

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).

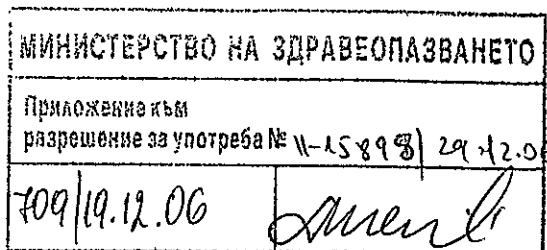
Произведен чрез рекомбинантна ДНК-технология в *Escherichia coli*.

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 титриране на дозата на титрационни 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 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 последователна 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.

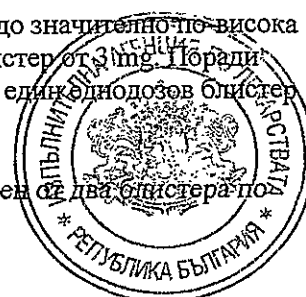
Ако по време на използване инхалаторът за инсулин по невнимание бъде изложен на условия с изключително висока влажност, това може да намали дозата на инсулин, освободена от инхалатора. В такъв случай Инсулин Освобождаващото Устройство (ИОУ) трябва да бъде сменено преди следващото инхалиране (вж. точка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

Дозирание

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 еднодозови блистера от 1 mg води до 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 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 титриране на дозата на титрационни 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 живото-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 винаги 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, специално 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 (FEV₁)) 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 FEV₁), както и последващо измерване след първите 6 месеца лечение. Ако след 6 месеца се наблюдава понижаване на FEV₁ 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) понижаване на FEV₁ 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 задых 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.

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 понижавания кръвната захар ефект и да повишат податливостта към хипогликемия, включват перорални антидиабетни лекарства, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АКЕ), инхибитори на моно-аминооксидазата (МАО), не-селективни бета-блокариращи 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 понижавания кръвната захар ефект, включват кортикостероиди, даназол, перорални контрацептиви, тироидни хормони, растежен хормон, симпатикомиметични средства и тиазиди. Октеотид/ланреотид могат както да намалят, така и да повишат нуждите от инсулин.

Бета-блокариращи лекарства могат да маскират симптомите на хипогликемия. Алкохолът може да засили и удължи хипогликемичните ефекти 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 ($\geq 1/1000, \leq 1/100$)
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 Бронхоспазъм 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 неспецифичната 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, бронхоспазм, хипотония и шок, и могат да бъдат живота-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 в сравнение с приема на храна, разхода 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) мускулно/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

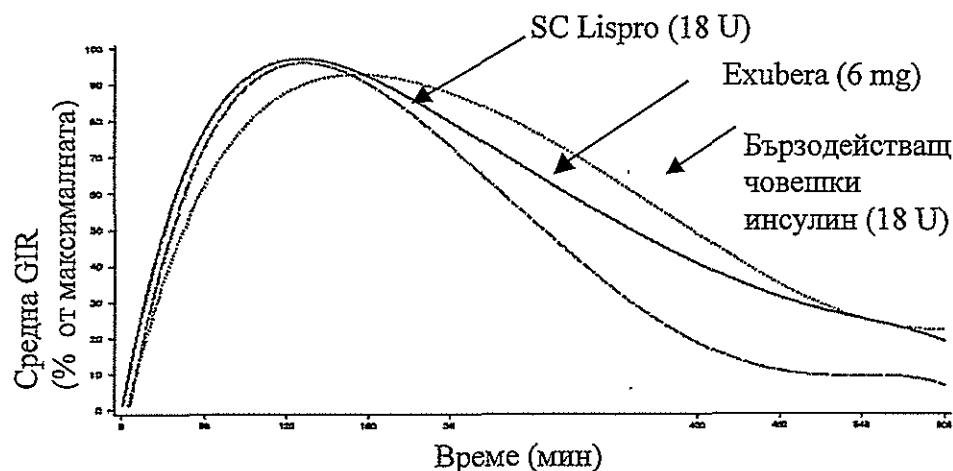


{предстоящ}.

