва да се прилага последователна и стандартна техника за инхалиране, за да се осигури както оптимална, така и постоянна доставка на лекарството.

Когато приемат своята доза, пациентите трябва да избягват излагането на продукта на висока влага или условия с относително влажен въздух, напр. изпълнена с пара баня.

Ако по време на използване инхалаторът за инсулин по невнимание бъде изложен на условия с изключително висока влажност, това обикновено води до последващо намаление на дозата инсулин, освободена от инхалатора. В такъв случай Инсулин Освобождаващото Устройство (ИОУ) трябва да бъде сменено преди следващото инхалиране (вж. точка 6.6).

Дозиране

Преминаването на пациента към друг тип или търговска марка инсулин трябва да бъде направено под строго медицинско наблюдение, тъй като това може да доведе до промяна в дозирането.

Последователно инхалиране на три едnodозови блистера от 1 mg води до значително по-висока инсулинова експозиция, отколкото инхалирането на един едnodозов блистер от 3 mg. Поради

това, три еднодозови блистера от 1 mg не трябва да бъдат замествани от един еднодозов блистер от 3 mg (вж. точки 2, 4.4 и 5.2).

Ако временно няма наличен блистер от 3 mg, той трябва да бъде заменен от два блистера по 1 mg и кръвната захар трябва строго да се мониторира.

Блистер от 1 mg инхалаторен инсулин е приблизително еквивалентен на 3 IU от подкожно инжектиран бързодействащ човешки инсулин. Поради това, EXUBERA трябва да се използва внимателно при пациенти с ниско телесно тегло. Не се препоръчва използването на EXUBERA при пациенти, които се нуждаят от титруване на дозата на стъпки, по-малки от 1 mg (вж. точка 4.2).

Хипогликемия

Хипогликемия, най-честата нежелана лекарствена реакция при терапия с инсулин като цяло, включително EXUBERA и много перорални антидиабетни лекарства, може да настъпи, ако дозата на инсулин е прекалено голяма спрямо нуждите от инсулин. Тежки хипогликемични епизоди, особено ако са повтарящи се, могат да доведат до неврологично увреждане. Продължителни или тежки хипогликемични епизоди могат да бъдат животно-застрашаващи.

Симптомите на хипогликемия обикновено настъпват внезапно. Те могат да включват студена пот, хладна бледа кожа, умора, нервност или тремор, тревожност, необичайна уморемост или слабост, объркване, затруднено концентриране, сънливост, силен глад, зрителни промени, главоболие, гадене и палпитация. Тежка хипогликемия може да предизвика загуба на съзнание и/или конвулсии и може да доведе до временно или трайно увреждане на мозъчната функция или дори смърт.

Хипогликемията обикновено може да се коригира чрез незабавен прием на въглехидрати. За да могат да предприемат незабавни мерки, пациентите трябва да носят със себе си глюкоза по всяко време.

Пропускане на хранене или непланирано, усилено физическо натоварване могат да доведат до хипогликемия. Пациенти със значително подобрен контрол на кръвната захар, напр. чрез интензифицирана терапия с инсулин, могат да изпитат промяна в обичайните предупредителни симптоми на хипогликемия и трябва да бъдат съответно предупредени.

Обичайните предупредителни симптоми могат да изчезнат при пациенти с дългогодишен диабет.

Малко пациенти, които са изпитали хипогликемични реакции след преминаване от животински към човешки инсулин, съобщават, че ранните предупредителни симптоми на хипогликемия са по-слабо изразени или различни от тези, изпитани с техния предишен инсулин.

Пациентът трябва да бъде посъветван да се консултира с лекар преди пътуване между различни часови зони, тъй като това може да означава, че пациентът трябва да приема инсулин и храни по различно време.

Неадекватното дозиране или прекратяването на лечението, особено при инсулинозависими диабетици, може да доведе до хипергликемия и диабетна кетоацидоза – състояния, които са потенциално смъртоносни.

При използване заедно с други антидиабетни лекарства, дозата на всяко от тях трябва да бъде коригирана внимателно, за да се определи оптималната доза за достигане на желания фармакологичен ефект.

Нуждите от инсулин могат да се променят по време на някои успоредно протичащи състояния като болест, емоционални смущения или стрес.

Белодробна безопасност

Основни дихателни нарушения

EXUBERA не трябва да се прилага при пациенти с белодробни заболявания като астма и ХОББ, тъй като няма достатъчно данни в подкрепа на безопасното приложение при тези пациенти.

Съпътстващото приложение на бронходилататори като салбутамол може да увеличи резорбцията на EXUBERA и поради това може да повиши риска от хипогликемия, когато се прилагат за облекчаване на остри дихателни симптоми. (вж. точка 4.5).

Дихателни

В редки случаи може да настъпи бронхоспазм. Всички пациенти, получаващи такава реакция, трябва да прекратят EXUBERA и незабавно да потърсят медицински съвет. Възобновяването на лечението с EXUBERA изисква внимателна оценка на риска и може да бъде направено само под непосредствен медицински контрол в подходящи клинични условия.

Влошаване на белодробната функция

В клинични проучвания са наблюдавани малки, но постоянни различия между терапевтичните групи по отношение на влошаването на белодробната функция (особено Форсирания Експираторен Обем в секунда (FEV_1)) в полза на лекуваните със сравнявания продукт участници. В клинични проучвания с продължителност до две години, не е установено ускорено влошаване след 3-6 месеца. При спиране на терапията след 2-годишно лечение тези малки разлики между терапевтичните групи изчезват в течение на 6 седмици (вж. точки 4.8 и 5.1).

На всички пациенти, започнали лечение с EXUBERA, трябва да се направи изследване на изходната белодробна функция (напр. спирометрия за измерване на FEV_1). Ефикасността и безопасността на инхалаторен човешки инсулин при пациенти с изходна FEV_1 прогнозирана $<70\%$, не са установени и употребата на инхалаторен човешки инсулин при тази популация не се препоръчва. Препоръчва се последващо измерване на белодробната функция след първите 6 месеца лечение. Ако след 6 месеца се наблюдава понижение на FEV_1 с по-малко от 15% , спирометрията трябва да се повтори след 1 година, а след това – веднъж годишно. Ако на 6-ия месец се установи намаление с $15-20\%$ или с повече от 500 ml от изходната белодробна функция, спирометрията трябва да се повтори след 3 месеца.

При пациенти с потвърдено (напр., при поне два последователни теста с интервал 3 до 4 седмици) понижение на FEV_1 с $>20\%$ спрямо изходното ниво, лечението с EXUBERA трябва да бъде прекратено и пациентите да бъдат мониторирани според клиничните показания. Липсва опит при подновяване на терапията с EXUBERA при пациенти, чиято белодробна функция се е възстановила.

Пациенти, които развиват задух по време на лечение с EXUBERA, трябва да се изследват за причини от страна на белите дробове или сърцето. При наличие на белодробен оток или клинично значимо намаление на белодробната функция, EXUBERA трябва да се спре и пациентите да преминат на инжекционен инсулин.

Интеркурентно респираторно заболяване

По време на клинични проучвания EXUBERA е прилагана при пациенти с интеркурентни респираторни заболявания (напр. бронхит, инфекции на горните дихателни пътища). В тези изследвания не е наблюдаван повишен риск от хипогликемия или влошен гликемичен контрол. По време на интеркурентни респираторни заболявания може да се наложи непосредствен

контрол върху концентрациите на кръвната захар и коригиране на дозата на индивидуализиран принцип (вж. точка 4.2). Липсва опит с EXUBERA при пациенти с пневмония.

Бивши пушачи

При клиничните проучвания с EXUBERA е имало 6 новодиагностицирани случая на първични белодробни злокачествени образувания при пациентите, лекувани с EXUBERA и 1 новодиагностициран случай при пациентите, лекувани със сравнителния продукт. Имало е също 1 постмаркетингово съобщение на първично белодробно злокачествено образование при пациент, лекуван с EXUBERA. При контролирани клинични проучвания с EXUBERA, честотата на новооткрит първичен рак на белия дроб на 100 пациентогодини експозиция на проучваното лекарство е 0,130 (5 случая на 3 800 пациентогодини) за пациентите, лекувани с EXUBERA, и 0,03 (1 случай на 3 900 пациентогодини) за пациентите, лекувани със сравнителния продукт. Имало е твърде малко случаи, за да се определи дали появата на тези събития е свързана с EXUBERA. Всички пациенти с белодробен рак, които са диагностицирани са имали предходна анамнеза за тютюнопушене.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Редица вещества повлияват метаболизма на глюкозата и може да наложат корекция в дозата на инсулина.

Вещества, които могат да усилят понижаващия кръвната захар ефект и да повишат податливостта към хипогликемия, включват перорални антидиабетни лекарства, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE), инхибитори на моно-аминооксидазата (MAO), не-селективни бета-блокиращи агенти, салицилати и сулфонамидни антибиотици.

Приложението на салбутамол преди EXUBERA може да предизвика повишена резорбция на инсулин (вж. точка 5.2).

Приложението на флутиказон преди EXUBERA изглежда не повлиява резорбцията на инсулин (вж. точка 5.2).

Активното тютюнопушене значително усилва, а пасивното излагане на тютюнев дим при непушачи намалява скоростта и степента на резорбция на EXUBERA (вж. точки 4.3 и 5.2).

Вещества, които могат да намалят понижаващия кръвната захар ефект, включват кортикостероиди, даназол, перорални контрацептиви, тироидни хормони, растежен хормон, симпатикомиметични средства и тиазиди. Октреотид/ланреотид могат както да намалят, така и да повишат нуждите от инсулин.

Бета-блокиращи лекарства могат да маскират симптомите на хипогликемия. Алкохолът може да засили и удължи хипогликемичния ефект на инсулина.

Приложението на EXUBERA 10 минути преди прилагането на салбутамол не повлиява бронходилататорния отговор към салбутамол при хора без диабет с лека до умерено-тежка астма.

Други лекарства, които могат да повлияят пулмоналната резорбция или белодробната проницаемост, не са изследвани. Препоръчва се непосредствен контрол на концентрациите на кръвната захар и съответно титриране на дозата, когато се използва инхалаторен инсулин при тези пациенти. Необходимо е внимание при съпътстващото приложение на EXUBERA и такива лекарства.

4.6 Бременност и кърмене

Липсва клиничен опит с приложението на EXUBERA при бременност. Инхалаторният инсулин често предизвиква образуване на инсулинови антитела, рискът от които за плода е неизвестен. Поради това EXUBERA не трябва да се използва по време на бременност. Когато пациентка, лекувана с EXUBERA, забременее, подходящ подкожен инсулин трябва да замени инхалаторния инсулин.

Кърмещите жени могат да се нуждаят от корекции на дозата инсулин и на диетата.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Както и при другите инсулини, в резултат на хипогликемия може да бъде нарушена способността на пациента да се концентрира и реагира. Това може да представлява риск при ситуации, когато тези способности са особено важни (напр. шофиране на кола или работа с машини).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на EXUBERA, приложена самостоятелно или в комбинация с подкожен инсулин или с перорални лекарства, е изследвана в клинични проучвания на повече от 2700 пациента с диабет тип 1 или тип 2, включващи повече от 1975 възрастни, подложени на лечение за повече от 6 месеца, както и повече от 745 възрастни – за повече от 2 години.

Таблицата по-долу съдържа нежелани реакции, наблюдавани в контролирани клинични проучвания, включващи повече от 1970 пациента, лекувани с EXUBERA.

Телесна система	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100, \leq 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1000, < 1/100$)
Инфекции и инфестации			Фарингит
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипогликемия		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица	Задух Продуктивна кашлица Дразнене на гърлото Сухо гърло	Епистаксис Бронхоспазм Свиркащо дишане Дисфония Фаринго-ларингеална болка Нарушения на сливиците
Стомашно-чревни нарушения			Сухота в устата
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Болка в гръдния кош

Забележка: В цялостната клинична програма, включваща неконтролирани продължения на проучванията, има две съобщения за плеврален излив, при които не може да бъде изключен свързан с лечението ефект.

Хипогликемия

Както и при другите инсулини, най-често наблюдаваната нежелана реакция при пациенти, лекувани с EXUBERA, е хипогликемия.

Кашлица

В рамките на секунди или минути след инхалиране на инсулин има тенденция за поява на кашлица, обикновено лека по тежест. С времето кашлицата намалява. Един процент от пациентите прекратяват лечението с EXUBERA поради кашлица.

Задух

В повечето случаи (> 95%) задухът се отчита като лек до умерен. От пациентите, лекувани с EXUBERA, 0,4% прекратяват лечението поради задух.

Болка в гръдния кош

Множество различни симптоми от страна на гръдния кош са отчетени като свързани с лечението нежелани реакции и са отнесени към неспецифична болка в гръдния кош. Болшинството от тези случаи (>95%) са отчетени като леки до умерени. Един пациент от групата на EXUBERA, както и един от групата на сравняваното лекарство са прекратили терапията поради болка в гръдния кош. Важно е да се отбележи, че честотата на нежелани събития, причинно свързани с исхемична болест на сърцето, като ангина пекторис или миокарден инфаркт, не е била увеличена след използване на EXUBERA.

Други реакции

Понижение на FEV₁

Наблюдавани са малки междугрупови разлики в понижението на FEV₁ в групата на EXUBERA спрямо групата на сравняваното лекарство. В клинични проучвания с продължителност до две години не е установено ускорено понижение след 3-6 месеца. Прекратяването на лечението с EXUBERA след 2 години е довело до изчезване на различията между отделните терапевтични групи в рамките на 6 седмици (вж. точки 4.4 и 5.1).

Понижение на FEV₁ от изходното ниво с $\geq 15\%$ се проявява в 1,3% от лекуваните с EXUBERA пациенти с диабет тип 1 и в 5,0% при лекуваните с EXUBERA пациенти с диабет тип 2.

Инсулинови антитела

При всички инсулини, вкл. EXUBERA, по време на лечение могат да се развият инсулинови антитела. В клинични проучвания, инсулинови антитела са се развили по-често и средното ниво на инсулинови антитела е било по-високо при пациенти, които се преминали от подкожен човешки инсулин към EXUBERA, в сравнение с пациенти, които са останали на подкожен човешки инсулин. Нивата на инсулиновите антитела са били по-високи при пациенти с диабет тип 1 в сравнение с диабет тип 2 и достигат плато при двете групи след експозиция от 6-12 месеца. Не е установено клинично значение на тези антитела.

Реакции на свръхчувствителност

Както и при други инсулини, много рядко могат да се появят генерализирани алергични реакции. Такива реакции към инсулина или помощните вещества могат да бъдат свързани, например, с генерализирани кожни реакции, ангио-едем, бронхоспазъм, хипотония и шок, и могат да бъдат животно-застрашаващи (вж. точка 4.4 Дихателни).

Оток и аномалии на рефракцията на окото

Терапията с инсулин може да предизвика задръжка на натрий и оток. При започването на инсулинова терапия могат да се появят нарушения на рефракцията на окото. Тези ефекти обикновено са преходни.

4.9 Предозиране

Може да се появи хипогликемия в резултат на излишък от инсулин свързан с прием на храна, разход на енергия или и двете.

Леките епизоди на хипогликемия обикновено могат да бъдат повлияни с перорални въглехидрати. Може да са необходими корекции в дозировката на лекарството, в хранителния режим или във физическото натоварване.

По-тежките епизоди с кома, гърч или неврологично увреждане, могат да бъдат лекувани с глюкагон (0,5 до 1 mg) интрамускулно/подкожно или с концентрирана глюкоза интравенозно. Глюкозата трябва също да бъде приложена интравенозно, ако в течение на 10-15 минути пациентът не отговори на глюкагон.

След идване в съзнание на пациента, се препоръчва приложение на перорални въглехидрати, за да се предотврати повторна хипогликемия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

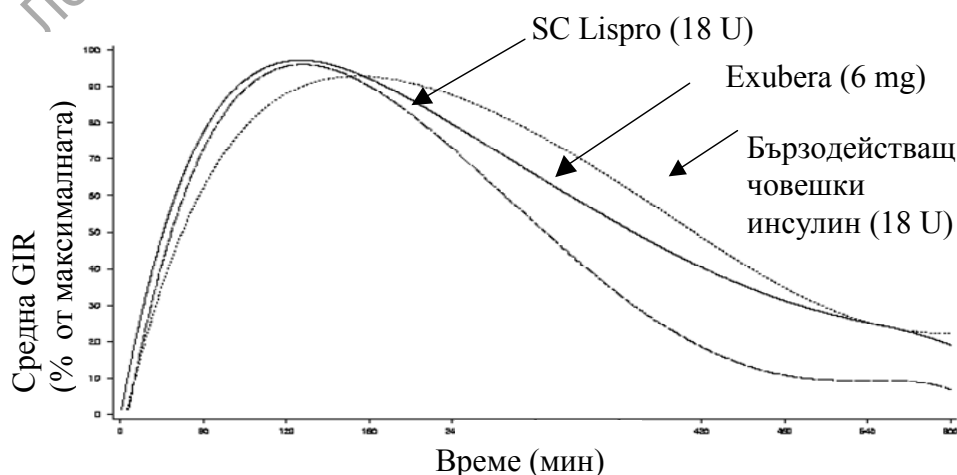
5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарствени продукти, прилагани при диабет, АТС код: A10AF01

Начин на действие

Човешкият инсулин понижава кръвната захар и предизвиква анаболни промени, както и намаление на катаболните ефекти, увеличава транспорта на глюкоза в клетките и образуването на гликоген в мускулите и черния дроб, а така също подобрява усвояването на пирувата. Инсулинът инхибира гликогенолизата и глюконеогенезата, увеличава липогенезата в черния дроб и мастната тъкан и инхибира липолизата. Също така активира и навлизането на аминокиселини в клетките и подпомага протеиновия синтез, както и засилва навлизането на калий в клетките.