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 до 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 HbA1c, подобни на тези при пациенти, приемащи само подкожен инсулин. Процентът на пациентите, достигнали прицелната стойност на HbA1c < 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 HbA1c, подобни на тези при пациенти, лекувани само с подкожен инсулин.

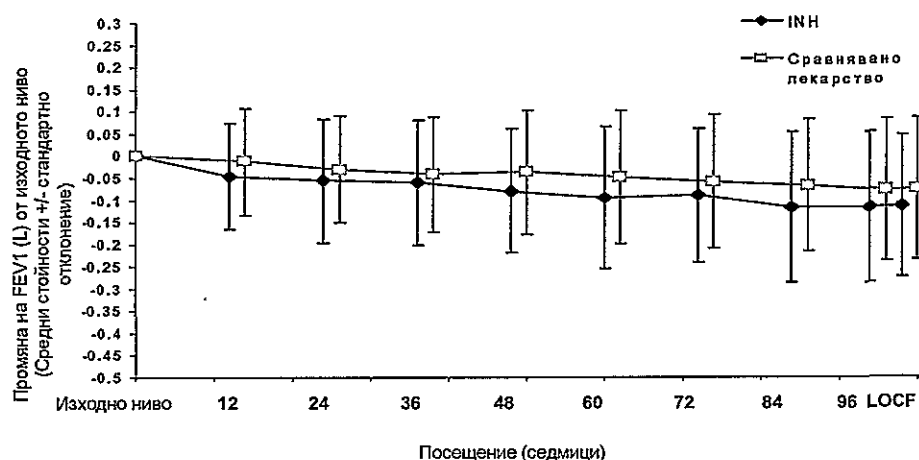
Нивата на плазмената глюкоза на гладно са били значително по-ниски при пациенти на терапевтичен режим с EXUBERA в сравнение с тези, лекувани с подкожен инсулин.

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 HbA1c, в сравнение с пациентите, лекувани само с перорални лекарства. В повечето от тези проучвания процентите на пациентите, които достигат HbA1c < 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

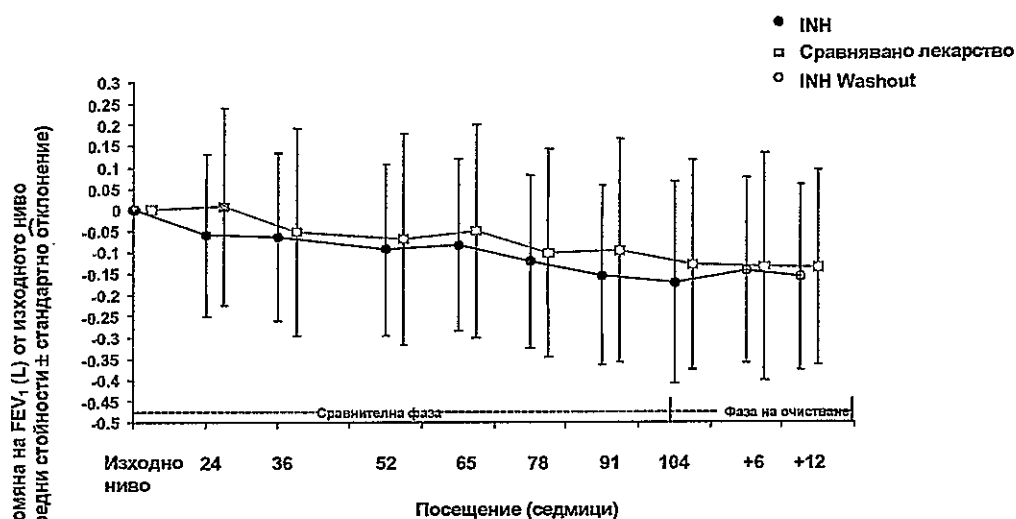
При лица с диабет тип 1 и тип 2 са били проведени рандомизирани, отворени с паралелни групи проучвания за изучаване на промените във FEV₁ след започване на терапия с EXUBERA. По време на тези проучвания както лекуваните с EXUBERA пациенти, така и лекуваните със сравняваното лекарство са имали влошаване 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.





N = Брой на пациенти в началото, седмица 12, седмица 24, седмица 36, седмица 48, седмица 60, седмица 72, седмица 84, седмица 96, LOCF.
INH 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.

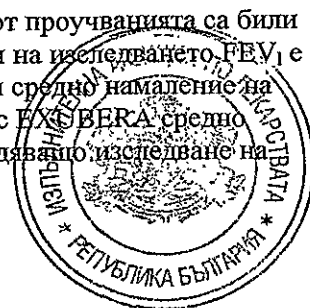


N = Брой на пациентите в началото, седмица 52, седмица 104, седмица +6, седмица +12
INH и INH фаза на очистване N = 158, 155, 143, 139, 123. Сравнявано лекарство N = 145, 143, 125, 129, 120.

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

Намаление на FEV₁ с $\geq 15\%$ спрямо изходното ниво се е проявило при 1.3% от лекуваните с EXUBERA и 1.0% от лекуваните със сравняваното лекарство пациенти с тип 1, както и при 5.0% от лекуваните с EXUBERA и 3.4% от лекуваните със сравняваното лекарство лица с тип 2.

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 FEV_1 след прекратяване на терапията, а при един пациент не е установено допълнително понижение спрямо стойностите в края на проучването. Липсва допълнителна информация за останалите 3 пациента, прекратили лечението.

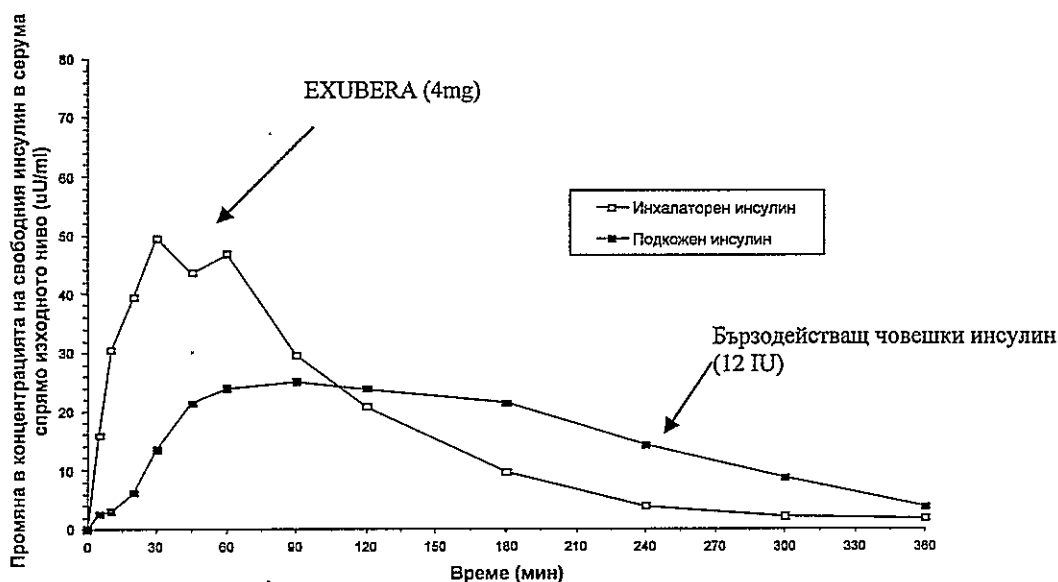
Възстановяване на FEV_1

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 FEV_1 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 ($\mu U/mL$) на свободния инсулин в серума след инхалиране на 4 mg човешки инсулин или след подкожно инжектиране на 12 U 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 тип 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, отколкото при 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

Неприложимо.

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 формован 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 предупреждения при изхвърляне.



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 може да намали 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 РЪЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PFIZER EUROPE MA EEIG,
Ramsgate Road, Sandwich, Kent,
England CT13 9NJ

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