Подобно на бързодействащите инсулинови аналози, инхалаторният човешки инсулин има по-бързо настъпващо глюкозо-понижаващо действие в сравнение с подкожно приложен разтворим човешки инсулин. Продължителността на глюкозо-понижаващо действие на инхалаторния човешки инсулин е сравнима с подкожно приложен бързодействащ човешки инсулин и е по-голяма от тази на бързодействащи инсулинови аналози (вж. Фигура 1).



Фигура 1. Средна скорост на инфузия на глюкоза (Glucose Infusion Rate - GIR), нормализирана към GIR_{max} за лечението на всеки пациент спрямо времето при здрави доброволци.

Когато се инхалира човешки инсулин, глюкозо-понижаващото действие започва след 10-20 минути, а максималният ефект се проявява около 2 часа след инхалирането. Продължителността на действие е приблизително 6 часа.

При лица с диабет тип 1 или тип 2, инхалаторният човешки инсулин има по-бързо начало на глюкозо-понижаващ ефект в първите часове след приложението в сравнение с подкожно приложен бързодействащ човешки инсулин.

Индивидуалната вариабилност в глюкозо-понижаващата активност на инхалаторния човешки инсулин обикновено е сравнима с тази на подкожно приложен бързодействащ човешки инсулин при лица със захарен диабет тип 1 и тип 2.

Използването на инхалаторен човешки инсулин е свързано с увеличение на честотата и нивата на инсулиновите антитела. В проспективно изследователско 6-месечно проучване при лица с диабет тип 1 не са наблюдавани изменения във фармакодинамиката на глюкозата при инхалаторния човешки инсулин.

Информация за клинични проучвания

Контролирани клинични проучвания при диабет тип 1 или тип 2 са показали, че EXUBERA достига и поддържа ефективен контрол на гликемията, сравним с подкожно приложен бързодействащ човешки инсулин.

Диабет тип 1

В клинични проучвания при диабет тип 1, пациентите на терапевтичен режим с EXUBERA в комбинация с инсулин с продължително или интермедиерно действие са имали понижения на HbA_{1c}, подобни на тези при пациенти, приемащи само подкожен инсулин. Процентът на пациентите, достигнали прицелната стойност на HbA_{1c} < 7,0%, е бил сравним между терапевтичните групи.

При пациенти на терапевтичен режим, включващ EXUBERA, нивата на плазмената глюкоза на гладно са били значително по-ниски в сравнение с тези при пациенти, лекувани само по схема с подкожно приложен бързодействащ човешки инсулин.

Диабет тип 2

В клинични проучвания при диабет тип 2, пациентите на терапевтичен режим с EXUBERA в комбинация с инсулин с продължително или интермедиерно действие са имали понижения на HbA_{1c}, подобни на тези при пациенти, лекувани само с подкожен инсулин.

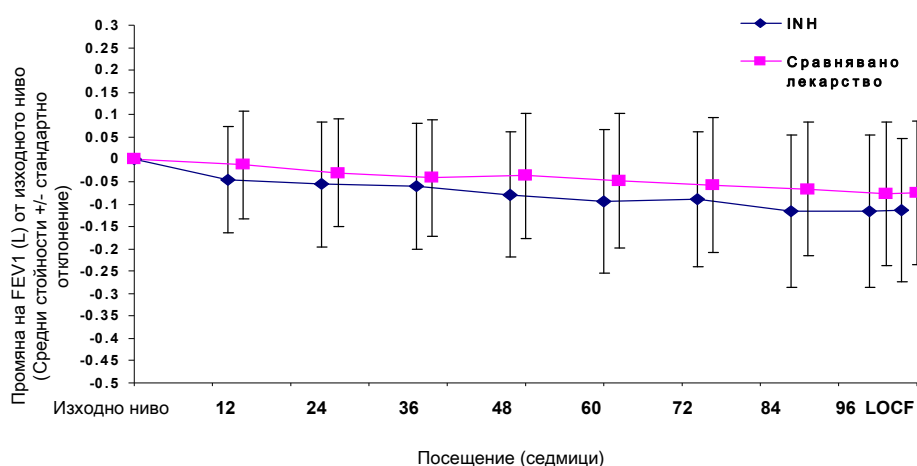
Нивата на плазмената глюкоза на гладно са били значително по-ниски при пациенти на терапевтичен режим с EXUBERA в сравнение с тези, лекувани с подкожен инсулин.

В клинични проучвания, включващи пациенти с диабет тип 2, недостатъчно контролирани само с перорални лекарства, пациентите на терапевтичен режим с EXUBERA (самостоятелно или в комбинация с перорални лекарства) са имали по-голямо подобрене на HbA_{1c}, в сравнение с пациентите, лекувани само с перорални лекарства. В повечето от тези проучвания, процентите на пациентите, които достигат HbA_{1c} < 7,0%, са били по-високи при пациентите, използващи терапевтичен режим, включващ EXUBERA, сравнени с пациенти само на перорални лекарства. Плазмената глюкоза на гладно е била подобна или по-ниска при пациенти, използващи терапевтичен режим, включващ EXUBERA, в сравнение с пациенти, лекувани само с перорални лекарства. При пациенти с диабет тип 2, контролирани задоволително с перорални лекарства, контролът на гликемията не е бил допълнително подобрен от инхалаторен инсулин.

Понижение на FEV₁

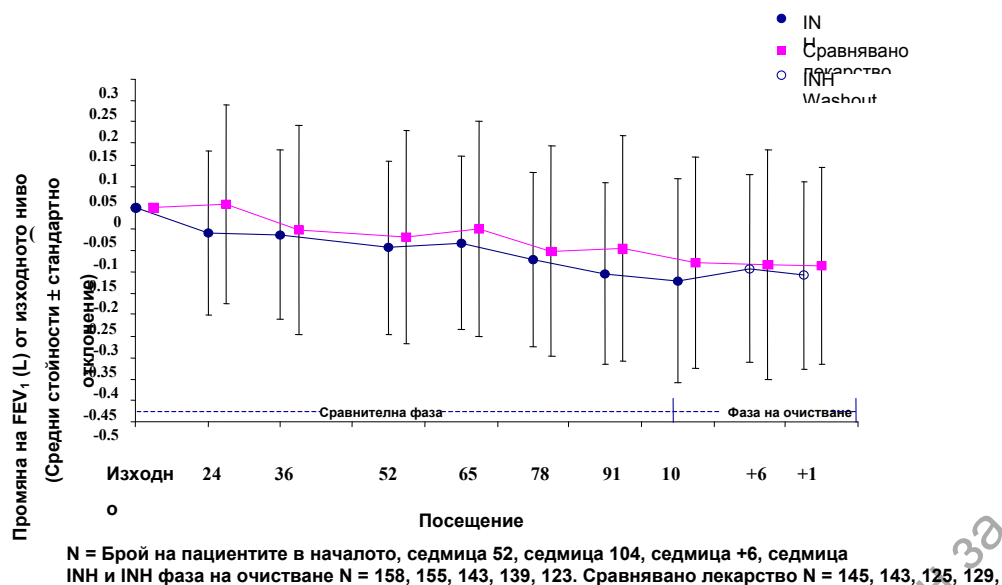
При лица с диабет тип 1 и тип 2 са били проведени рандомизирани, отворени с паралелни групи проучвания за изучаване на промените във FEV₁ след започване на терапия с EXUBERA. По време на тези проучвания както лекуваните с EXUBERA пациенти, така и лекуваните със сравняваното лекарство са имали влошаване на белодробната функция във времето (Фигура 2 и 3). След 2-годишно лечение между групите са били установени малки разлики (благоприятстващи сравняваното лекарство) в изменението от изходното ниво с 0,034 L при тип 1 и с 0,039 L при тип 2.

Намаление от изходното ниво на FEV₁ от $\geq 15\%$ се наблюдава при 1,3% от лекуваните с EXUBERA и 1,0% от лекуваните със сравняваното лекарство тип 1 субекти и при 5,0% от лекуваните с EXUBERA и 3,4% от лекуваните със сравняваното лекарство тип 2 субекти.



N = Брой на пациенти в началото, седмица 12, седмица 24, седмица 36, седмица 48, седмица 60, седмица 72, седмица 84, седмица 96, LOCF.
ИНН N = 236, 231, 233, 233, 235, 235, 226, 217, 208, 236. Сравнявано лекарство N = 253, 238, 252, 248, 252, 249, 230, 224, 216, 253.

Фигура 2. Наблюдавано изменение от изходното ниво на FEV₁ (L) при пациенти със захарен диабет тип 1.



Фигура 3. Наблюдавано изменение от изходното ниво на FEV₁ (L) при пациенти със захарен диабет тип 1.

При проучвания фаза 2/3, поради влошаване на белодробната функция от проучванията са били изключени 9 от 2498 пациенти, лекувани с EXUBERA, при които в края на изследването FEV₁ е показал понижение с $\geq 15\%$ от изходното ниво. Тези пациенти са имали средно намаление на FEV₁ от 21% (16% до 33%) спрямо изходното ниво и са били лекувани с EXUBERA средно 23 месеца. 6 от тези изключени пациенти са били подложени на проследяващо изследване на белодробната функция. От тези пациенти, 5 са показали значително подобряване на FEV₁ след прекратяване на терапията, а при един пациент не е установено допълнително понижение спрямо стойността в края на проучването. Липсва допълнителна информация за останалите 3 пациента, прекратили лечението.

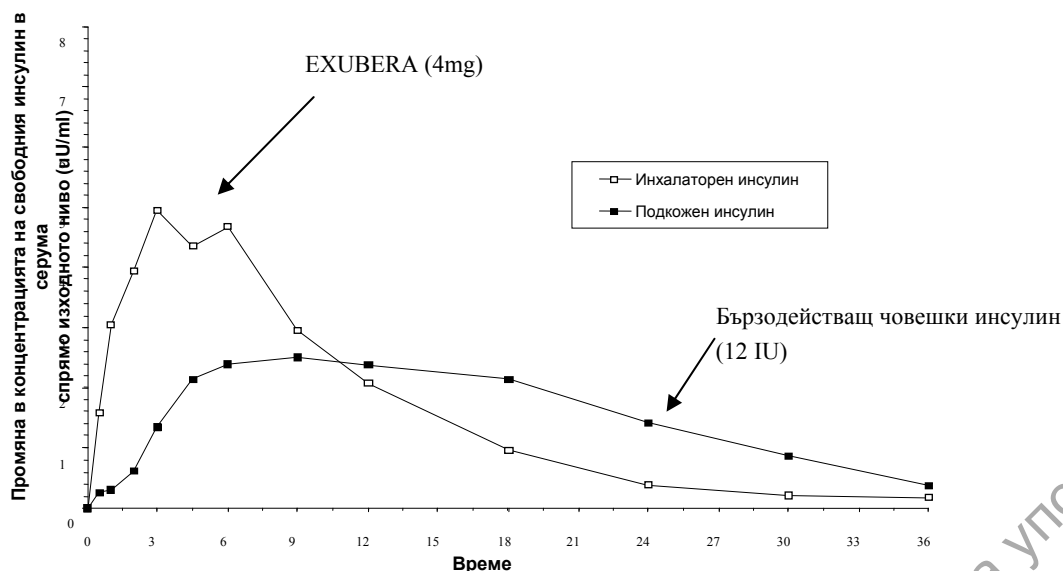
Възстановяване на FEV₁

При пациенти с диабет тип 1, малките разлики между терапевтичните групи (0,010 L, благоприятстващи сравняваното лекарство) изчезват в рамките на 2 седмици след прекратяването на 12-седмична терапия с EXUBERA. При пациенти с диабет тип 2, малките разлики между терапевтичните групи (0,039 L, благоприятстващи сравняваното лекарство) изчезват в рамките на 6 седмици след прекратяването на 2-годишна терапия с EXUBERA (Фигура 3). В по-малка смесена група (n = 36) от пациенти с тип 1 или тип 2, лекувани с EXUBERA повече от 36 месеца, спирането на терапията е довело до средно повишение на FEV₁ с 0,036 L през следващите 6 месеца.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Инхалаторният човешки инсулин се доставя по белодробен път. Инхалаторният човешки инсулин се резорбира толкова бързо, колкото бързодействащите инсулинови аналози и по-бързо от бързодействащ човешки инсулин, приложен подкожно, на здрави хора и пациенти с диабет тип 1 или тип 2 (вж. Фигура 4).



Фигура 4: Средни промени в концентрациите ($\mu\text{U/mL}$) на свободния инсулин в серума след инхалиране на 4 mg човешки инсулин или след подкожно инжектиране на 12 IU бързодействащ човешки инсулин при лица с наднормено тегло с диабет тип 2.

Времето до максималните концентрации на инсулин ($T_{\max}$) обикновено е половината от това на подкожно приложен бързодействащ човешки инсулин. При инхалаторния човешки инсулин пикова инсулинова концентрация се достига обикновено за 45 минути. При пациенти с диабет тип 1 или 2, индивидуалната вариабилност във времето за достигане на максималните инсулинови концентрации е била по-малка при инхалаторния човешки инсулин, отколкото при подкожно приложен бързодействащ човешки инсулин.

При пациенти със захарен диабет тип 1, инхалаторният човешки инсулин има индивидуална вариабилност на AUC, сравнима с тази на подкожно приложен бързодействащ човешки инсулин. За $C_{\max}$ индивидуалната вариабилност на инхалаторния инсулин е по-голяма, отколкото тази на подкожно приложен бързодействащ човешки инсулин. Индивидуалната вариабилност за $C_{\max}$ и AUC при пациенти със затлъстяване с диабет тип 2 е била сравнима с или по-малка от тази на подкожно приложен бързодействащ човешки инсулин.

Относителната бионаличност на EXUBERA, сравнена с подкожно приложен бързодействащ човешки инсулин, е приблизително 10%. За разлика от подкожните инсулинови препарати, бионаличността на EXUBERA не се повлиява от Индекса на телесната маса (Body Mass Index).

В проучване при здрави доброволци, системната експозиция (AUC и $C_{\max}$) на инхалаторния човешки инсулин се е повишила приблизително пропорционално на дозата от 1 mg до 6 mg, когато са били приложени максимум два блистера от всяка концентрация или тяхната комбинация. В проучване, при което начинът на дозиране с три блистера по 1 mg е бил сравнен с един блистер от 3 mg, $C_{\max}$ и AUC при инхалиране на три блистера от 1 mg са били по-големи съответно с около 30% и 40%, отколкото това при инхалиране от един блистер от 3 mg, което показва, че три блистера от 1 mg не са взаимозаменяеми с един блистер от 3 mg (вж. точки 2, 4.2 и 4.4).

При здрави лица е наблюдавана около 40% по-голяма бионаличност на три блистера с единична доза от 1 mg, сравнена с един блистер с единична доза от 3 mg. Възможно обяснение за разликите в бионаличността изглежда е разликата в съотношението енергия/маса между блистерите с 1 и 3 mg, тъй като при по-малко прах в блистера инхалаторът по-ефективно раздробява или де-агломерира праха, което води до по-голяма пропорция на по-малките по размер аеродинамични частици при блистерите от 1 mg (вж. точки 2 и 4.4).

Разпределение

След перорално инхалиране на единична доза от човешки инсулин около 30% от общото съдържание на блистера остава в блистера или устройството, 20% се задържа в oro-фаринкса, 10% в провеждащите дихателни пътища и 40% достигат дълбоко в белите дробове.

Изследвания върху животни не са показали, че инхалаторният човешки инсулин кумулира в белите дробове.

Специални популации

Пушене

Пушенето значително увеличава скоростта и степента на резорбция на инхалаторния човешки инсулин ($C_{\max}$ около 3 до 5 пъти, а AUC около 2 до 3 пъти по-високи) и поради това може да повиши опасността от хипогликемия (вж. точки 4.3 и 4.5).

При приложението на EXUBERA на здрави доброволци след 2-часова пасивна експозиция на цигарен дим в контролирани експериментални условия, AUC и $C_{\max}$ на инсулина са били намалени съответно с около 17 и 30% (вж. точка 4.5).

Респираторни заболявания (подлежащо белодробно заболяване)

При не-диабетици с лека до умерено-тежка астма, AUC и $C_{\max}$ на инхалаторния човешки инсулин в отсъствие на лечение с бронходилататор са били леко намалени, в сравнение с лица без астма.

При не-диабетици с ХОББ, резорбцията на инхалаторния човешки инсулин е по-голяма в сравнение с тази при лица без ХОББ (вж. точка 4.4).

Приложението на салбутамол 30 минути преди EXUBERA при не-диабетици с лека до умерено-тежка астма води до повишение на AUC и $C_{\max}$ на инсулина между 25 и 51% в сравнение със самостоятелното приложение на EXUBERA (вж. точки 4.2 и 4.5).

Приложението на флутиказон 30 минути преди EXUBERA не повлиява фармакокинетиката на EXUBERA при не-диабетици с лека до умерено-тежка астма (вж. точка 4.5).

Бъбречно нарушение

Ефектът на бъбречно нарушение върху резорбцията на инхалаторен човешки инсулин не е проучен (вж. точка 4.2).

Чернодробно нарушение

Ефектът на чернодробно нарушение върху резорбцията на инхалаторен човешки инсулин не е проучен (вж. точка 4.2).

Пол

При лица с диабет и такива без диабет, не са установени явни разлики в резорбцията на инхалаторен човешки инсулин между мъже и жени.

Деца и юноши

При деца (6-11 години) и юноши (12-17 години) с диабет тип 1, инхалаторният човешки инсулин е бил резорбиран по-бързо, отколкото бързодействащ човешки инсулин. Бионаличността на инхалаторния човешки инсулин, отнесена към подкожно приложен

бързодействащ човешки инсулин, е била сравнима с тази на пациенти в зряла възраст с диабет тип 1 (вж. точка 4.2).

Пациенти в напреднала възраст

При лица в напреднала възраст с диабет тип 2, инхалаторният човешки инсулин е бил резорбиран по-бързо, отколкото подкожно приложен бързодействащ човешки инсулин. Бионаличността на инхалаторния човешки инсулин, отнесена към подкожно приложен бързодействащ човешки инсулин, е била сравнима с тази на по-млади възрастни лица с диабет тип 2.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Изследвания за инхалационна токсичност при плъхове и маймуни за срок до 6 месеца не са дали доказателства за специален риск за респираторния тракт, дължащ се на инсулин прах за инхалация.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Глицин
Натриев цитрат (като дихидрат)
Натриев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

След първо отваряне на външната обвивка от фолио: 3 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

След отваряне на външната обвивка от фолио: да се съхранява под 25°C.

Еднодозовите блистери да не се съхраняват в хладилник или замразяват.

Инхалаторът и неговите компоненти трябва да се съхраняват и употребяват на сухо място.

Инсулиновият инхалатор да не се съхранява в хладилник или замразява.

6.5 Данни за опаковката

Един блистер съдържа 6 перфорирани еднодозови блистера (PVC/алуминиево фолио). Пет блистера са поставени в прозрачен пластмасов (PET) топлинно формуван контейнер със сушител и покрити с прозрачно пластмасово (PET) покритие. Контейнерът е запечатан в торбичка от ламинирано фолио със сушител.

Налични размери опаковки:

- Картонена кутия, съдържаща 30 x 1 PVC/алуминий перфорирани еднодозови блистера (1 торбичка)
- Картонена кутия, съдържаща 60 x 1 PVC/алуминий перфорирани еднодозови блистера (2 торбички)
- Картонена кутия, съдържаща 90 x 1 PVC/алуминий перфорирани еднодозови блистера (3 торбички)
- Картонена кутия, съдържаща 180 x 1 PVC/алуминий перфорирани еднодозови блистера (6 торбички)
- Картонена кутия, съдържаща 270 x 1 PVC/алуминий перфорирани еднодозови блистера (9 торбички)
- Картонена кутия, съдържаща 60 x 1 PVC/алуминий перфорирани еднодозови блистера (2 торбички) и 2 резервни Инсулин Освобождаващи Устройства (ИОУ)
- Картонена кутия, съдържаща 270 x 1 PVC/алуминий перфорирани еднодозови блистера (9 торбички) и 6 резервни Инсулин Освобождаващи Устройства (ИОУ)
- Кит, съдържащ 90 x 1 PVC/алуминий перфорирани еднодозови блистера (3 торбички), 1 инхалатор за инсулин, 1 резервна камера и 6 резервни Инсулин Освобождаващи Устройства (ИОУ)

На разположение са допълнителни опаковки от инхалатора за инсулин, Инсулин Освобождаващи Устройства и камери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Еднодозовите блистери EXUBERA трябва да се използват само с инхалатора за инсулин.

Инхалаторът за инсулин трябва да бъде подменян всяка година.

Инсулин Освобождаващото Устройство (ИОУ) трябва да бъде подменяно на всеки 2 седмици.

Ако инхалаторът за инсулин бъде случайно изложен на изключително влажни условия по време на употреба, това обикновено води до последващо намаление на инсулиновата доза, освободена от инхалатора. В този случай, Инсулин Освобождаващото Устройство (ИОУ) трябва да се подмени преди следващото инхалиране (вж. точка 4.4).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Limited
Ramsgate Road, Sandwich,
Kent, CT13, 9NJ
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

24/01/2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EXUBERA 3 mg прах за инхалация, предварително дозиран

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки еднодозов блистер съдържа 3 mg човешки инсулин (*human insulin*).

Експозицията на човешки инсулин след прилагане на три блистера от 1 mg е значително по-голяма, отколкото след един блистер от 3 mg. Поради това блистер от 3 mg не е взаимозаменяем с три блистера от 1 mg (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2).

Произведен чрез рекомбинантна ДНК-технология в *Escherichia coli*.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инхалация, предварително дозиран.

Бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

EXUBERA е показана за лечение на пациенти в зряла възраст със захарен диабет тип 2, неадекватно контролирани с перорални антидиабетни лекарства и изискващи инсулинова терапия.

EXUBERA е показана също за лечението на пациенти в зряла възраст със захарен диабет тип 1 в допълнение на подкожен инсулин с продължително или интермедиерно действие, при които възможните ползи от добавянето на инхалаторен инсулин превишават евентуалните опасения за безопасността (вж. точка 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

EXUBERA (инхалаторен човешки инсулин) е бързо действащ човешки инсулин за приложение при диабет тип 1 или тип 2. Инхалаторният човешки инсулин може да се използва самостоятелно или в комбинация с перорални антидиабетни лекарства и/или с подкожно приложени инсулини с продължително или интермедиерно действие за оптимизиране на гликемичния контрол.

EXUBERA се предлага в еднодозови блистери от 1 mg и 3 mg, които са за приложение през белите дробове чрез перорално инхалиране само с инхалатора за инсулин.

Последователното инхалиране на три еднодозови блистера от 1 mg предизвиква значително по-висока инсулинова експозиция, отколкото инхалирането на един еднодозов блистер от 3 mg. Поради това три еднодозови блистера от 1 mg не трябва да бъдат замествани с един еднодозов блистер от 3 mg (вж. точки 2, 4.4 и 5.2).

Инхалаторният човешки инсулин има по-бързо начало на действие, отколкото подкожно приложен бързодействащ човешки инсулин. Поради бързото настъпване на действието инхалаторният човешки инсулин трябва да се дава в рамките на 10 минути преди хранене.

Началното и последващото дозиране (доза и време на приложение) трябва да се определят индивидуално от лекар и да се коригират според индивидуалния отговор и изисквания на пациента (напр. диета, физическа активност и начин на живот).

Дневни дози и схема на приложение

Няма фиксирани правила за дозирането на инсулина. Независимо от това, препоръчаната начална дневна доза се основава на следната формула:

Телесно тегло (kg) X 0,15 mg/kg = Обща дневна доза (mg). Общата дневна доза трябва да бъде разделена на 3 дози, преди хранене.

В Таблица 1 са дадени приблизителни указания за начални дози EXUBERA, прилагани преди хранене, въз основа на телесното тегло на пациента:

Тегло на пациента	Начална доза на хранене	Приблизителна доза в IU	Брой блистери от 1 mg на доза	Брой блистери от 3 mg на доза
30 до 39,9 kg	1 mg на хранене	3 IU	1	-
40 до 59,9 kg	2 mg на хранене	6 IU	2	-
60 до 79,9 kg	3 mg на хранене	8 IU	-	1
80 до 99,9 kg	4 mg на хранене	11 IU	1	1
100 до 119,9 kg	5 mg на хранене	14 IU	2	1
120 до 139,9 kg	6 mg на хранене	16 IU	-	2

Таблица 1: Приблизителни указания за начална доза EXUBERA, прилагана преди хранене (въз основа на телесното тегло на пациента).

Блистер от 1 mg инхалаторен инсулин е приблизително еквивалентен на 3 IU от подкожно инжектиран бързодействащ човешки инсулин. Блистер от 3 mg инхалаторен инсулин е приблизително еквивалентен на 8 IU от подкожно инжектиран бързодействащ човешки инсулин. Таблица 1 по-горе представя приблизителната доза в IU от бързодействащ човешки инсулин за прилагани преди хранене начални дози EXUBERA в mg.

Поради това EXUBERA следва да се използва внимателно при пациенти с ниско телесно тегло. Не се препоръчва използването на EXUBERA при пациенти, които се нуждаят от титруване на дозата на стъпки, по-малки от 1 mg (вж. точка 4.4).

Може да се наложат корекции на дозата, основаващи се на обема храна и хранителния състав, времето през деня (по-високи нужди от инсулин сутрин), концентрация на глюкозата в кръвта преди хранене, скорошно или предстоящо физическо натоварване.

По време на интеркурентно респираторно заболяване (напр. бронхит, инфекция на горните дихателни пътища) може да е необходимо често мониториране на концентрацията на глюкозата в кръвта и индивидуализирана корекция на дозата (вж. точка 4.4).

За допълнителни подробности как да се използва инхалаторът за инсулин вижте инструкцията за употреба (ИЗУ).

Чернодробно и бъбречно увреждане

При пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане нуждите от инсулин могат да бъдат намалени.

Деца и юноши

При пациенти в детска възраст с диабет, безопасността при продължително използване на инхалаторен човешки инсулин не е била установена и, следователно, неговото използване не се препоръчва при пациенти под 18-годишна възраст (вж. точка 5.2).

Пациенти в напреднала възраст

Опитът с инхалаторен инсулин при пациенти ≥ 75 -годишна възраст е ограничен.

Застойна сърдечна недостатъчност

Опитът с инхалаторен инсулин при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност е твърде ограничен и поради това, неговото използване при тези пациенти, при които белодробната функция е значително увредена, не се препоръчва.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества (вж. точка 6.1).

Хипогликемия.

По време на лечението с EXUBERA пациентите не трябва да пушат, като трябва да са спрели да пушат най-малко 6 месеца преди началото на лечението с EXUBERA. Ако пациентът започне или възобнови тютюнопушенето, EXUBERA трябва да бъде спряна незабавно поради повишения риск от хипогликемия и да се започне алтернативно лечение (вж. точка 5.2).

Лошо контролирана, нестабилна или тежка астма.

Тежка (GOLD стадий III или IV) Хронична Обструктивна Белодробна Болест (ХОББ).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Започналите лечение с EXUBERA пациенти трябва да получат изчерпателни инструкции за употреба на инхалатора (вж. ИЗУ). Пациентите трябва да инхалират праха инсулин от мундшука чрез еднократно бавно и равномерно вдишване. След това пациентите трябва да задържат дъха си в продължение на 5 секунди и да издишат нормално. Трябва да се прилага последователна и стандартна техника за инхалиране, за да се осигури както оптимална, така и постоянна доставка на лекарството.

Когато приемат своята доза, пациентите трябва да избягват излагането на продукта на висока влага или условия с относително влажен въздух, напр. изпълнена с пара баня.

Ако по време на използване инхалаторът за инсулин по невнимание бъде изложен на условия с изключително висока влажност, това обикновено води до последващо намаление на дозата инсулин, освободена от инхалатора. В такъв случай Инсулин Освобождаващото Устройство (ИОУ) трябва да бъде сменено преди следващото инхалиране (вж. точка 6.6).

Дозироване

Преминването на пациента към друг тип или търговска марка инсулин трябва да бъде направено под строго медицинско наблюдение, тъй като това може да доведе до промяна в дозироването.

Последователно инхалиране на три едnodозови блистера от 1 mg води до значително по-висока инсулинова експозиция, отколкото инхалирането на един едnodозов блистер от 3 mg. Поради

това, три еднодозови блистера от 1 mg не трябва да бъдат замествани от един еднодозов блистер от 3 mg (вж. точки 2, 4.4 и 5.2).

Ако временно няма наличен блистер от 3 mg, той трябва да бъде заменен от два блистера по 1 mg и кръвната захар трябва строго да се мониторира.

Блистер от 1 mg инхалаторен инсулин е приблизително еквивалентен на 3 IU от подкожно инжектиран бързодействащ човешки инсулин. Поради това, EXUBERA трябва да се използва внимателно при пациенти с ниско телесно тегло. Не се препоръчва използването на EXUBERA при пациенти, които се нуждаят от титруване на дозата на стъпки, по-малки от 1 mg (вж. точка 4.2).

Хипогликемия

Хипогликемия, най-честата нежелана лекарствена реакция при терапия с инсулин като цяло, включително EXUBERA и много перорални антидиабетни лекарства, може да настъпи, ако дозата на инсулин е прекалено голяма спрямо нуждите от инсулин. Тежки хипогликемични епизоди, особено ако са повтарящи се, могат да доведат до неврологично увреждане. Продължителни или тежки хипогликемични епизоди могат да бъдат животно-застрашаващи.

Симптомите на хипогликемия обикновено настъпват внезапно. Те могат да включват студена пот, хладна бледа кожа, умора, нервност или тремор, тревожност, необичайна уморемост или слабост, объркване, затруднено концентриране, сънливост, силен глад, зрителни промени, главоболие, гадене и палпитация. Тежка хипогликемия може да предизвика загуба на съзнание и/или конвулсии и може да доведе до временно или трайно увреждане на мозъчната функция или дори смърт.

Хипогликемията обикновено може да се коригира чрез незабавен прием на въглехидрати. За да могат да предприемат незабавни мерки, пациентите трябва да носят със себе си глюкоза по всяко време.

Пропускане на хранене или непланирано, усилено физическо натоварване могат да доведат до хипогликемия. Пациенти със значително подобрен контрол на кръвната захар, напр. чрез интензифицирана терапия с инсулин, могат да изпитат промяна в обичайните предупредителни симптоми на хипогликемия и трябва да бъдат съответно предупредени.

Обичайните предупредителни симптоми могат да изчезнат при пациенти с дългогодишен диабет.

Малко пациенти, които са изпитали хипогликемични реакции след преминаване от животински към човешки инсулин, съобщават, че ранните предупредителни симптоми на хипогликемия са по-слабо изразени или различни от тези, изпитани с техния предишен инсулин.

Пациентът трябва да бъде посъветван да се консултира с лекар преди пътуване между различни часови зони, тъй като това може да означава, че пациентът трябва да приема инсулин и храни по различно време.

Неадекватното дозиране или прекратяването на лечението, особено при инсулинозависими диабетици, може да доведе до хипергликемия и диабетна кетоацидоза състояния, които са потенциално смъртоносни.

При използване заедно с други антидиабетни лекарства, дозата на всяко от тях трябва да бъде коригирана внимателно, за да се определи оптималната доза за достигане на желания фармакологичен ефект.

Нуждите от инсулин могат да се променят по време на някои успоредно протичащи състояния като болест, емоционални смущения или стрес.

Белодробна безопасност

Основни дихателни нарушения

EXUBERA не трябва да се прилага при пациенти с белодробни заболявания като астма и ХОББ, тъй като няма достатъчно данни в подкрепа на безопасното приложение при тези пациенти.

Съпътстващото приложение на бронходилататори като салбутамол може да увеличи резорбцията на EXUBERA и поради това може да повиши риска от хипогликемия, когато се прилагат за облекчаване на остри дихателни симптоми. (вж. точка 4.5).

Дихателни

В редки случаи може да настъпи бронхоспазм. Всички пациенти, получаващи такава реакция, трябва да прекратят EXUBERA и незабавно да потърсят медицински съвет. Възобновяването на лечението с EXUBERA изисква внимателна оценка на риска и може да бъде направено само под непосредствен медицински контрол в подходящи клинични условия.

Влошаване на белодробната функция

В клинични проучвания са наблюдавани малки, но постоянни различия между терапевтичните групи по отношение на влошаването на белодробната функция (особено Форсирания Експираторен Обем в секунда (FEV_1)) в полза на лекуваните със сравнявания продукт участници. В клинични проучвания с продължителност до две години, не е установено ускорено влошаване след 3-6 месеца. При спиране на терапията след 2-годишно лечение тези малки разлики между терапевтичните групи изчезват в течение на 6 седмици (вж. точки 4.8 и 5.1).

На всички пациенти, започнали лечение с EXUBERA, трябва да се направи изследване на изходната белодробна функция (напр. спирометрия за измерване на FEV_1). Ефикасността и безопасността на инхалаторен човешки инсулин при пациенти с изходна FEV_1 прогнозирана $<70\%$ не са установени и употребата на инхалаторен човешки инсулин при тази популация не се препоръчва. Препоръчва се последващо измерване на белодробната функция след първите 6 месеца лечение. Ако след 6 месеца се наблюдава понижение на FEV_1 с по-малко от 15%, спирометрията трябва да се повтори след 1 година, а след това – веднъж годишно. Ако на 6-ия месец се установи намаление с 15-20% или с повече от 500 ml от изходната белодробна функция, спирометрията трябва да се повтори след 3 месеца.

При пациенти с потвърдено (напр., при поне два последователни теста с интервал 3 до 4 седмици) понижение на FEV_1 с $>20\%$ спрямо изходното ниво, лечението с EXUBERA трябва да бъде прекратено и пациентите да бъдат мониторирани според клиничните показания. Липсва опит при подновяване на терапията с EXUBERA при пациенти, чиято белодробна функция се е възстановила.

Пациенти, които развиват задух по време на лечение с EXUBERA, трябва да се изследват за причини от страна на белите дробове или сърцето. При наличие на белодробен оток или клинично значимо намаление на белодробната функция, EXUBERA трябва да се спре и пациентите да преминат на инжекционен инсулин.

Интеркурентно респираторно заболяване

По време на клинични проучвания EXUBERA е прилагана при пациенти с интеркурентни респираторни заболявания (напр. бронхит, инфекции на горните дихателни пътища). В тези изследвания не е наблюдаван повишен риск от хипогликемия или влошен гликемичен контрол. По време на интеркурентни респираторни заболявания може да се наложи непосредствен

контрол върху концентрациите на кръвната захар и коригиране на дозата на индивидуализиран принцип (вж. точка 4.2). Липсва опит с EXUBERA при пациенти с пневмония.

Бивши пушачи

В клиничните проучвания с EXUBERA е имало 6 новодиагностицирани случая на първични белодробни злокачествени образувания при пациентите, лекувани с EXUBERA, и 1 новодиагностициран случай при пациентите, лекувани със сравняваното лекарство. Имало е също 1 постмаркетингово съобщение на първично белодробно злокачествено образование при пациент, лекуван с EXUBERA. В контролирани клинични проучвания с EXUBERA, честотата на новооткрит първичен рак на белия дроб на 100 пациенто-години експозиция на проучваното лекарство беше 0,130 (5 случая на 3 800 пациенто-години) за пациентите, лекувани с EXUBERA, и 0,03 (1 случай на 3 900 пациенто-години) за пациентите, лекувани със сравняваното лекарство. Имаше твърде малко случаи, за да се определи дали появата на тези събития е свързана с EXUBERA. Всички пациенти, които бяха диагностицирани с белодробен рак, имаха предходна анамнеза за тютюнопушене.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Редица вещества повлияват метаболизма на глюкозата и може да наложат корекция в дозата на инсулина.

Вещества, които могат да усилят понижаващия кръвната захар ефект и да повишат податливостта към хипогликемия, включват перорални антидиабетни лекарства, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE), инхибитори на моно-аминооксидазата (MAO), не-селективни бета-блокиращи агенти, салицилати и сулфонамидни антибиотици.

Приложението на салбутамол преди EXUBERA може да предизвика повишена резорбция на инсулин (вж. точка 5.2).

Приложението на флутиказон преди EXUBERA изглежда не повлиява резорбцията на инсулин (вж. точка 5.2).

Активното тютюнопушене значително усилва, а пасивното излагане на тютюнев дим при непущачи намалява скоростта и степента на резорбция на EXUBERA (вж. точки 4.3 и 5.2).

Вещества, които могат да намалят понижаващия кръвната захар ефект, включват кортикостероиди, даназол, перорални контрацептиви, тироидни хормони, растежен хормон, симпатикомиметични средства и тиазиди. Октреотид/ланреотид могат както да намалят, така и да повишат нуждите от инсулин.

Бета-блокиращи лекарства могат да маскират симптомите на хипогликемия. Алкохолът може да засили и удължи хипогликемичния ефект на инсулина.

Приложението на EXUBERA 10 минути преди прилагането на салбутамол не повлиява бронходилататорния отговор към салбутамол при хора без диабет с лека до умерено-тежка астма.

Други лекарства, които могат да повлияят пулмоналната резорбция или белодробната проницаемост, не са изследвани. Препоръчва се непосредствен контрол на концентрациите на кръвната захар и съответно титриране на дозата, когато се използва инхалаторен инсулин при тези пациенти. Необходимо е внимание при съпътстващото приложение на EXUBERA и такива лекарства.

4.6 Бременност и кърмене

Липсва клиничен опит с приложението на EXUBERA при бременност. Инхалаторният инсулин често предизвиква образуване на инсулинови антитела, рискът от които за плода е неизвестен. Поради това EXUBERA не трябва да се използва по време на бременност. Когато пациентка, лекувана с EXUBERA, забременее, подходящ подкожен инсулин трябва да замени инхалаторния инсулин.

Кърмещите жени могат да се нуждаят от корекции на дозата инсулин и на диетата.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Както и при другите инсулини, в резултат на хипогликемия може да бъде нарушена способността на пациента да се концентрира и реагира. Това може да представлява риск при ситуации, когато тези способности са особено важни (напр. шофиране на кола или работа с машини).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на EXUBERA, приложена самостоятелно или в комбинация с подкожен инсулин или с перорални лекарства, е изследвана в клинични проучвания на повече от 2700 пациента с диабет тип 1 или тип 2, включващи повече от 1975 възрастни, подложени на лечение за повече от 6 месеца, както и повече от 745 възрастни – за повече от 2 години.

Таблицата по-долу съдържа нежелани реакции, наблюдавани в контролирани клинични проучвания, включващи повече от 1970 пациента, лекувани с EXUBERA.

Телесна система	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100, \leq 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1000, < 1/100$)
Инфекции и инфестации			Фарингит
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипогликемия		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица	Задух Продуктивна кашлица Дразнене на гърлото Сухо гърло	Епистаксис Бронхоспазм Свиркащо дишане Дисфония Фаринго-ларингеална болка Нарушения на сливиците
Стомашно-чревни нарушения			Сухота в устата
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Болка в гръдния кош

Забележка: В цялостната клинична програма, включваща неконтролирани продължения на проучванията, има две съобщения за плеврален излив, при които не може да бъде изключен свързан с лечението ефект.

Хипогликемия

Както и при другите инсулини, най-често наблюдаваната нежелана реакция при пациенти, лекувани с EXUBERA, е хипогликемия.

Кашлица

В рамките на секунди или минути след инхалиране на инсулин има тенденция за поява на кашлица, обикновено лека по тежест. С времето кашлицата намалява. Един процент от пациентите прекратяват лечението с EXUBERA поради кашлица.

Задух

В повечето случаи (> 95%) задухът се отчита като лек до умерен. От пациентите, лекувани с EXUBERA, 0,4% прекратяват лечението поради задух.

Болка в гръдния кош

Множество различни симптоми от страна на гръдния кош са отчетени като свързани с лечението нежелани реакции и са отнесени към неспецифична болка в гръдния кош. Болшинството от тези случаи (>95%) са отчетени като леки до умерени. Един пациент от групата на EXUBERA, както и един от групата на сравняваното лекарство са прекратили терапията поради болка в гръдния кош. Важно е да се отбележи, че честотата на нежелани събития, причинно свързани с исхемична болест на сърцето, като ангина пекторис или миокарден инфаркт, не е била увеличена след използване на EXUBERA.

Други реакции

Понижение на FEV₁

Наблюдавани са малки междугрупови разлики в понижението на FEV₁ в групата на EXUBERA спрямо групата на сравняваното лекарство. В клинични проучвания с продължителност до две години не е установено ускорено понижение след 3-6 месеца. Прекратяването на лечението с EXUBERA след 2 години е довело до изчезване на различията между отделните терапевтични групи в рамките на 6 седмици (вж. точки 4.4 и 5.1).

Понижение на FEV₁ от изходното ниво с $\geq 15\%$ се проявява в 1,3% от лекуваните с EXUBERA пациенти с диабет тип 1 и в 5,0% при лекуваните с EXUBERA пациенти с диабет тип 2.

Инсулинови антитела

При всички инсулини, вкл. EXUBERA, по време на лечение могат да се развият инсулинови антитела. В клинични проучвания, инсулинови антитела са се развили по-често и средното ниво на инсулинови антитела е било по-високо при пациенти, които се преминали от подкожен човешки инсулин към EXUBERA, в сравнение с пациенти, които са останали на подкожен човешки инсулин. Нивата на инсулиновите антитела са били по-високи при пациенти с диабет тип 1 в сравнение с диабет тип 2 и достигат плато при двете групи след експозиция от 6-12 месеца. Не е установено клинично значение на тези антитела.

Реакции на свръхчувствителност

Както и при други инсулини, много рядко могат да се появят генерализирани алергични реакции. Такива реакции към инсулина или помощните вещества могат да бъдат свързани, например, с генерализирани кожни реакции, ангио-едем, бронхоспазъм, хипотония и шок, и могат да бъдат животно-застрашаващи (вж. точка 4.4 Дихателни).

Оток и аномалии на рефракцията на окото

Терапията с инсулин може да предизвика задръжка на натрий и оток. При започването на инсулинова терапия могат да се появят нарушения на рефракцията на окото. Тези ефекти обикновено са преходни.

4.9 Предозиране

Може да се появи хипогликемия в резултат на излишък от инсулин свързан с прием на храна, разход на енергия или и двете.

Леките епизоди на хипогликемия обикновено могат да бъдат повлияни с перорални въглехидрати. Може да са необходими корекции в дозировката на лекарството, в хранителния режим или във физическото натоварване.

По-тежките епизоди с кома, гърч или неврологично увреждане, могат да бъдат лекувани с глюкагон (0,5 до 1 mg) интрамускулно/подкожно или с концентрирана глюкоза интравенозно. Глюкозата трябва също да бъде приложена интравенозно, ако в течение на 10-15 минути пациентът не отговори на глюкагон.

След идване в съзнание на пациента, се препоръчва приложение на перорални въглехидрати, за да се предотврати повторна хипогликемия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

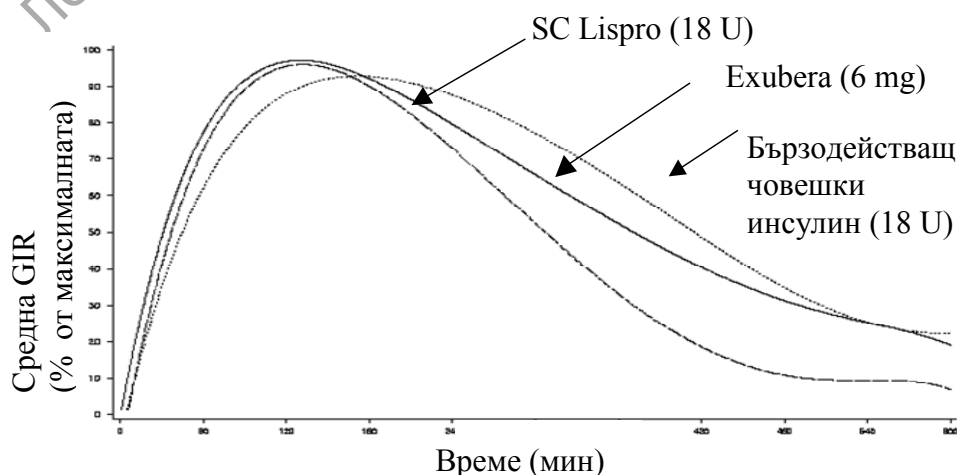
5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарствени продукти, прилагани при диабет, АТС код: A10AF01

Начин на действие

Човешкият инсулин понижава кръвната захар и предизвиква анаболни промени, както и намаление на катаболните ефекти, увеличава транспорта на глюкоза в клетките и образуването на гликоген в мускулите и черния дроб, а така също подобрява усвояването на пирувата. Инсулинът инхибира гликогенолизата и глюконеогенезата, увеличава липогенезата в черния дроб и мастната тъкан и инхибира липолизата. Също така активира и навлизането на аминокиселини в клетките и подпомага протеиновия синтез, както и засилва навлизането на калий в клетките.

Подобно на бързодействащите инсулинови аналози, инхалаторният човешки инсулин има по-бързо настъпващо глюкозо-понижаващо действие в сравнение с подкожно приложен разтворим човешки инсулин. Продължителността на глюкозо-понижаващо действие на инхалаторния човешки инсулин е сравнима с подкожно приложен бързодействащ човешки инсулин и е по-голяма от тази на бързодействащи инсулинови аналози (вж. Фигура 1).



Фигура 1. Средна скорост на инфузия на глюкоза (Glucose Infusion Rate - GIR), нормализирана към GIR_{max} за лечението на всеки пациент спрямо времето при здрави доброволци.

Когато се инхалира човешки инсулин, глюкозо-понижаващото действие започва след 10-20 минути, а максималният ефект се проявява около 2 часа след инхалирането. Продължителността на действие е приблизително 6 часа.

При лица с диабет тип 1 или тип 2, инхалаторният човешки инсулин има по-бързо начало на глюкозо-понижаващ ефект в първите часове след приложението в сравнение с подкожно приложен бързодействащ човешки инсулин.

Индивидуалната вариабилност в глюкозо-понижаващата активност на инхалаторния човешки инсулин обикновено е сравнима с тази на подкожно приложен бързодействащ човешки инсулин при лица със захарен диабет тип 1 и тип 2.

Използването на инхалаторен човешки инсулин е свързано с увеличение на честотата и нивата на инсулиновите антитела. В проспективно изследователско 6-месечно проучване при лица с диабет тип 1 не са наблюдавани изменения във фармакодинамиката на глюкозата при инхалаторния човешки инсулин.

Информация за клинични проучвания

Контролирани клинични проучвания при диабет тип 1 или тип 2 са показали, че EXUBERA достига и поддържа ефективен контрол на гликемията, сравним с подкожно приложен бързодействащ човешки инсулин.

Диабет тип 1

В клинични проучвания при диабет тип 1, пациентите на терапевтичен режим с EXUBERA в комбинация с инсулин с продължително или интермедиерно действие са имали понижения на HbA_{1c}, подобни на тези при пациенти, приемащи само подкожен инсулин. Процентът на пациентите, достигнали прицелната стойност на HbA_{1c} < 7,0%, е бил сравним между терапевтичните групи.

При пациенти на терапевтичен режим, включващ EXUBERA, нивата на плазмената глюкоза на гладно са били значително по-ниски в сравнение с тези при пациенти, лекувани само по схема с подкожно приложен бързодействащ човешки инсулин.

Диабет тип 2

В клинични проучвания при диабет тип 2, пациентите на терапевтичен режим с EXUBERA в комбинация с инсулин с продължително или интермедиерно действие са имали понижения на HbA_{1c}, подобни на тези при пациенти, лекувани само с подкожен инсулин.

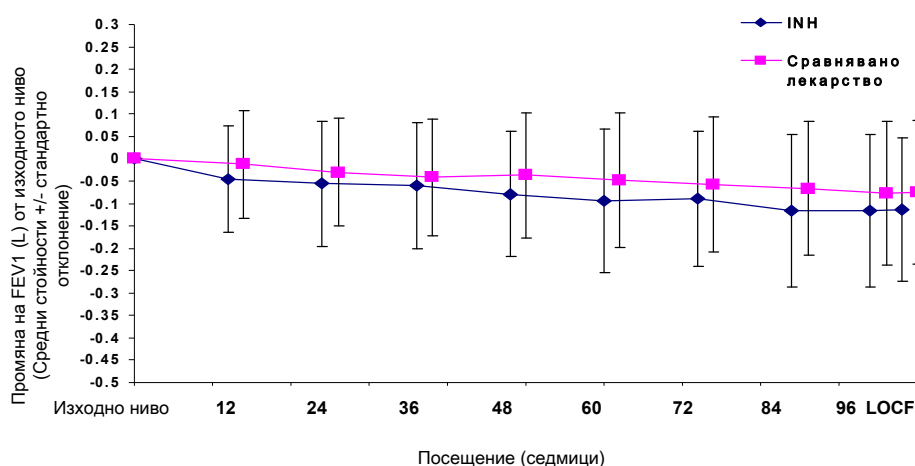
Нивата на плазмената глюкоза на гладно са били значително по-ниски при пациенти на терапевтичен режим с EXUBERA в сравнение с тези, лекувани с подкожен инсулин.

В клинични проучвания, включващи пациенти с диабет тип 2, недостатъчно контролирани само с перорални лекарства, пациентите на терапевтичен режим с EXUBERA (самостоятелно или в комбинация с перорални лекарства) са имали по-голямо подобрене на HbA_{1c}, в сравнение с пациентите, лекувани само с перорални лекарства. В повечето от тези проучвания, процентите на пациентите, които достигат HbA_{1c} < 7,0%, са били по-високи при пациентите, използващи терапевтичен режим, включващ EXUBERA, сравнени с пациенти само на перорални лекарства. Плазмената глюкоза на гладно е била подобна или по-ниска при пациенти, използващи терапевтичен режим, включващ EXUBERA, в сравнение с пациенти, лекувани само с перорални лекарства. При пациенти с диабет тип 2, контролирани задоволително с перорални лекарства, контролът на гликемията не е бил допълнително подобрен от инхалаторен инсулин.

Понижение на FEV₁

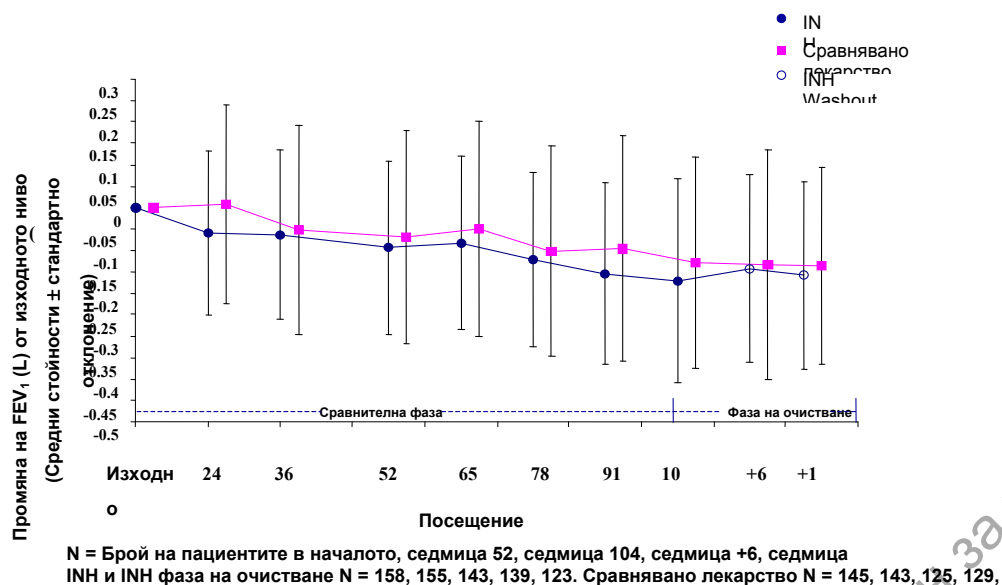
При лица с диабет тип 1 и тип 2 са били проведени рандомизирани, отворени с паралелни групи проучвания за изучаване на промените във FEV₁ след започване на терапия с EXUBERA. По време на тези проучвания както лекуваните с EXUBERA пациенти, така и лекуваните със сравняваното лекарство са имали влошаване на белодробната функция във времето (Фигура 2 и 3). След 2-годишно лечение между групите са били установени малки разлики (благоприятстващи сравняваното лекарство) в изменението от изходното ниво с 0,034 L при тип 1 и с 0,039 L при тип 2.

Намаление от изходното ниво на FEV₁ от $\geq 15\%$ се наблюдава при 1,3% от лекуваните с EXUBERA и 1,0% от лекуваните със сравняваното лекарство тип 1 субекти и при 5,0% от лекуваните с EXUBERA и 3,4% от лекуваните със сравняваното лекарство тип 2 субекти.



N = Брой на пациенти в началото, седмица 12, седмица 24, седмица 36, седмица 48, седмица 60, седмица 72, седмица 84, седмица 96, LOCF.
ИНН N = 236, 231, 233, 233, 235, 235, 226, 217, 208, 236. Сравнявано лекарство N = 253, 238, 252, 248, 252, 249, 230, 224, 216, 253.

Фигура 2. Наблюдавано изменение от изходното ниво на FEV₁ (L) при пациенти със захарен диабет тип 1.



Фигура 3. Наблюдавано изменение от изходното ниво на FEV₁ (L) при пациенти със захарен диабет тип 1.

При проучвания фаза 2/3, поради влошаване на белодробната функция от проучванията са били изключени 9 от 2498 пациенти, лекувани с EXUBERA, при които в края на изследването FEV₁ е показал понижение с $\geq 15\%$ от изходното ниво. Тези пациенти са имали средно намаление на FEV₁ от 21% (16% до 33%) спрямо изходното ниво и са били лекувани с EXUBERA средно 23 месеца. 6 от тези изключени пациенти са били подложени на проследяващо изследване на белодробната функция. От тези пациенти, 5 са показали значително подобряване на FEV₁ след прекратяване на терапията, а при един пациент не е установено допълнително понижение спрямо стойността в края на проучването. Липсва допълнителна информация за останалите 3 пациента, прекратили лечението.

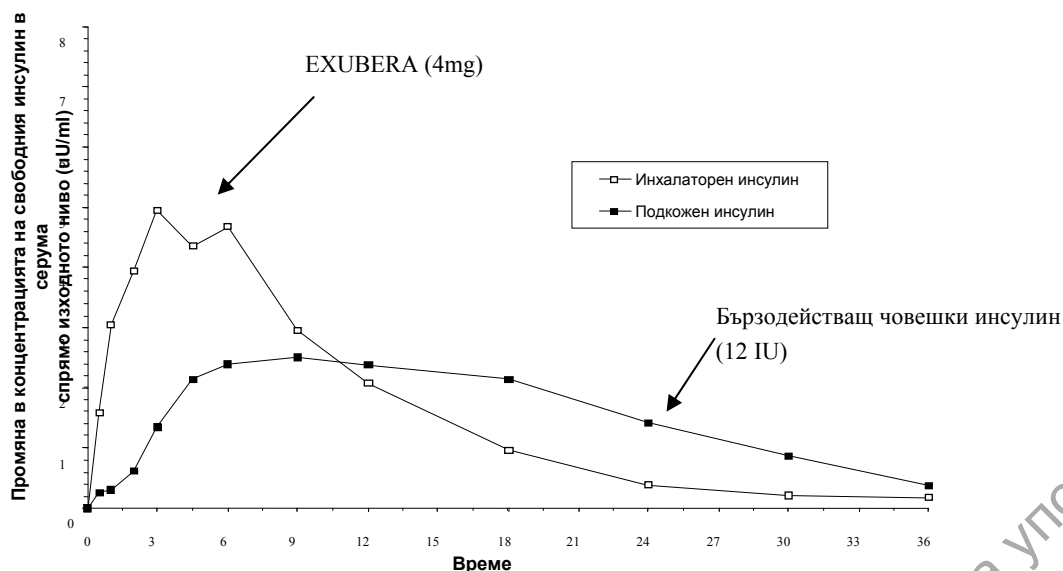
Възстановяване на FEV₁

При пациенти с диабет тип 1, малките разлики между терапевтичните групи (0,010 L, благоприятстващи сравняваното лекарство) изчезват в рамките на 2 седмици след прекратяването на 12-седмична терапия с EXUBERA. При пациенти с диабет тип 2, малките разлики между терапевтичните групи (0,039 L, благоприятстващи сравняваното лекарство) изчезват в рамките на 6 седмици след прекратяването на 2-годишна терапия с EXUBERA (Фигура 3). В по-малка смесена група (n = 36) от пациенти с тип 1 или тип 2, лекувани с EXUBERA повече от 36 месеца, спирането на терапията е довело до средно повишение на FEV₁ с 0,036 L през следващите 6 месеца.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Инхалаторният човешки инсулин се доставя по белодробен път. Инхалаторният човешки инсулин се резорбира толкова бързо, колкото бързодействащите инсулинови аналози и по-бързо от бързодействащ човешки инсулин, приложен подкожно, на здрави хора и пациенти с диабет тип 1 или тип 2 (вж. Фигура 4).



Фигура 4: Средни промени в концентрациите ($\mu\text{U/mL}$) на свободния инсулин в серума след инхалиране на 4 mg човешки инсулин или след подкожно инжектиране на 12 IU бързодействащ човешки инсулин при лица с наднормено тегло с диабет тип 2.

Времето до максималните концентрации на инсулин ($T_{\max}$) обикновено е половината от това на подкожно приложен бързодействащ човешки инсулин. При инхалаторния човешки инсулин пикова инсулинова концентрация се достига обикновено за 45 минути. При пациенти с диабет тип 1 или 2, индивидуалната вариабилност във времето за достигане на максималните инсулинови концентрации е била по-малка при инхалаторния човешки инсулин, отколкото при подкожно приложен бързодействащ човешки инсулин.

При пациенти със захарен диабет тип 1, инхалаторният човешки инсулин има индивидуална вариабилност на AUC, сравнима с тази на подкожно приложен бързодействащ човешки инсулин. За $C_{\max}$ индивидуалната вариабилност на инхалаторния инсулин е по-голяма, отколкото тази на подкожно приложен бързодействащ човешки инсулин. Индивидуалната вариабилност за $C_{\max}$ и AUC при пациенти със затлъстяване с диабет тип 2 е била сравнима с или по-малка от тази на подкожно приложен бързодействащ човешки инсулин.

Относителната бионаличност на EXUBERA, сравнена с подкожно приложен бързодействащ човешки инсулин, е приблизително 10%. За разлика от подкожните инсулинови препарати, бионаличността на EXUBERA не се повлиява от Индекса на телесната маса (Body Mass Index).

В проучване при здрави доброволци, системната експозиция (AUC и $C_{\max}$) на инхалаторния човешки инсулин се е повишила приблизително пропорционално на дозата от 1 mg до 6 mg, когато са били приложени максимум два блистера от всяка концентрация или тяхната комбинация. В проучване, при което начинът на дозиране с три блистера по 1 mg е бил сравнен с един блистер от 3 mg, $C_{\max}$ и AUC при инхалиране на три блистера от 1 mg са били по-големи съответно с около 30% и 40%, отколкото това при инхалиране от един блистер от 3 mg, което показва, че три блистера от 1 mg не са взаимозаменяеми с един блистер от 3 mg (вж. точки 2, 4.2 и 4.4).

При здрави лица е наблюдавана около 40% по-голяма бионаличност на три блистера с единична доза от 1 mg, сравнена с един блистер с единична доза от 3 mg. Възможно обяснение за разликите в бионаличността изглежда е разликата в съотношението енергия/маса между блистерите с 1 и 3 mg, тъй като при по-малко прах в блистера инхалаторът по-ефективно раздробява или де-агломерира праха, което води до по-голяма пропорция на по-малките по размер аеродинамични частици при блистерите от 1 mg (вж. точки 2 и 4.4).

Разпределение

След перорално инхалиране на единична доза от човешки инсулин около 30% от общото съдържание на блистера остава в блистера или устройството, 20% се задържа в оро-фаринкса, 10% в провеждащите дихателни пътища и 40% достигат дълбоко в белите дробове.

Изследвания върху животни не са показали, че инхалаторният човешки инсулин кумулира в белите дробове.

Специални популации

Пушене

Пушенето значително увеличава скоростта и степента на резорбция на инхалаторния човешки инсулин ($C_{\max}$ около 3 до 5 пъти, а AUC около 2 до 3 пъти по-високи) и поради това може да повиши опасността от хипогликемия (вж. точки 4.3 и 4.5).

При приложението на EXUBERA на здрави доброволци след 2-часова пасивна експозиция на цигарен дим в контролирани експериментални условия, AUC и $C_{\max}$ на инсулина са били намалени съответно с около 17 и 30% (вж. точка 4.5).

Респираторни заболявания (подлежащо белодробно заболяване)

При не-диабетици с лека до умерено-тежка астма AUC и $C_{\max}$ на инхалаторния човешки инсулин в отсъствие на лечение с бронходилататор са били леко намалени, в сравнение с лица без астма.

При не-диабетици с ХОББ, резорбцията на инхалаторния човешки инсулин е по-голяма в сравнение с тази при лица без ХОББ (вж. точка 4.4).

Приложението на салбутамол 30 минути преди EXUBERA при не-диабетици с лека до умерено-тежка астма води до повишение на AUC и $C_{\max}$ на инсулина между 25 и 51% в сравнение със самостоятелното приложение на EXUBERA (вж. точки 4.2 и 4.5).

Приложението на флутиказон 30 минути преди EXUBERA не повлиява фармакокинетиката на EXUBERA при не-диабетици с лека до умерено-тежка астма (вж. точка 4.5).

Бъбречно нарушение

Ефектът на бъбречно нарушение върху резорбцията на инхалаторен човешки инсулин не е проучен (вж. точка 4.2).

Чернодробно нарушение

Ефектът на чернодробно нарушение върху резорбцията на инхалаторен човешки инсулин не е проучен (вж. точка 4.2).

Пол

При лица с диабет и такива без диабет, не са установени явни разлики в резорбцията на инхалаторен човешки инсулин между мъже и жени.

Деца и юноши

При деца (6-11 години) и юноши (12-17 години) с диабет тип 1, инхалаторният човешки инсулин е бил резорбиран по-бързо, отколкото бързодействащ човешки инсулин. Бионаличността на инхалаторния човешки инсулин, отнесена към подкожно приложен бързодействащ човешки инсулин, е била сравнима с тази на пациенти в зряла възраст с диабет тип 1 (вж. точка 4.2).

Пациенти в напреднала възраст

При лица в напреднала възраст с диабет тип 2, инхалаторният човешки инсулин е бил резорбиран по-бързо, отколкото подкожно приложен бързодействащ човешки инсулин. Бионаличността на инхалаторния човешки инсулин, отнесена към подкожно приложен бързодействащ човешки инсулин, е била сравнима с тази на по-млади възрастни лица с диабет тип 2.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Изследвания за инхалационна токсичност при плъхове и маймуни за срок до 6 месеца не са дали доказателства за специален риск за респираторния тракт, дължащ се на инсулин прах за инхалация.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Глицин
Натриев цитрат (като дихидрат)
Натриев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

След първо отваряне на външната обвивка от фолио: 3 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

След отваряне на външната обвивка от фолио: да се съхранява под 25°C.

Еднодозовите блистери да не се съхраняват в хладилник или замразяват.

Инхалаторът и неговите компоненти трябва да се съхраняват и употребяват на сухо място.

Инсулиновият инхалатор да не се съхранява в хладилник или замразява.

6.6 Данни за опаковката

Един блистер съдържа 6 перфорирани еднодозови блистера (PVC/алуминиево фолио). Пет блистера са поставени в прозрачен пластмасов (PET) топлинно формуван контейнер със сушител и покрити с прозрачно пластмасово (PET) покритие. Контейнерът е запечатан в торбичка от ламинирано фолио със сушител.

Налични размери опаковки:

- Картонена кутия, съдържаща 30 x 1 PVC/алуминий перфорирани еднодозови блистера (1 торбичка)
- Картонена кутия, съдържаща 60 x 1 PVC/алуминий перфорирани еднодозови блистера (2 торбички)
- Картонена кутия, съдържаща 90 x 1 PVC/алуминий перфорирани еднодозови блистера (3 торбички)
- Картонена кутия, съдържаща 180 x 1 PVC/алуминий перфорирани еднодозови блистера (6 торбички)
- Картонена кутия, съдържаща 270 x 1 PVC/алуминий перфорирани еднодозови блистера (9 торбички)
- Картонена кутия, съдържаща 60 x 1 PVC/алуминий перфорирани еднодозови блистера (2 торбички) и 2 резервни Инсулин Освобождаващи Устройства (ИОУ)
- Картонена кутия, съдържаща 90 x 1 PVC/алуминий перфорирани еднодозови блистера (3 торбички) и 2 резервни Инсулин Освобождаващи Устройства (ИОУ)
- Картонена кутия, съдържаща 180 x 1 PVC/алуминий перфорирани еднодозови блистера (6 торбички) и 2 резервни Инсулин Освобождаващи Устройства (ИОУ)
- Картонена кутия, съдържаща 270 x 1 PVC/алуминий перфорирани еднодозови блистера (9 торбички) и 6 резервни Инсулин Освобождаващи Устройства (ИОУ)
- Кит, съдържащ 90 x 1 PVC/алуминий перфорирани еднодозови блистера (3 торбички), 1 инхалатор за инсулин, 1 резервна камера и 6 резервни Инсулин Освобождаващи Устройства (ИОУ)

На разположение са допълнителни опаковки от инхалатора за инсулин, Инсулин Освобождаващи Устройства и камери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Еднодозовите блистери EXUBERA трябва да се използват само с инхалатора за инсулин.

Инхалаторът за инсулин трябва да бъде подменян всяка година.

Инсулин Освобождаващото Устройство (ИОУ) трябва да бъде подменяно на всеки 2 седмици.

Ако инхалаторът за инсулин бъде случайно изложен на изключително влажни условия по време на употреба, това обикновено води до последващо намаление на инсулиновата доза, освободена

от инхалатора. В този случай, Инсулин Освобождаващото Устройство (ИОУ) трябва да се подмени преди следващото инхалиране (вж. точка 4.4).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Limited
Ramsgate Road, Sandwich,
Kent, CT13, 9NJ
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

24/01/2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНОТО(НИТЕ) АКТИВНО(И) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРИТЕЖАТЕЛ(И) НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНОТО(ИТЕ) АКТИВНО(И) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРИТЕЖАТЕЛ(И) НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН(И) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологичното активно вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

B. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Лекарствен продукт, отпускан по лекарско предписание.

• УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- Притежателят на разрешението за употреба трябва да осъществи на национално ниво образователен план, преди да пусне продукта на пазара, и както е договорено с компетентните власти в страните членки.

Като част от този план Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) ще осигури на здравните специалисти образователни материали за здравни специалисти и пациенти, които целят да намалят риска и ще подкрепят безопасната и ефективна употреба на продукта от пациента.

Образователният материал ще съдържа информация, целяща намаляване на нежеланите събития и подкрепяща ефективната употреба чрез подходящо обучение за:

- a) Необходимостта от последователна и стандартна техника на инхалиране, за да се осигури както оптимално, така и еднотипно приемане на продукт.
- b) Специални предпазни мерки по отношение на инхалатора на инсулин
- c) Хипогликемия
- d) Неравностойност между дозата от 1 mg и 3 mg
- e) Големината на стъпките за титриране и съответните предпазни мерки
- f) Промяната в белодробната функция и необходимостта от проследяване на белодробната функция
- g) Тютюнопушене във връзка с предизвикването на промяна във фармакокинетиката
- h) Редки белодробни събития
- i) Повишени нива на инсулинови антитела
- j) Препоръка за специални популации; налични белодробни заболявания като астма и ХОББ, застойна сърдечна недостатъчност, бременност, деца и юноши

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

ПРУ трябва да осигури, че системата за лекарствена безопасност е налична и функционираща преди продуктът да бъде пуснат на пазара.

ПРУ поема задължението да извършва проучвания и допълнителни дейности по отношение на лекарствената безопасност, описани подробно в Плана за лекарствена безопасност.

Актуализиран План за управление на риска, както е според Ръководството на СНМР за системите за управление на риска за лекарствени продукти за хуманна употреба, трябва да бъде подаден заедно с Периодичните доклади за безопасност (ПДБ), в рамките на 60 дни от настъпването на важно събитие (Лекарствена безопасност или Намаляване на риска) или когато резултатите от проучване станат налични, или при поискване от компетентен орган.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка/Еднодозови блистери (30, 60, 90, 180 и 270)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EXUBERA 1 mg прах за инхалация, предварително дозиран
Insulin human

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всеки еднодозов блистер съдържа 1 mg човешки инсулин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: манитол, глицин, натриев цитрат (като дихидрат), натриев хидроксид

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инхалация, предварително дозиран

30 x 1 перфорирани еднодозови блистера
60 x 1 перфорирани еднодозови блистера
90 x 1 перфорирани еднодозови блистера
180 x 1 перфорирани еднодозови блистера
270 x 1 перфорирани еднодозови блистера

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Инхалаторно приложение.

За употреба само с инхалатора за инсулин.

Преди употреба прочетете листовката и инструкциите за употреба на инхалатора..

Не заменяйте три блистера от 1 mg с един блистер от 3 mg. Ако блистери от 3 mg не са налични, вземете само два блистера от 1 mg като заместител.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

След отваряне на външната обвивка от фолио: да се съхранява под 25°C. Да се използва в рамките на 3 месеца след отваряне.

Да не се съхранява в хладилник или замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. № {номер}

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

EXUBERA 1 mg

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
{ВИД/ТИП}

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EXUBERA 1 mg прах за инхалация, предварително дозиран
Insulin human

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP: {ММ/ГГГГ}

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot: {номер}

5. ДРУГО

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
ФОЛИЕВА ОБВИВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EXUBERA 1 mg прах за инхалация, предварително дозиран
Insulin human

2. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инхалация, предварително дозиран
30 x 1 перфорирани еднодозови блистера

3. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Инхалаторно приложение.

Не заменяйте три блистера от 1 mg с един блистер от 3 mg. Ако блистери от 3 mg не са налични, вземете само два блистера от 1 mg като заместител.

4. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP: {ММ/ГГГГ}

5. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Limited

6. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot: {номер}

7. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**Картонена опаковка/Еднодозови блистери (60, 90, 270)****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

EXUBERA 1 mg прах за инхалация, предварително дозиран
Insulin human

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всеки еднодозов блистер съдържа 1 mg човешки инсулин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: манитол, глицин, натриев цитрат (като дихидрат), натриев хидроксид

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инхалация, предварително дозиран

Кутия, съдържаща: 60 x 1 PVC/алуминий перфорирани еднодозови блистера (2 торбички) и 2 резервни Инсулин Освобождаващи Устройства (ИОУ)

Кутия, съдържаща: 270 x 1 PVC/алуминий перфорирани еднодозови блистера (9 торбички) и 6 резервни Инсулин Освобождаващи Устройства (ИОУ)

Кутия, съдържаща: 90 x 1 PVC/алуминий перфорирани еднодозови блистера (3 торбички), 1 инхалатор за инсулин, 1 резервна камера и 6 резервни Инсулин Освобождаващи Устройства (ИОУ)

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Инхалаторно приложение.

За употреба само с инхалатора за инсулин.

Преди употреба прочетете листовката и инструкциите за употреба на инхалатора..

Не заменяйте три блистера от 1 mg с един блистер от 3 mg. Ако блистери от 3 mg не са налични, вземете само два блистера от 1 mg като заместител.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

След отваряне на външната обвивка от фолио: да се съхранява под 25°C. Да се използва в рамките на 3 месеца след отваряне.

Да не се съхранява в хладилник или замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №: {номер}

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

EXUBERA 1 mg

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка/Еднодозови блистери (30, 60, 90, 180 и 270)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EXUBERA 3 mg прах за инхалация, предварително дозиран
Insulin human

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всеки еднодозов блистер съдържа 3 mg човешки инсулин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: манитол, глицин, натриев цитрат (като дихидрат), натриев хидроксид

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инхалация, предварително дозиран

30 x 1 перфорирани еднодозови блистера
60 x 1 перфорирани еднодозови блистера
90 x 1 перфорирани еднодозови блистера
180 x 1 перфорирани еднодозови блистера
270 x 1 перфорирани еднодозови блистера

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Инхалаторно приложение.

За употреба само с инхалатора за инсулин.

Преди употреба прочетете листовката и инструкциите за употреба на инхалатора..

Не заменяйте три блистера от 1 mg с един блистер от 3 mg. Ако блистери от 3 mg не са налични, вземете само два блистера от 1 mg като заместител.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ,АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

След отваряне на външната обвивка от фолио: да се съхранява под 25°C. Да се използва в рамките на 3 месеца след отваряне.

Да не се съхранява в хладилник или замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. № {номер}

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

EXUBERA 3 mg

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
{ВИД/ТИП}

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EXUBERA 3 mg прах за инхалация, предварително дозиран
Insulin human

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP: {ММ/ГГГГ}

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot: {номер}

5. ДРУГО

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
ФОЛИЕВА ОБВИВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EXUBERA 3 mg прах за инхалация, предварително дозиран
Insulin human

2. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инхалация, предварително дозиран
30 x 1 перфорирани еднодозови блистера

3. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Инхалаторно приложение.

Не заменяйте три блистера от 1 mg с един блистер от 3 mg. Ако блистери от 3 mg не са налични, вземете само два блистера от 1 mg като заместител.

4. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP: {MM/TTTT}

5. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Limited

6. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot: {номер}

7. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**Картонена опаковка/Еднодозови блистери (60, 90, 180, 270)****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

EXUBERA 3 mg прах за инхалация, предварително дозиран
Insulin human

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всеки еднодозов блистер съдържа 3 mg човешки инсулин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: манитол, глицин, натриев цитрат (като дихидрат), натриев хидроксид

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инхалация, предварително дозиран

Кутия, съдържаща: 60 x 1 PVC/алуминий перфорирани еднодозови блистера (2 торбички) и 2 резервни Инсулин Освобождаващи Устройства (ИОУ)

Кутия, съдържаща: 90 x 1 PVC/алуминий перфорирани еднодозови блистера (3 торбички) и 2 резервни Инсулин Освобождаващи Устройства (ИОУ)

Кутия, съдържаща: 180 x 1 PVC/алуминий перфорирани еднодозови блистера (6 торбички) и 2 резервни Инсулин Освобождаващи Устройства (ИОУ)

Кутия, съдържаща: 270 x 1 PVC/алуминий перфорирани еднодозови блистера (9 торбички) и 6 резервни Инсулин Освобождаващи Устройства (ИОУ)

Кутия, съдържаща: 90 x 1 PVC/алуминий перфорирани еднодозови блистера (3 торбички), 1 инхалатор за инсулин, 1 резервна камера и 6 резервни Инсулин Освобождаващи Устройства (ИОУ)

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Инхалаторно приложение.

За употреба само с инхалатора за инсулин.

Преди употреба прочетете листовката и инструкциите за употреба на инхалатора..

Не заменяйте три блистера от 1 mg с един блистер от 3 mg. Ако блистери от 3 mg не са налични, вземете само два блистера от 1 mg като заместител.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

След отваряне на външната обвивка от фолио: да се съхранява под 25°C. Да се използва в рамките на 3 месеца след отваряне.

Да не се съхранява в хладилник или замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №: {номер}

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

EXUBERA 3 mg

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

EXUBERA 1 mg прах за инхалация, предварително дозиран
EXUBERA 3 mg прах за инхалация, предварително дозиран
Insulin human (човешки инсулин)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, специализираната в лечение на диабет медицинска сестра или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява EXUBERA и за какво се използва
2. Преди да приемете EXUBERA
3. Как да приемате EXUBERA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате EXUBERA
6. Допълнителна информация

Приемът на три отделни еднодозови блистера от 1 mg предоставя на Вашите бели дробове повече инсулин, отколкото един еднодозов блистер от 3 mg. Три еднодозови блистера от 1 mg не трябва да заменят един еднодозов блистер от 3 mg (вж. точка 2, "Обърнете специално внимание при лечението с EXUBERA", точка 3 "Как да приемате EXUBERA" и точка 6 "Допълнителна информация").

Еднодозов блистер е индивидуалната опаковка, в която е пакетирани инсулиновия прах и в останалата част на листовката ще бъде наричан "блистер".

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА EXUBERA И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

EXUBERA е прах за инхалация, съдържащ се в блистери. Съдържанието на блистерите трябва да бъде вдишано през устата Ви във Вашите бели дробове, като се използва инхалатора за инсулин.

EXUBERA е антидиабетно средство, което понижава Вашата кръвна захар.

EXUBERA е бързодействащ инсулин. Това означава, че той започва да понижава Вашата кръвна захар 10-20 минути след като го поемете, като максималният ефект е след 2 часа, а ефектът ще продължи около 6 часа

EXUBERA често се дава в комбинация с други терапии за диабет.

EXUBERA се използва за намаляване на повишена кръвна захар при възрастни пациенти със захарен диабет тип 2, които се нуждаят от инсулин.

EXUBERA може също да се използва за лечение на диабет тип 1 при възрастни, чието ниво на кръвна захар не е добре контролирано от инжекции с инсулин.

Диабетът е заболяване, при което Вашето тяло не произвежда достатъчно инсулин, за да контролира нивото на кръвната захар.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ EXUBERA

Не приемайте EXUBERA

- **Ако усещате, че настъпва хипогликемия (ниска кръвна захар).** За по-нататъшен съвет, вижте информацията в края на точка 4 "Възможни нежелани реакции" на тази листовка.
- **Ако сте алергични към инсулин** - активната съставка, съдържаща се в EXUBERA, или към някоя от другите съставки на EXUBERA. Ако предполагате алергия към EXUBERA, незабавно говорете с Вашия лекар.
- **Ако пушите, или ако сте пушили през последните шест месеца,** не трябва да приемате EXUBERA, тъй като може да имате допълнителен риск от хипогликемия (много ниска кръвна захар). Моля, говорете незабавно с Вашия лекар, ако вземате EXUBERA и възобновите пушенето или сте пушили през последните 6 месеца, преди да започнете да приемате EXUBERA.
- Ако имате лошо контролирана, нестабилна или тежка астма.
- Ако имате тежка (фаза III и IV по GOLD) Хронична Обструктивна Белодробна Болест (ХОББ).

Обърнете специално внимание при лечението с EXUBERA

Моля, спазвайте строго инструкциите за дозиране, мониториране (кръвни и уринни тестове), диета и физическа активност (физическа работа и упражнения), както са обсъдени с Вашия лекар или медицинска сестра.

Преди да започнете да приемате EXUBERA, Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви кажат как да използвате правилно инхалатора. Моля, внимателно прочетете също "Инструкции за Употреба" на инхалатора в края на листовката, преди да приемате EXUBERA. Уверете се, че можете да използвате правилно инхалатора, тъй като това може да повлияе количеството инсулин, което вдишвате.

Трябва да избягвате приема на EXUBERA в условията на влага, напр. в баня след горещ душ, тъй като това обикновено ще Ви даде по-малка доза инсулин, отколкото се нуждаете (за съвет вж. "Инструкции за Употреба" в края на листовката).

Ако по време на употреба случайно изложите Вашия инхалатор на влажни условия, това обикновено ще намали дозата инсулин, която приемате. В този случай, трябва да смените Инсулин Освобождаващото Устройство (ИОУ) преди Вашето следващо инхалиране.

Дозиране

На базата на телесното Ви тегло, Вашият лекар ще Ви предпише началната доза на EXUBERA, приемана преди хранене. Това може да включва смес от блистер от 1 mg (зелено оцветен) и блистер от 3 mg (синьо оцветен). Важно е точно да спазвате указанията на Вашия лекар.

Еднодозов блистер от 1 mg е приблизително равен на 3 IU бързодействащ подкожен инсулин, а еднодозов блистер от 3 mg е приблизително равен на 8 IU бързодействащ подкожен инсулин

Може да се наложат корекции на дозата въз основа на обема на храната и хранителното съдържание, периода на деня (по-големи нужди от инсулин сутринта), концентрацията на кръвната захар преди хранене, скорошно или предвиджано физическо натоварване.

Не използвайте три отделни блистера от 1 mg вместо един блистер от 3 mg, тъй като това ще ви даде много по-висока доза инсулин (вж. "Как да приемате EXUBERA" за допълнителен съвет).

Ако имате ниско телесно тегло, попитайте Вашия лекар дали можете да използвате EXUBERA. Ако се нуждаете от титриране на дози, по-малки от 1 mg, препоръчва се да не употребявате EXUBERA (вж. точка 3 "Как да приемате EXUBERA" за допълнителен съвет и точка 6 "Допълнителна информация").

Специални групи пациенти

Ако Вашият черен дроб или бъбреци не функционират добре, говорете с Вашия лекар, който може да Ви посъветва да използвате по-ниски дози инсулин.

Ако сте под 18 годишна възраст, моля говорете с Вашия лекар, тъй като използването на EXUBERA не се препоръчва при пациенти под 18 годишна възраст.

Опитът с EXUBERA при пациенти над 75 години е малък.

Опитът с EXUBERA при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност е много малък. EXUBERA не се препоръчва, ако имате дихателни затруднения със застойна сърдечна недостатъчност.

Белодробни заболявания

Говорете с Вашия лекар, ако имате някакво белодробно заболяване като астма, емфизем или хроничен бронхит. EXUBERA не се препоръчва за пациенти с белодробно заболяване. Също така, ако изпитвате дихателни затруднения, които преди това не сте обсъждали с Вашия лекар, трябва да ги обсъдите преди да започнете лечението с EXUBERA .

Преди началото на лечението, Вашият лекар ще направи обикновен тест върху белодробната Ви функция, за да реши дали EXUBERA е подходящото за Вас лечение. След като започнете лечението, Вашият лекар ще провери отново белодробната Ви функция след 6 месеца, както и по друго време, за да види доколко добре понасяте EXUBERA .

Ако забележите незабавно и тежко влошаване на дишането Ви скоро след приемане на доза EXUBERA, трябва да прекратите приема на EXUBERA и веднага да кажете на Вашия лекар или да отидете до спешното отделение в най-близката до Вас болница.

Трябва също да кажете на Вашия лекар, ако развивате други засилващи се дихателни затруднения, докато приемате EXUBERA.

Болести и наранявания

Ако сте болен или имате голямо нараняване, Вашата кръвна захар може да се повиши (хипергликемия) или ако не се храните достатъчно, Вашата кръвна захар може да стане твърде ниска (хипогликемия). В тези ситуации, овладяването на Вашия диабет може да изисква много грижи и може да се наложи да потърсите съвет от Вашия лекар или медицинска сестра.

Ако имате инфекция на дихателните пътища (като например бронхит или инфекция на горния респираторен тракт), докато вземате EXUBERA, трябва често да измервате Вашата кръвна захар и може да имате нужда от корекция на Вашата доза EXUBERA. Моля, говорете с Вашия лекар, ако имате проблеми с прилагането на EXUBERA или с контролирането на Вашата кръвна захар. Липсва опит с EXUBERA при пациенти с дълбока инфекция на белите дробове (пневмония).

Моля, вижте края на точка 4 за важна информация относно хипогликемия и хипергликемия, и лечението им.

Пътуване

Преди пътуване се посъветвайте с Вашия лекар или медицинска сестра относно интервалите за хранене и прилагането на инсулин, докато пътувате, за възможните ефекти от промяна на различните часови зони върху нивата и контрола на кръвната захар, както и за наличието на EXUBERA в страните, които посещавате.

Прием на други лекарства:

Някои лекарства предизвикват понижаване на нивото на кръвната захар, някои го повишават, а други (в зависимост от ситуацията) могат да имат и двата ефекта. Във всеки случай, може да бъде необходимо да коригирате Вашата дозировка на инсулин, за да избегнете твърде ниски или твърде високи нива на кръвна захар. Бъдете внимателни не само, когато започнете друго лекарство, но и когато го спирате.

Кажете на Вашия лекар за всички лекарства, които вземате, включително за тези, които сте купили без рецепта (от аптека или от друг магазин). Преди да употребите лекарство, питайте Вашия лекар дали то може да повлияе нивото на Вашата кръвна захар и какво трябва да предприемете (ако е необходимо).

Лекарствата, които могат да предизвикат намаляване на Вашата кръвна захар, включват антидиабетни таблетки, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) (използвани за лечението на някои заболявания на сърцето, високо кръвно налягане или повишен протеин/албумин в урината), моноамин-оксидазни (MAO) инхибитори (използвани за лечението на депресия), някои бета-блокери (използвани за лечението на някои заболявания на сърцето и високо кръвно налягане), салицилати (напр. аспирин, използван за облекчаване на болка и леко повишена температура) и сулфонамидни антибиотици.

Лекарствата, които могат да предизвикат повишение на Вашата кръвна захар, включват кортикостероиди (използвани за лечение на възпалителни състояния, с изключение на локалното им прилагане), даназол (използван за лечението на някои хормонални нарушения у жени), перорални контрацептивни средства (използвани за контрол на раждаемостта), тиреоидни хормони (използвани за лечението на нарушена функция на щитовидната жлеза), растежни хормони (използвани при ендокринни състояния), симпатикомиметични средства (използвани при лечението на астма) и тиазиди (използвани при специални ендокринни състояния).

Употребата на бронходилататор (облекчаващ инхалатор) за астма или други състояния на дихателните пътища може да предизвика по-изразено понижаване на кръвната захар в отговор на инхалирания инсулин (вж. точка 2 "Не приемайте EXUBERA" и точка 2 "Обърнете специално внимание при лечението с EXUBERA").

Нивото на Вашата кръвна захар може да се понижи или повиши, ако вземате бета-блокери или пиете алкохол. Бета блокерите могат да отслабят предупреждаващите симптоми на хипогликемична реакция или напълно да ги потиснат. Алкохолът може да засили действието на инсулина и да предизвика ниски нива на кръвната захар. Използваният при специални ендокринни състояния октреотид/ланреотид може да промени нуждата от инсулин.

Ако пушите, количеството на резорбирания от Вашето тяло инсулин ще бъде повишено и ще имате по-голяма опасност от хипогликемия. Ако вземате EXUBERA, не пушете (вж. точка 2 "Не приемайте EXUBERA").

За разлика от това, излагането на дим от цигарите на други хора може да намали количеството инсулин, което резорбира Вашето тяло.

Бременност и кърмене

Липсва опит от приложение на EXUBERA при бременни жени. EXUBERA не трябва да се приема по време на бременност. Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако

планирате да забременеете или ако вече сте бременна. Вашият лекар може да замести EXUBERA с инжекционен инсулин за Вашия диабет. Вашата дозировка на инсулин може да се нуждае от промяна по време на бременност и след раждането. Внимателният контрол на Вашия диабет и предотвратяването на хипогликемия са важни за здравето на Вашето бебе.

Ако кърмите, консултирайте се с Вашия лекар, тъй като може да се нуждаете от корекция на Вашите дози инсулин и Вашата диета.

Шофиране и работа с машини

Вашата способност да се концентрирате или реагирате може да бъде намалена, ако имате твърде ниска кръвна захар (хипогликемия). Моля, помнете за този възможен проблем при всички възможни ситуации, при които можете да изложите себе си и другите на опасност (напр. шофиране или работа с машини). Трябва да се свържете с Вашия лекар относно целесъобразността да шофирате, ако имате:

- Чести случаи на хипогликемия;
- Намалени или липсващи предупредителни признаци на хипогликемия.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ EXUBERA

EXUBERA трябва да се приема в рамките на 10 минути преди започване на хранене.

Вашият лекар ще реши от колко EXUBERA се нуждаете първоначално, изхождайки от Вашето тегло и ще препоръча евентуалните промени след това, въз основа на Вашата диета и общото физическо натоварване.

Блистер от 1 mg EXUBERA Ви дава приблизително същата доза инсулин като 3 IU подкожно инжектиран бързодействащ човешки инсулин. Блистер от 3 mg EXUBERA Ви дава приблизително същата доза инсулин като 8 IU подкожно инжектиран бързодействащ човешки инсулин. Ако имате ниско телесно тегло, попитайте Вашия лекар дали може да използвате EXUBERA. Ако се нуждаете от титриране на дози по-малки от 1 mg, препоръчва се да не използвате EXUBERA.

Преди да приемете Вашата доза, винаги се грижете да разполагате с необходимия брой блистери с подходяща доза EXUBERA. Важно е, да приемате броя блистери от 1 mg и 3 mg, който Вашият лекар препоръчва в комбинацията, за която той или тя ви съветват.

Не използвайте три блистера от 1 mg вместо един блистер от 3 mg, тъй като това ще Ви даде много по-голяма доза инсулин. Ако временно нямате блистери от 3 mg, трябва да използвате два блистера от 1 mg и стриктно да контролирате нивата на Вашата кръвна захар. Трябва да се свържете, колкото се може по-бързо, с Вашия лекар или фармацевт, за да получите повече блистери от 3 mg. Ако сте несигурен, свържете се с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Подготовка за прием на EXUBERA

За да използвате блистер EXUBERA, най-напред отделете блистера от държателя, като го откъснете по линията за късане (перфорацията).

Не отваряйте съдържащия EXUBERA блистер. Последният ще бъде пробит вътре в инхалатора, когато го използвате. Не поглъщайте съдържимото на блистера.

EXUBERA трябва само да бъде вдишвана през устата Ви и трябва да бъде приемана само чрез Вашия инхалатор за инсулин.

Винаги следвайте указанията на Вашия лекар относно това кога и как да приемате EXUBERA. Моля, вижте "Инструкциите за употреба" в края на листовката за съвет как да използвате вашия инхалатор за инсулин и как да се грижете за него. Попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, ако имате някакви въпроси относно EXUBERA или инхалатора за инсулин.

Грешки в дозирането

Моля, обсъдете с Вашия лекар какво трябва да правите, ако сте взели твърде много или твърде малко EXUBERA, или ако сте пропуснали една доза, така че да знаете какво е необходимо да се прави.

- **Ако сте приели повече от необходимата доза инсулин**, може да развиете хипогликемия. Проверявайте често Вашата кръвна захар. Обикновено, за да предотвратите хипогликемия, трябва да поемете повече храна и да измервате Вашата кръвна захар. За информация относно лечението на хипогликемия, вижте края на точка 4 "Възможни нежелани реакции".

- **Ако сте пропуснали да приемете доза инсулин или ако сте взели твърде малка доза**, нивото на Вашата кръвна захар може да стане твърде високо. Проверявайте често Вашата кръвна захар. За допълнителна информация относно хипергликемия, вижте края на точка 4 "Възможни нежелани реакции".

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, EXUBERA може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани реакции

(Наблюдавани при повече от 1 на 10 пациенти)

Хипогликемия – Както при всяко лечение с инсулин, най-честата нежелана реакция при EXUBERA е хипогликемия (твърде ниска кръвна захар). Моля, вижте края на този точка за важна допълнителна информация за хипогликемия и нейното лечение.

Кашлица – В рамките на секунди или минути след инхалиране на EXUBERA може да се появи кашлица. Кашлицата обикновено е лека и често се подобрява с течение на времето.

Чести нежелани реакции

(Наблюдавани при по-малко от 1 на 10, но при повече от 1 на 100 пациенти)

Често съобщаваните нежелани реакции са лек до умерен задух (диспнея), продуктивна кашлица, дразнене на гърлото и сухота в гърлото.

Нечести нежелани реакции

(Наблюдавани при по-малко от 1 на 100, но при повече от 1 на 1000 пациенти)

Нечести нежелани реакции са възпаление на гърлото (фарингит), кръвотечение от носа (епистаксис), стесняване на дихателните пътища със затруднения в дишането (bronхоспазм), хриптене, промяна на гласа (дисфония), болка в гърлото (фаринго-ларингеална болка), нарушения на сливиците, сухота в устата и болка в гърдите.

Други нежелани реакции

Някои пациенти са получили течност в белодробната обвивка (плеврален излив).

Лечението с инсулин може да предизвика образуване от организма на антитела към инсулин (съединения, които се свързват към инсулина). Развитието на такива антитела се наблюдава по-често при пациенти, лекувани с EXUBERA, в сравнение с подкожен инсулин. Въпреки че може да се образуват такива антитела, те нямат никакъв ефект върху контрола на Вашата кръвна захар.

По време на лечение с EXUBERA, може да се появи малко намаление във Вашата белодробна функция, въпреки че можете да не забележите никакви симптоми. Тази промяна настъпва в рамките на първите месеци от лечението и обикновено не се влошава при продължаване на лечението. Ако преустановите терапията с EXUBERA, белодробната Ви функция обикновено се възвръща до Вашето нормално ниво. Ако забележите промяна в дишането си, докато приемате EXUBERA, информирайте Вашия лекар.

Тежките алергични реакции към инсулин са твърде редки. Такива реакции към инсулин или към другите съставки могат да предизвикат кожни реакции, силно набъбване на кожата или лигавиците (ангио-едем), задух, спадане на кръвното налягане и могат да станат животозастрашаващи.

След започване на лечение с инсулин, могат да се появят промени в зрението Ви. Тези промени обикновено са леки и отзвучават с времето.

Лечението с инсулин може също да предизвика временно събиране на вода в тялото с подуване на прасците и глезените.

Ако някоя от тези нежелани реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

Ако Вашата кръвна захар е твърде ниска (хипогликемия)

Нивата на Вашата кръвна захар може да се понижат твърде много, ако например:

- Вземате твърде много инсулин;
- Пропускате хранения или ги забавяте;
- Не се храните достатъчно или ядете храна, съдържаща по-малко въглехидрати от нормалното (захар и съединения подобни на захарта се наричат въглехидрати; изкуствените подсладители, обаче, НЕ са въглехидрати);
- Губите или не можете да консумирате въглехидрати поради повръщане или разстройство;
- Пиете алкохол, особено ако не ядете много;
- Правите повече физически упражнения, отколкото обикновено или имате различен тип физическа активност;
- Възстановявате се от нараняване или операция, или от друг стрес;
- Възстановявате се от заболяване с висока температура или от друга болест;
- Вземате или сте спрели да вземате определени други лекарства (вж. точка 2, "Прием на други лекарства");

Хипогликемия (ниски нива на кръвна захар) също е по-вероятно да се прояви, ако:

- Току-що сте започнали лечение с инсулин или сте преминали към друг инсулинов продукт;
- Нивата на Вашата кръвна захар са почти нормални или са нестабилни;
- Страдате от тежка бъбречна или чернодробна болест или от някое друго заболяване, като например хипотиреоидизъм.

Симптоми, които Ви подсказват, че нивото на Вашата кръвна захар намалява твърде много или твърде бързо могат да бъдат например: потене, студена и влажна кожа, безпокойство, ускорена сърдечна дейност, високо кръвно налягане, прескачане на сърцето и неритмична сърдечна дейност, болка в гърдите (ангина пекторис). Тези симптоми често се развиват преди симптомите на ниско ниво на захарта в мозъка.

Следните симптоми показват ниско ниво на захарта в мозъка: главоболия, силен глад, гадене, повръщане, уморемост, сънливост, нарушения на съня, неспокойствие, агресивно поведение, пропуски в концентрирането, нарушени реакции, депресия, объркване, нарушения в говора (понякога пълна загуба на говора), зрителни смущения, треперене, парализа, усещане за убождане (парестезия), вцепеняване и усещане за изтръпване в областта на устата, замаяност, загуба на самоконтрол, неспособност да се грижиш за себе си, конвулсии, загуба на съзнание.

Първите симптоми, които Ви дават сигнал за хипогликемия ("предупредителни симптоми") могат да се променят, да бъдат по-слаби или могат изобщо да липсват, ако:

- Вие сте в напреднала възраст;
- Вие имате диабет от дълго време;
- Поради диабет Вие страдате от определен тип неврологично заболяване (автономна невропатия);
- Вие наскоро сте получили хипогликемия (напр. предния ден) или ако тя се развива бавно;
- Вие имате почти нормални или поне значително подобрени нива на кръвната захар;
- Вие вземате или сте вземали определени други лекарства (вж. точка 2, "Прием на други лекарства").

В такъв случай може да развиете тежка хипогликемия и дори да загубите съзнание преди да разберете за проблема. Опитайте се винаги да разпознавате Вашите предупредителни симптоми. Ако е необходимо, по-честото измерване на кръвната захар може да помогне за откриване на леки хипогликемични епизоди, които иначе може да бъдат пропуснати. Когато не сте уверени в разпознаването на Вашите предупредителни симптоми, избягвайте ситуации (напр. шофиране), при които Вие или други биха били изложени на опасност поради хипогликемия.

Какво да правите в случай на хипогликемия

1. Не вземайте повече инсулин. Веднага вземете 10-20 грама захар, като например глюкоза, захарни бучки или подсладена със захар напитка. (За да видите колко представлява това, измерете веднъж като лъжици или бучки захар, или таблетки глюкоза). Предупреждение: моля, помнете, че изкуствените подсладителни храни с изкуствени подсладителни (напр. диетични напитки) не помагат при хипогликемия.
2. След това изяжте нещо, което има дълготраен повишаващ ефект върху Вашата кръвна захар (напр. хляб). Вашият лекар или медицинска сестра ще трябва да са обсъдили това с Вас.
3. Ако отново се появи хипогликемия, вземете още 10-20 грама захар.
4. Ако не можете да контролирате хипогликемията или тя се повтаря, незабавно говорете с лекар.

Винаги носете с Вас малко захар (поне 20 грама)

Ако не можете да преглъщате или сте в безсъзнание, Вие ще се нуждаете от инжектиране на глюкоза или глюкагон (лекарство, което повишава кръвната захар). Тези инжекции могат да бъдат оправдани дори, ако не е сигурно, че имате хипогликемия.

Препоръчително е да измерите Вашата кръвна захар веднага след приемане на глюкоза, за да проверите дали наистина имате хипогликемия.

Ако Вашата кръвна захар е твърде висока (хипергликемия)

Нивото на Вашата кръвна захар може да бъде твърде високо, ако например:

- Вие не сте взели достатъчно инсулин или той е станал по-слабо ефективен, напр. поради неправилно съхраняване;
- Вие правите по-малко физически усилия, намирате се под стрес (емоционално изтощение, възбуда) или имате нараняване, операция, болест с температура или определени други заболявания;
- Вие вземате или сте вземали определени други лекарства (вж. точка 2, "Прием на други лекарства").

Симптоми, които могат да ви подскажат, че нивата на Вашата кръвна захар са твърде високи:

Жажда, повишена нужда да уринирате, умора, суха кожа, зачервяване на лицето, загуба на апетит, ниско кръвно налягане, ускорен пулс, и глюкоза и кетонери в урината могат да бъдат признаци на твърде висока кръвна захар. Стомашна болка, учестено и дълбоко дишане, сънливост или дори загуба на съзнанието могат да бъдат признаци на сериозно състояние (кетацидоза), резултат от липса на инсулин.

Измерете нивото на Вашата кръвна захар и Вашата урина за кетони веднага щом някой от тези симптоми на хипергликемия се появи, както е описано по-горе. Тежка хипергликемия или кетацидоза трябва винаги да се лекува от лекар, по правило в болница.

Носете с Вас някаква информация, която да показва, че сте диабетик.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ EXUBERA

Съхранявайте на място недостъпно за деца.

Съхранявайте под 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

След отваряне на външната обвивка от фолио: Да се съхранява под 25°C и да се използва в рамките на 3 месеца след отварянето. Блистери да не се съхраняват в хладилник или замразяват.

Да не се използва EXUBERA, ако забележите, че блистерът не е запечатан както трябва или е повреден.

Да не се използва EXUBERA след срока за годност (Годен до:), отбелязан върху опаковката или еднородовите блистери.

За указания как да се грижите за Вашия инхалатор за инсулин, вижте "Инструкции за Употреба" в края на листовката.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа EXUBERA

- Активното вещество е човешки инсулин. Всеки еднородов блистер съдържа 1 mg или 3 mg от активното вещество човешки инсулин.
- Другите съставки на са: манитол, глицин, натриев цитрат (като дихидрат) и натриев хидроксид.

Приемът на три отделни блистера от 1 mg дава на Вашите бели дробове повече инсулин, отколкото един блистер от 3 mg. Три блистера от 1 mg не трябва да заместват един блистер от 3 mg (вж. точка 2 „Обърнете специално внимание при лечението с EXUBERA” и точка 3 „Как да приемате EXUBERA”).

Как изглежда EXUBERA и какво съдържа опаковката

EXUBERA е прах за инхалация, предварително дозиран, доставян като откъсващи се еднородови блистери, маркирани или с "1 mg EXUBERA" със зелено мастило, или с "3 mg EXUBERA" със синьо мастило. За продукта от 1 mg, държателят на картата с блистери има една изпъкнала резка с индивидуални блистери, шамповани с една издадена точка всеки. За продукта от 3 mg държателят на картата с блистери има три изпъкнали резки с индивидуални блистери, шамповани с три издадени точки всеки. На всяка карта има по 6 блистера, а във всеки контейнер – по 5 карти. Контейнерът е запечатан в торбичка от пластмасово фолио заедно със сушител, който съхранява лекарството сухо и не трябва да се яде.

EXUBERA е налична в следните опаковки:

- Опаковка, съдържаща 30, 60, 90, 180 и 270 x 1 от 1 mg PVC/алуминий перфорирани еднодозови блистера
- Опаковка, съдържаща 30, 60, 90, 180 и 270 x 1 от 3 mg PVC/алуминий перфорирани еднодозови блистера
- Опаковка, съдържаща 60 x 1 от 1 mg PVC/алуминий перфорирани еднодозови блистера (2 торбички) и 2 резервни Инсулин Освобождаващи Устройства (ИОУ)
- Опаковка, съдържаща 270 x 1 от 1 mg PVC/алуминий перфорирани еднодозови блистера (9 торбички) и 6 резервни Инсулин Освобождаващи Устройства (ИОУ)
- Опаковка, съдържаща 60 x 1 от 3 mg PVC/алуминий перфорирани еднодозови блистера (2 торбички) и 2 резервни Инсулин Освобождаващи Устройства (ИОУ)
- Опаковка, съдържаща 90 x 1 от 3 mg PVC/алуминий перфорирани еднодозови блистера (3 торбички) и 2 резервни Инсулин Освобождаващи Устройства (ИОУ)
- Опаковка, съдържаща 180 x 1 от 3 mg PVC/алуминий перфорирани еднодозови блистера (6 торбички) и 2 резервни Инсулин Освобождаващи Устройства (ИОУ)
- Опаковка, съдържаща 270 x 1 от 3 mg PVC/алуминий перфорирани еднодозови блистера (9 торбички) и 6 резервни Инсулин Освобождаващи Устройства (ИОУ)
- Кит, съдържащ 90 x 1 от 1 mg PVC/алуминий перфорирани еднодозови блистера (3 торбички), 1 инхалатор за инсулин, 1 резервна камера и 6 резервни Инсулин Освобождаващи Устройства (ИОУ)
- Кит, съдържащ 90 x 1 от 3 mg PVC/алуминий перфорирани еднодозови блистера (3 торбички), 1 инхалатор за инсулин, 1 резервна камера и 6 резервни Инсулин Освобождаващи Устройства (ИОУ)

На разположение са допълнителни опаковки от инхалатор, инсулин освобождаващо устройство и камера.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежателят на разрешението за употреба е PFIZER EUROPE MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, England CT13 9NJ.

Производителят е Heinrich Mack Nachf. GmbH & Co. KG, Heinrich Mack Strasse 35, 89257, Illertissen, Germany.

За всякаква информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния Център за Клиенти на EXUBERA.

België /Belgique / Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

EXUBERA Kliendi Tugikeskus
Tel: + 372 6 405 328

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

EXUBERA neytendabjónusta

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

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

Дата на последно одобрение на листовката {мм /гггг}.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Инструкции за използване на инхалатора за инсулин

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате Вашия инхалатор за инсулин.

Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.

Преди да използвате Вашия инхалатор за инсулин, винаги бъдете сигурни, че разполагате с правилните блистери.

Също така, прочетете Листовката с Информация за Пациента за ЕКЗУБЕРА 1 mg и 3 mg прах за инхалация, предварително дозиран.

ЗАМЯНА НА ВАШИЯ ИНХАЛАТОР И НА ИНСУЛИН ОСВОБОЖДАВАЩОТО УСТРОЙСТВО (ИОУ)

Трябва да сменяте Вашия инхалатор за инсулин веднъж годишно, от датата на първото използване на инхалатора. Трябва да сменяте ИОУ във Вашия инхалатор за инсулин на всеки 2 седмици. ИОУ трябва да бъде сменено след случайно излагане на висока влага, напр. горещ душ.

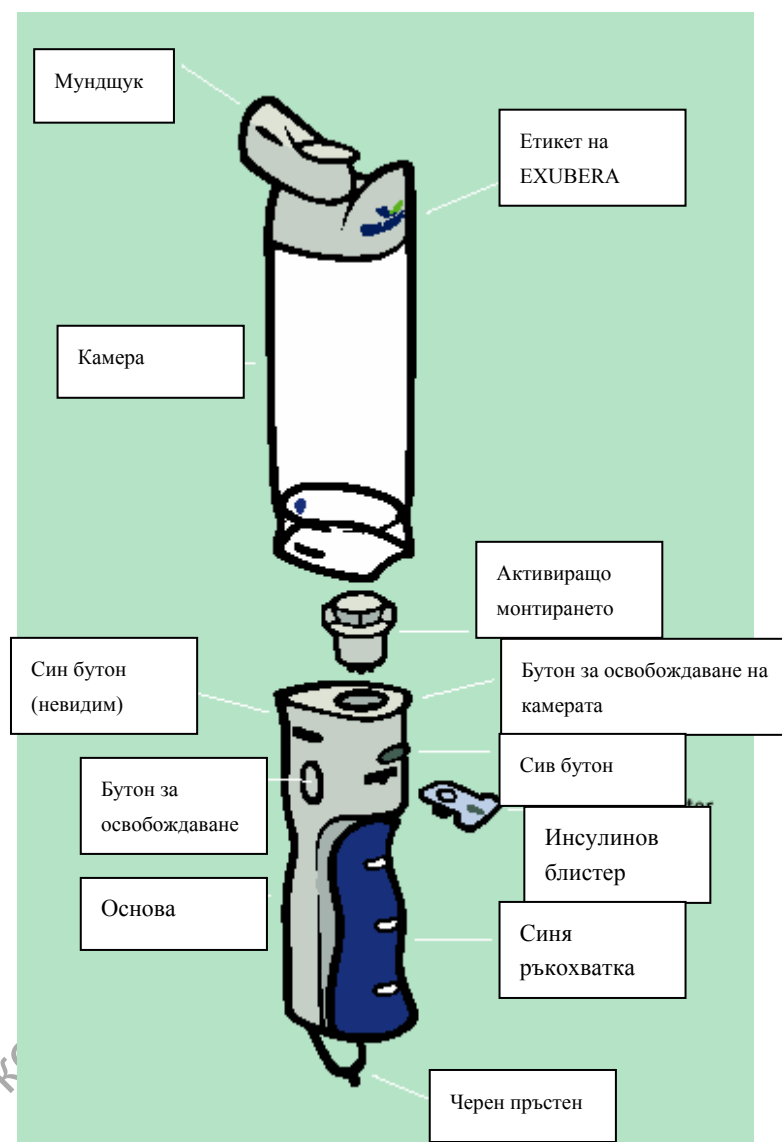
КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ ВАШИЯ ИНХАЛАТОР ЗА ИНСУЛИН

Съхранявайте на място недостъпно за деца.

Съхранявайте инхалатора за инсулин на сухо място при стайна температура.

Не съхранявайте инхалатора за инсулин в хладилник или фризер.

**ЗАПОЗНАЙТЕ СЕ С
ЧАСТИТЕ НА ВАШИЯ
ИНХАЛАТОР ЗА ИНСУЛИН**

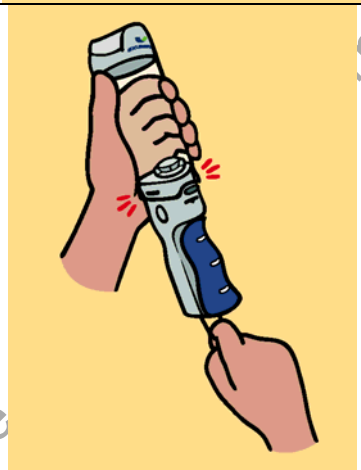


КАК ДА ПРИЕТЕ ВАШАТА ДОЗА

1. Подгответе Вашия инсулинов инхалатор

Вземете инхалатора за инсулин в ръката си. Уверете се, че думата "EXUBERA" в горната му част е обърната към Вас.

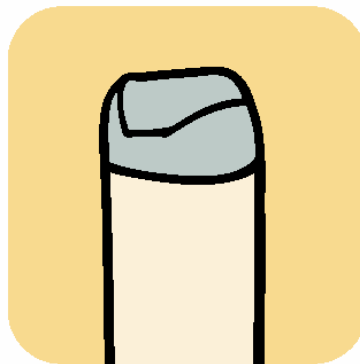


Хванете черния пръстен в основата и чрез него изтеглете долната част извън камерата.	
Ще чуете изщракване, когато инхалаторът е напълно изтеглен и застопорен на място. Дъното на камерата ТРЯБВА да бъде над сивия бутон.	

2. Заредете Вашия блистер с инсулин Хванете блистера с инсулин за върха с надписа нагоре и с насочен към инхалатора улей, вкарайте блистера. Блистерът от 1 mg е отпечатан със зелено мастило и има една издадена точка на изпъкналия край на всеки блистер. Блистерът от 3 mg е отпечатан със синьо мастило и има три издадени точки на изпъкналия край на всеки блистер. Издадените точки могат да бъдат усетени, дори ако блистерът е вече поставен, за да се подсигури, че се използва правилната доза.	
Плъзнете блистера с инсулин напред в блистерния жлеб, докато спре да се движи.	

3. Подгответе се да приемете Вашата доза

Уверете се, че мундшукът е затворен.



Издърпайте, докъдето може синята ръкохватка.



Притиснете ръкохватката, докато се затвори с щракване.

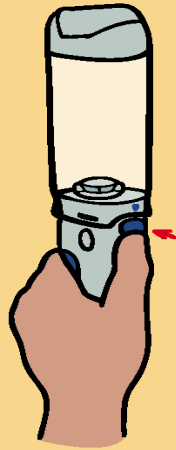
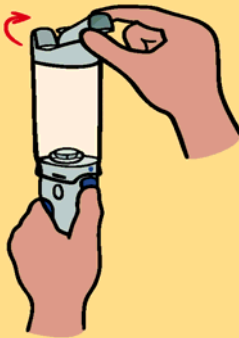


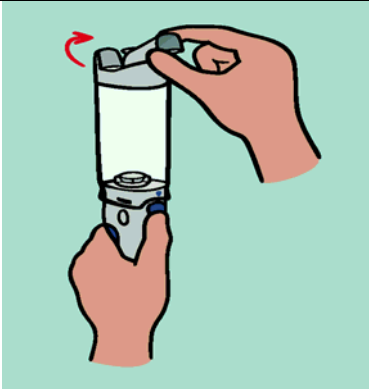
Станете или седнете изправени.

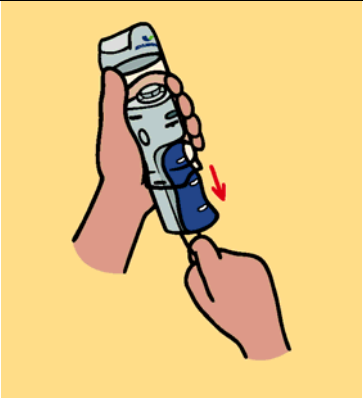
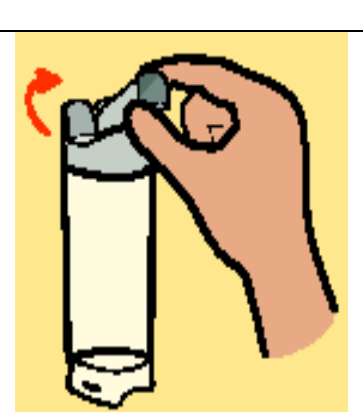
Издишайте нормално.

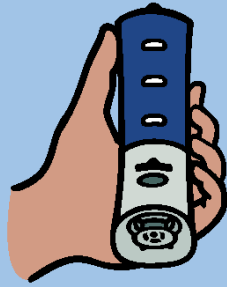


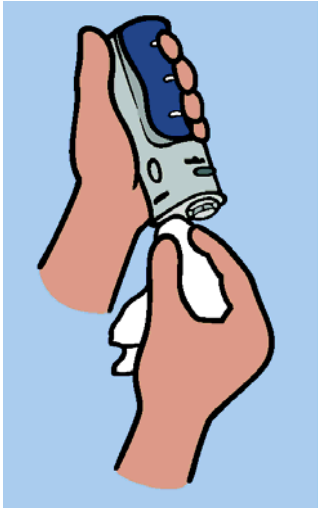
4. Инхалирайте Вашата доза инсулин

Изпълнете следващите стъпки в непосредствена последователност. Хванете инхалатора за инсулин изправен, с обърнат към Вас син бутон. Натиснете синия бутон, докато щракне и следете за поява на облак от инсулин в камерата.	
След появата на облак, веднага завъртете мундшука. Сега мундшукът трябва да е насочен към Вас.	
Веднага прилепете плътно устните си около мундшука, така че инсулинът да не излети. Не блокирайте отвора на мундшука с езика или зъбите си. Не духайте в мундшука. Бавно и дълбоко вдишайте облакът от инсулин с едно вдишване през устата.	
Не духайте в мундшука. Извадете мундшука от устата си. Затворете устата си и задръжте дишането си за 5 секунди. Издишайте нормално.	
5. След приема на Вашата доза	

Завъртете мундука обратно към неговото затворено положение.	
Натиснете сивия бутон и издърпайте инсулиновия блистер. Ако имате нужда от още блистер(и), като част от Вашата доза, повторете стъпки 2, 3 и 4.	
6. След приключване на приема на Вашата доза	
Притиснете едновременно двата освобождаващи камерата бутона, отстрани на основата. За съхранение, пъхнете обратно основата в камерата.	
КАК ДА СЕ ГРИЖИТЕ ЗА ВАШИЯ ИНХАЛАТОР ЗА ИНСУЛИН	
Важно е да следвате тези стъпки, така че Вашият инхалатор за инсулин да бъде чист и да работи правилно.	
Разглобете Вашия инхалатор за инсулин	
Хванете в ръка инхалаторът за инсулин. Уверете се, че думата "EXUBERA" в горната част да е насочена към Вас.	

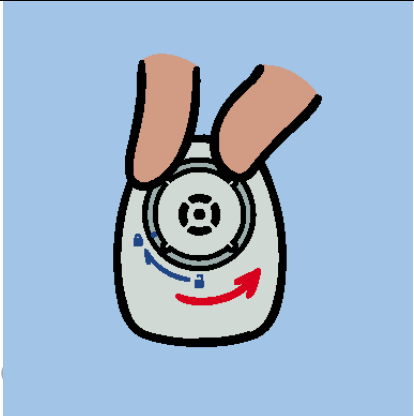
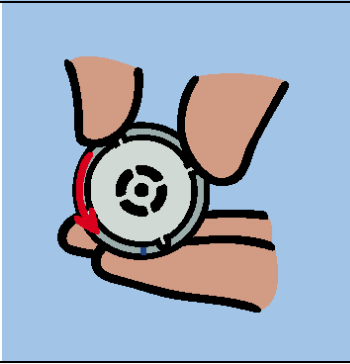
Хванете черния пръстен в основата и чрез него изтеглете долната част извън камерата.	
С едната ръка, притиснете едновременно двата освобождаващи камерата бутона от страни на основата, докато с другата ръка издърпате напълно основата извън камерата	
Почистване	
Камера и мундшук – веднъж седмично	
Как	
Разглобете Вашия инхалатор за инсулин. Завъртете мундшука в отворено положение. Виж по-горе.	
Намокрете чиста мека кърпа и използвайте мек	

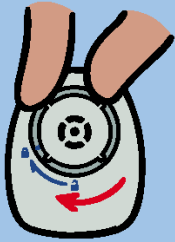
течен сапун да изтриете отвън и отвътре камерата и мундшука. НЕ ПОСТАВЯЙТЕ камерата в миялна машина.	
Изплакнете хубаво с топла вода сапуна от камерата и мундшука.	
Оставете ги да изсъхнат на въздух. Уверете се, че не са останали водни капчици и след това затворете мундшука. Сглобете отново основата и камерата.	
За инструкции относно начина на сглобяване на основата и камерата, вижте в раздела ”Сглобете Вашия инхалатор за инсулин”.	
Ако измитата камера не е изсъхнала преди приема на следващата доза, използвайте резервната камера.	
Основата – веднъж седмично	

Как	
Не поставяйте основата във вода. Не мокрете вътрешността на ИОУ. Не използвайте сапун или друг почистващ препарат. Навлажнете с вода чиста мека кърпа. Докато почиствате горната част на основата, внимавайте да не попадне вода в ИОУ. Не изваждайте ИОУ през това време. Дръжте затворена синята ръкохватка. Изтрийте само ГОРНАТА и ВЪНШНАТА повърхност на основата. Не изтривайте блистерния жлеб.	

Сглобете Вашия инхалатор за инсулин Изравнете горната част на основата с отворения край на камерата. Синята точка на дъното на камерата трябва да бъде от страната на синята ръкохватка. Притиснете едновременно двата освобождаващи камерата бутона от страни на основата. За съхранение, вкарайте обратно основата в камерата.	
Съхранявайте Вашия инхалатор за инсулин на сухо място при стайна температура.	
ЗАМЯНА НА ВАШЕТО ИНСУЛИН-ОСВОБОЖДАЩО УСТРОЙСТВО (ИОУ)	

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Смяна на ИОУ На всеки 2 седмици Трябва да избягвате приема на EXUBERA при влажни условия, напр. в баня след горещ душ, тъй като това обикновено ще Ви даде по-малка от необходимата Ви доза инсулин (вижте в листовката информацията за блистерите). Ако по време на употреба случайно изложите Вашия инхалатор на влажни условия, това обикновено ще намали дозата инсулин, която приемате. В този случай, трябва да смените ИОУ преди следващата инхалация.	
Как <u>Извадете използваното ИОУ.</u> Докато отделяте камерата от основата (вижте "Разглобете Вашия инхалатор за инсулин"), дръжте основата в ръката си със сивия бутон обърнат към Вас. Завъртете използваното ИОУ около четвърт оборот, в посока обратна на часовниковата стрелка, към символа "отключено".	
Изтеглете използваното ИОУ нагоре и навън от Основата, и го махнете. Изхвърлете по безопасен начин използваното ИОУ, според местните изисквания или се консултирайте с Вашия медицински специалист.	
<u>Сложете ново ИОУ.</u> Извадете ИОУ от опаковката му. Хванете новото ИОУ, така че горната му част да е насочена към Вас. На него ще видите синя линия. Докато държите с една ръка ИОУ, завъртете докрай горната част в посока обратна на часовниковата стрелка.	

Изравнете синята линия в горната част на ИОУ със символа ”отключено” в горната част на основата. Внимателно пъхнете ИОУ в основата. Не насилвайте, то трябва лесно да легне на място. (Ако новото ИОУ не ляга на мястото си или се нагласява трудно, изтеглете го и опитайте отново).	
Обърнете горната част на ИОУ в посока на часовниковата стрелка, докато синята линия достигне до символа ”заклучено” в горната част на основата. Новото ИОУ вече е заключено на мястото си.	

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен