Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/664/soliqua-solostar-100-u-ml-ve-33-mcg-ml-sc-enje
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/A10AE54

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SOLIQUA SoloStar 100 U/mL + 33 mcg/mL SC enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:
Her bir kullanıma hazır enjeksiyon kalemi 3 mL çözelti içinde 300 ünite insülin glarjin ve 100 mikrogram liksisenatid içerir.
Her bir mL 100 ünite insülin glarjin ve 33 mikrogram liksisenatid içerir.
Her bir doz adımı 1 ünite insülin glarjin ve 0,33 mikrogram liksisenatid içerir.

*İnsülin glarjin, rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak *Escherichia coli* içerisinde üretilmiş bir proteindir.

Enjeksiyon kalemi üzerindeki pencere doz adımı sayısını gösterir.

Yardımcı maddeler:
Her bir mL'de;

Metakrezol	2,7 mg
Sodyum hidroksit	yeteri miktarda (pH ayarlayıcı)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

SoloStar kullanıma hazır enjeksiyon kalemi içinde enjeksiyonluk çözelti.
Berrak renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

SOLIQUA, yeterli kontrol sağlanamayan tip 2 diabetes mellitusu olan yetişkinlerde glisemik kontrolü iyileştirmek için, SGLT-2 inhibitörleri ile beraber veya SGLT-2 inhibitörleri olmaksızın metformin ile birlikte, diyet ve egzersize ek tedavi olarak endikedir. (Glisemik kontrol üzerindeki etkilerine, ve çalışılan popülasyonlara ilişkin çalışma sonuçları için bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

SOLIQUA farklı dozlama seçenekleri sağlayan iki kalem (SOLIQUA (10-40) kalem ve SOLIQUA (30-60) kalem) olarak mevcuttur. Kalem birim dozu arasındaki farklılaşma kalemin doz aralığına dayanmaktadır.

• SOLIQUA 100 ünite/mL ve 33 mcg/mL kullanıma hazır enjeksiyon kalemi 10-20 mikrogram liksisenatid ile kombine olarak 30-60 ünite insülin glarjin doz adımı sağlar. (SOLIQUA (30-60) kalem)

İlaç uygulama hatalarını önlemek için, hekim reçetede doğru birim doz ve doz adımı sayısını belirttiğinden emin olmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

SOLIQUA dozu, klinik yanıta bağlı olarak kişiselleştirilmelidir ve hastanın insülin ihtiyacına göre titre edilir. Liksisenatid dozu, insülin glarjin dozuyla birlikte artar veya azalır ve kullanılan kaleme bağlı olarak da değişir.

SOLIQUA'nın başlangıç dozu

SOLIQUA tedavisine başlamadan önce metformin ve SGLT-2 inhibitörleri dışındaki diğer oral glukoz düşürücü ilaç veya bazal insülin veya glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) reseptör agonisti tedavileri bırakılmalıdır.

SOLIQUA'nın başlangıç dozu, önceki anti-diyabet tedavisine bağlı olarak ve liksisenatid için önerilen 10 mikrogramlık başlangıç dozunu aşmayacak şekilde belirlenir (bkz. Tablo 1):

Tablo 1

		Önceki tedavi		
		İnsülin kullanmamış hastalar (Oral anti-diyabetik tedavi veya GLP-1 reseptör agonisti)	**İnsülin glarjin (100 ünite/mL)** ≥20 ile <30 ünite**	**İnsülin glarjin (100 ünite/mL)** ≥30 ile ≤60 Ünite**
Başlangıç dozu ve kalem	**SOLIQUA (10-40) kalem**	10 doz adımı (10 Ünite/5 mcg)*	20 doz adımı (20 Ünite/10 mcg)*	
	SOLIQUA (30-60) kalem			30 doz adımı (30 ünite/10 mcg)*

* ünite insülin glarjin (100 ünite/mL) / mcg liksisenatid

**** Farklı bir bazal insülinin kullanılması durumunda:**

- SOLIQUA başlangıç dozunu seçmek için, önceden alınmakta olan günde iki kez bazal insülin veya insülin glarjin (300 ünite/mL) toplam günlük dozu %20 oranında azaltılmalıdır.
- Herhangi bir diğer bazal insülin için, insülin glarjin (100 ünite/mL) ile aynı kural uygulanmalıdır.

SOLIQUA'nın maksimum günlük dozu 60 ünite insülin glarjin ve 20 mcg liksisenatide eşdeğer 60 ünite doz adımıdır.

SOLIQUA, günde bir kez, yemekten önceki bir saat içinde enjekte edilmelidir. En uygun öğün seçildikten sonra SOLIQUA prandiyal enjeksiyonunun her gün aynı öğünden önce gerçekleştirilmesi tercih edilir.

SOLIQUA'nın dozaj titrasyonu

SOLIQUA, her bir hastanın insüline yönelik ihtiyacına göre dozlanmalıdır. Açlık plazma glukozu temel alınarak doz ayarlaması ile glisemik kontrolünün optimize edilmesi önerilmektedir (bkz. bölüm 5.1). Geçiş sırasında ve sonraki haftalarda yakın glukoz takibi önerilmektedir.

- Hasta SOLIQUA (10-40) kalemi ile başlarsa, doz bu kalemle 40 doz adımına kadar titre edilebilir.
- >40 doz adımı/gün dozları için titrasyona SOLIQUA (30-60) kalem ile devam edilmelidir.
- Hasta SOLIQUA (30-60) kalemi ile başlarsa, doz bu kalemle 60 doz adımına kadar titre edilebilir.
- >60 doz adımı/gün olan toplam günlük dozlar için SOLIQUA kullanılmamalıdır.

SOLIQUA ile doz miktarını veya dozlama zamanını ayarlayan hastalar, bu işlemi yalnızca tıbbi gözetim altında uygun glukoz takibi ile yapmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Uygulama şekli:
SOLIQUA, karın, deltoid veya uyluğa subkütan olarak enjekte edilir.
Enjeksiyon bölgeleri, lipodistrofi ve/veya kütanöz amiloidoz riskini azaltmak için enjeksiyonlar arasında aynı bölge içerisinde (karın, deltoid veya uyluk) dönüşümlü olarak değiştirilmelidir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8).

Hastalara her zaman yeni bir iğne kullanmaları söylenmelidir. İnsülin kalemi iğnelerinin tekrar kullanımı, eksik veya aşırı doz almaya neden olabilen tıkanmış iğne riskini artırmaktadır. Tıkanmış iğne durumunda, hasta kullanma talimatı ile sunulan Kullanma Talimatları bölümünde tanımlanan talimatlara uymalıdır (bkz. bölüm 6.6).

SOLIQUA dozlama hataları ve potansiyel doz aşımından sakınmak için kullanıma hazır enjeksiyon kaleminin kartuşundan çekilmemelidir (bkz. bölüm 4.4.).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği
SOLIQUA, şiddetli böbrek yetmezliğine sahip hastalarda ve son evre böbrek hastalığı olanlarda, liksisenatid kullanımına ilişkin terapötik deneyim bulunmadığından önerilmemektedir.
Hafif ile orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda liksisenatid için doz ayarlaması gerekmemektedir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda insülin gereksinimleri, azalmış insülin metabolizması nedeniyle azalabilir. SOLIQUA kullanan hafif ile orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda, sık glukoz takibi ve doz ayarlaması gerekli olabilir.

Karaciğer yetmezliği
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda liksisenatid dozunun ayarlanması gerekli değildir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda insülin gereksinimleri, azalmış glikoneojenez kapasitesi

ve azalmış insülin metabolizması nedeniyle azalabilir. Sık glukoz takibi ve doz ayarlaması, karaciğer yetmezliği olan hastalarda SOLIQUA için gerekli olabilir.

Pediatrik popülasyon
SOLIQUA'nın pediyatrik popülasyonda güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

Geriyatrik popülasyon (65 yaş ve üzeri)
SOLIQUA yaşlı hastalarda kullanılabilir. Doz, glukoz takibine dayanarak bireysel olarak ayarlanabilir. Yaşlılarda, böbrek fonksiyonlarının ilerleyici bozulması insülin ihtiyacında sabit bir azalmaya yol açabilir. Liksisenatid için yaşa dayalı doz ayarlaması gerekli değildir. 75 yaş ve üzerindeki hastalarda SOLIQUA ile terapötik deneyim sınırlıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar
Etkin maddelere veya bölüm 6.1'de yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

SOLIQUA, tip 1 diabetes mellitusu olan hastalarda veya diyabetik ketoasidoz tedavisinde kullanılmamalıdır.

Hastalar, lipodistrofi ve kütanöz amiloidoz riskini azaltmak için belirlenen enjeksiyon yerlerinde her enjeksiyonda rotasyon yapmaları konusunda bilgilendirilmelidir. Bu reaksiyonların oluştuğu enjeksiyon bölgelerine insülin enjeksiyonu yapılmasından sonra, insülin emiliminde gecikme ve glisemik kontrolde kötüleşme olması potansiyel bir risktir. Etkilenmemiş bir bölgeye enjeksiyon sonrası, hipoglisemi ile sonuçlanan ani bir değişiklik bildirilmiştir. Enjeksiyon bölgesinde değişiklik sonrasında kan glukoz izlemi tavsiye edilmektedir, ve antidiyabetik ilaçlarda doz ayarlaması dikkate alınabilir.

<u>Hipoglisemi</u>
Hipoglisemi, SOLIQUA tedavisi sırasında en sık olarak rapor edilen gözlemlenen advers reaksiyondur (bkz. bölüm 4.8). SOLIQUA dozunun gerekenden daha yüksek olması durumunda hipoglisemi meydana gelebilir. Hipoglisemi duyarlılığını artıran faktörler, özellikle yakından izleme gerektirebilir ve doz ayarlamasını gerekli kılabilir. Bu faktörler şunları kapsar:
- enjeksiyon bölgesinde değişiklik
- artan insülin duyarlılığı (örn. stres faktörlerinin uzaklaştırılmasıyla)
- alışılmadık, artan veya uzun süreli fiziksel aktivite
- araya giren hastalık (örn. kusma, diyare)
- yetersiz gıda alımı
- kaçırılan öğünler
- alkol tüketimi
- Tedavi edilmemiş endokrin bozuklukları (örn. hipotiroidizmde veya adrenokortikal yetmezlik)
- belirli diğer tıbbi ürünlerle eş zamanlı tedavi (bkz. bölüm 4.5).
- sülfonilüre ile kombinasyon halinde liksisenatid ve/veya insülin, artmış hipoglisemi riskine neden olabilir. Bu nedenle, SOLIQUA sülfonilüre ile kombinasyon halinde verilmemelidir.

SOLIQUA dozu, klinik yanıta bağlı olarak kişiselleştirilmelidir ve hastanın insülin ihtiyacına göre titre edilir (bkz. bölüm 4.2).

Akut pankreatit
GLP-1 reseptör agonistlerinin kullanımı, akut pankreatit gelişme riskiyle ilişkilidir. Nedensel bir ilişki belirlenmemesine rağmen, liksisenatid ile çok az akut pankreatit vakası bildirilmiştir. Hastalar, akut pankreatitin karakteristik semptomları konusunda bilgilendirilmelidir: inatçı, şiddetli karın ağrısı. Eğer pankreatit şüphesi varsa, SOLIQUA kullanımı durdurulmalıdır; eğer akut pankreatit doğrulanırsa liksisenatid kullanımına yeniden başlanmamalıdır. Pankreatit geçmişi olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Şiddetli gastrointestinal hastalık
GLP-1 reseptör agonistlerinin kullanımı, gastrointestinal advers reaksiyonlarla ilişkili olabilir. SOLIQUA, şiddetli gastroparezi de dahil olmak üzere şiddetli gastrointestinal hastalığa sahip hastalarda incelenmemiştir ve bu nedenle bu hastalarda SOLIQUA kullanımı önerilmez.

Şiddetli böbrek yetmezliği
Şiddetli böbrek yetmezliğine (30 mL/dk'dan düşük kreatinin klerensi) veya son evre böbrek hastalığına sahip hastalarda terapötik deneyim bulunmamaktadır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan veya son evre böbrek hastalığı olan hastalarda kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

Hipokalemi
İnsülin glarjin dahil tüm insülin ilaçları, ekstraselülerden intraselüler boşluğa potasyum geçişine neden olarak hipokalemiye yol açar. Tedavi edilmeyen hipokalemi, solunum felcine, ventriküler aritmiye ve ölüme neden olabilir. Hipokalemi riski olan hastalarda (örn. potasyum düşürücü ilaçlar kullanan hastalar, serum potasyum konsantrasyonuna duyarlı ilaçlar alan hastalar) potasyum düzeyleri izlenmelidir.

Eş zamanlı kullanılan tıbbi ürünler
Liksisenatid ile gastrik boşalmanın gecikmesi, oral olarak kullanılan tıbbi ürünlerin emilim hızını düşürebilir. SOLIQUA, hızlı gastrointestinal emilim gerektiren, dikkatli klinik izleme gerektiren veya dar terapötik orana sahip olan tıbbi ürünler alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Bu tür tıbbi ürünlerin kullanımı ile ilgili özel gereklilikler, bölüm 4.5'te verilmiştir.

Dehidrasyon
SOLIQUA ile tedavi edilen hastalar, gastrointestinel advers reaksiyonlarla ilgili olarak potansiyel dehidrasyon riski konusunda bilgilendirilmelidir ve sıvı azalmasını önlemek için önlemler alınmalıdır.

Antikor oluşumu
SOLIQUA'nın uygulanması, insülin glarjin ve/veya liksisenatide karşı antikorların oluşumuna neden olabilir. Nadir durumlarda, söz konusu antikorların varlığı, hiperglisemiye veya hipoglisemiye neden olabilir. Bu eğilimi düzeltmek amacıyla SOLIQUA dozunun ayarlanmasını gerektirebilir.

İlaç uygulama hatalarının önlenmesi

Hastalara, SOLIQUA'nın iki farklı dozunun kazara karışıklığını veya diğer enjektabl diyabet tıbbi ürünleri ile karışıklığı önlemek için her enjeksiyon öncesinde kalem etiketini daima kontrol etmeleri talimatı verilmelidir.
Dozlama hatalarını ve potansiyel doz aşımını önlemek için, ne hastalar ne de sağlık profesyonelleri asla kullanıma hazır kalemdeki kartuştan tıbbi ürünü çekmek için enjektör kullanmamalıdır.

İncelenmeyen popülasyonlar
SOLIQUA, dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri, sülfonilüreler, glinidler ve pioglitazon ile kombinasyon halinde incelenmemiştir.

Yardımcı maddeler
Bu tıbbi ürün her mililitresinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".
Bu tıbbi ürün alerjik reaksiyonlara neden olabilen metakrezol içerir.

Takip edilebilirlik
Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

SOLIQUA ile etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir. Aşağıda verilen bilgiler monobileşikler ile çalışmalara dayanmaktadır.

Farmakodinamik etkileşimler

Birkaç madde glukoz metabolizmasını etkiler ve SOLIQUA'nın doz ayarlamasını gerektirebilir.

Kan şekerini düşürme etkisini artırabilen ve hipoglisemiye duyarlılığı artıran maddeler; anti-hiperglisemik tıbbi ürünler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, disopiramid, fibratlar, fluoksetin, monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri, pentoksifilin, propoksifen, salisilatlar ve sülfonamid antibiyotikleri içermektedir.

Kan şekerini düşürme etkisini azaltabilen maddeler; kortikosteroidler, danazol, diazoksit, diüretikler, glukagon, izoniazid, östrojenler ve progestegonler, fenotiazin türevleri, somatropin, sempatomimetik tıbbi ürünler (örn. epinefrin [adrenalin], salbutamol, terbutalin), tiroid hormonları, atipik antipsikotik tıbbi ürünler (örn. klozapin ve olanzapin) ve proteaz inhibitörlerini içermektedir.

Beta-blokerler, klonidin, lityum tuzları veya alkol, insülinin kan şekerini düşürme etkisini güçlendirebilir veya zayıflatabilir. Pentamidin, hipoglisemiye yol açabilir ve bazen bunu hiperglisemi izleyebilir.

Ayrıca beta-blokerler, klonidin, guanetidin ve rezerpin gibi sempatolitik tıbbi ürünlerin etkisi altında, adrenerjik karşı-düzenleme belirtileri azalabilir veya kaybolabilir.

Farmakokinetik etkileşimler

Liksisenatid bir peptittir ve sitokrom P450 ile metabolize edilmez. İn vitro çalışmalarda liksisenatid, sitokrom P450 izozimlerinin veya test edilen insan taşıyıcılarının aktivitesini etkilememiştir.

İnsülin glarjin için farmakokinetik etkileşim bilinmemektedir.

Gastrik boşalmanın oral tıbbi ürünler üzerindeki etkisi
Liksisenatid gastrik boşalmayı geciktirerek, oral olarak alınan tıbbi ürünlerin emilim hızını düşürebilir. Dar terapötik orana sahip olan veya dikkatli klinik izleme gerektiren tıbbi ürünler kullanan hastalar özellikle liksesenatid tedavisi başlangıcında yakından takip edilmelidir. Bu tıbbi ürünler liksisenatide bağlı olarak standardize edilmiş şekilde alınmalıdır. Bu tür tıbbi ürünlerin gıda ile uygulanacak olması durumunda, hastalara bu ilaçları liksisenatidin alınmadığı bir öğün ile birlikte almaları tavsiye edilmelidir.

Antibiyotikler gibi etkililiği özellikle eşik konsantrasyonlara bağlı olan oral tıbbi ürünler, liksisenatid enjeksiyonundan en az 1 saat önce veya 4 saat sonra uygulanmalıdır.
Midede bozulmaya duyarlı maddeler içeren gastro-rezistan formülasyonlar, liksisenatid enjeksiyonu uygulamasından en az 1 saat önce veya 4 saat sonra uygulanmalıdır.

Parasetamol
Parasetamol, liksisenatidin gastrik boşalma üzerindeki etkisini değerlendirmek için model tıbbi ürün olarak kullanılmıştır. Tek doz 1000 mg parasetamol uygulanmasından sonra, parasetamol eğri altındaki alan (EAA) ve $t_{1/2}$, uygulama zamanı ne olursa olsun (liksisenatid enjeksiyonundan önce veya sonra) değişmemiştir. 10 mikrogram liksisenatidden 1 veya 4 saat sonra uygulandığında, parasetamolün C_{maks} değeri, sırasıyla %29 ve %31 oranında azalmış ve medyan t_{maks} sırasıyla 2,0 ve 1,75 saat gecikmiştir. 20 mikrogramlık idame dozu ile parasetamolün t_{maks} değerinde daha fazla gecikme ve azalmış C_{maks} öngörülmüştür.
Parasetamol, liksisenatidden 1 saat önce uygulandığında, parasetamol C_{maks} ve t_{maks} değerlerinde etki gözlenmemiştir.

Bu sonuçlara dayanarak, parasetamol için doz ayarlaması gerekli değildir, ancak etkililik için hızlı etki başlangıcı gerekli olduğunda, parasetamol liksisenatidden 1-4 saat sonra uygulandığında gözlemlenen gecikmiş t_{maks} dikkate alınmalıdır.

Oral kontraseptifler
10 mikrogram liksisenatidden 1 saat önce veya 11 saat sonra tek doz oral kontraseptif tıbbi ürünün (etinilestradiol 0,03 mg/levonorgestrel 0,15 mg) alınmasından sonra, etinilestradiolün C_{maks}, EAA, $t_{1/2}$ ve t_{maks} değerleri değişmemiştir.

Oral kontraseptifin liksisenatidden 1 saat veya 4 saat sonra alınması, etinilestradiol ve levonorgestrelin EAA ve $t_{1/2}$ değerini etkilemezken, etinilestradiolün C_{maks} değeri sırasıyla %52 ve %39 oranında ve levonorgestrelin C_{maks} değeri ise sırasıyla %46 ve %20 oranında azalmış ve medyan t_{maks} 1 ile 3 saat gecikmiştir.
C_{maks} değerindeki azalmanın klinik anlamı sınırlıdır ve oral kontraseptifler için doz ayarlaması gerekli değildir.

Atorvastatin

Liksisenatid 20 mikrogram ve atorvastatin 40 mg, 6 gün boyunca sabahları birlikte kullanıldığında, atorvastatine maruziyet etkilenmezken, C_{maks} %31 oranında azalmış ve t_{maks} 3,25 saat gecikmiştir.

Atorvastatin akşam ve liksisenatid ise sabah uygulandığında t_{maks} için böyle bir artış gözlenmemiştir, ancak atorvastatinin EAA ve C_{maks} değerleri sırasıyla %27 ve %66 artmıştır.

Bu değişiklikler klinik olarak belirgin değildir ve bu nedenle liksisenatid ile birlikte uygulandığında atorvastatin için doz ayarlaması gerekli değildir.

Varfarin ve diğer kumarin türevleri
20 mikrogram liksisenatidin tekrar eden dozu ile 25 mg varfarinin eş zamanlı uygulamasından sonra, EAA veya INR (Uluslararası Normalleştirilmiş Oran) üzerinde etki olmazken, C_{maks} %19 oranında azalmış ve t_{maks} 7 saat gecikmiştir.
Bu sonuçlara dayanarak, liksisenatid ile birlikte uygulandığında varfarin için doz ayarlaması gerekli değildir; ancak varfarin ve/veya kumarin türevlerini kullanan hastalarda liksisenatid tedavisinin başlangıcında veya tedavinin sonunda INR'nin sık izlemesi önerilmektedir.

Digoksin
20 mikrogram liksisenatid ve 0,25 mg digoksinin kararlı durumda eş zamanlı uygulamasından sonra digoksinin EAA değeri etkilenmemiştir. Digoksinin t_{maks} değeri, 1,5 saat gecikmiş ve C_{maks} %26 oranında azalmıştır.

Bu sonuçlara dayanarak, liksisenatid ile birlikte uygulandığında digoksin için doz ayarlaması gerekli değildir.

Ramipril
20 mikrogram liksisenatid ve 5 mg ramiprilin 6 gün boyunca eş zamanlı uygulaması sonrasında, ramiprilin C_{maks}'ı %63 oranında azalırken, EAA değeri %21 oranında artmıştır. Aktif metabolitin (ramiprilat) EAA ve C_{maks} değerleri etkilenmemiştir. Ramipril ve ramiprilat için t_{maks} yaklaşık 2,5 saat gecikmiştir.
Bu sonuçlara dayanarak, liksisenatidle birlikte uygulandığında ramipril için doz ayarlaması gerekli değildir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
SOLIQUA, doğum kontrolü kullanmayan ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda önerilmemektedir.

Gebelik dönemi

SOLIQUA, insülin glarjin veya liksisenatid kullanımıyla gebelikte maruziyet ile ilgili olarak kontrollü klinik çalışmalardan elde edilmiş klinik veri bulunmamaktadır.

İnsülin glarjin için gebe kadınlardan elde edilen çok sayıda veri (1000'den fazla gebelik sonucu), insülin glarjinin gebelik üzerinde özgün advers etkisinin olmadığını ve özgün malformatif veya feto/neonatal toksisite olmadığını göstermektedir. Hayvan verileri, insülin glarjinle üreme toksisitesi göstermemektedir.

Gebe kadınlarda liksisenatid kullanımından elde edilen yeterli veri bulunmamaktadır. Hayvanlarda liksisenatid ile yürütülen çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. bölüm 5.3).

SOLIQUA gebelikte kullanılmamalıdır. Hastanın gebe kalmak istemesi veya gebeliğin gerçekleşmesi durumunda, SOLIQUA tedavisi durdurulmalıdır.

Laktasyon
İnsülin glarjin veya liksisenatidin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. SOLIQUA, emzirme süresince kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği (fertilite)
Liksisenatid veya insülin glarjinle yürütülen hayvan çalışmaları fertiliteye yönelik doğrudan zararlı etki göstermez.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
SOLIQUA'nın araç veya makine kullanma kabiliyeti üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir. Ancak, hastanın konsantre olma ve tepki gösterme becerisi, hipoglisemi veya hiperglisemi sonucu veya örneğin görme bozukluğunun bir sonucu bozulabilir. Bu becerilerin özellikle önemli olduğu (örn. araç veya makine kullanma) hallerde, bu durum risk teşkil edebilir.

Hastalara araç veya makine kullanırken hipoglisemiden kaçınmak için önlem almaları tavsiye edilmelidir. Bu durum, hipogliseminin uyarıcı semptomlarına farkına varma yeteneği azalmış veya kaybolmuş kişilerde ya da sık hipoglisemi epizotları yaşayan kişilerde özellikle önemlidir. Bu koşullarda araç veya makine kullanmanın tavsiye edilebilir olup olmadığı düşünülmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlik profilinin özeti
SOLIQUA tedavisi sırasında en sık bildirilen advers reaksiyonlar hipoglisemi ve gastrointestinal advers reaksiyonlardı (bkz. bölüm 'Seçilen advers reaksiyonların tanımı').

Advers reaksiyonların tablo şeklinde listesi (bkz. Tablo 2)

Klinik araştırmalarda gözlenen aşağıdaki ilgili advers reaksiyonlar, sistem organ sınıfına göre ve azalan sıklığa göre listelenmiştir (çok yaygın: ≥1/10; yaygın: ≥1/100 ila <1/10; yaygın olmayan: ≥1/1.000 ila <1/100; seyrek: ≥1/10.000 ila <1/1.000; çok seyrek: <1/10.000; bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 2

Sistem organ sınıfı	Sıklık			
	Çok yaygın	**Yaygın**	**Yaygın olmayan**	**Bilinmiyor**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar			Nazofarenjit Üst solunum yolu enfeksiyonu	
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Ürtiker	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hipoglisemi			
Sinir sistemi hastalıkları		Baş dönmesi	Baş ağrısı	
Gastrointestinal hastalıklar		Bulantı Diyare Kusma	Dispepsi Abdominal ağrı	
Deri ve deri altı doku hastalıkları				Kütanöz amiloidoz Lipodistrofi
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları	Yorgunluk	

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Hipoglisemi

Aşağıdaki tablo 3 hem SOLIQUA hem karşılaştırma kolu için belgelenen semptomatik hipoglisemi (≤3,9 mmol/L) hızını ve şiddetli hipoglisemiyi anlatmaktadır.

Tablo 3

Belgelenen semptomatik veya şiddetli hipoglisemik advers reaksiyonlar

	İnsülin kullanmamış hastalar			**Bazal insülinden geçiş**		**GLP-1 reseptör agonistinden geçiş**	
	SOLIQUA	**İnsülin glarjin**	**Liksisenatid**	**SOLIQUA**	**İnsülin glarjin**	**SOLIQUA**	**GLP-1 reseptör agonisti**
N	469	467	233	365	365	255	256
Belgelenen semptomatik hipoglisemi*							
Olay yaşayan hastalar, n (%)	120 (%25,6)	110 (%23,6)	15 (%6,4)	146 (40,0)	155 (42,5)	71 (%27,8)	6 (%2,3)
Hasta-yılı başına olay, n	1,44	1,22	0,34	3,03	4,22	1,54	0,08
Şiddetli hipoglisemi** Hasta-yılı başına olay, n	0	<0,01	0	0,02	<0,01	<0,01	0

* Belgelenen semptomatik hipoglisemi, tipik hipoglisemi semptomlarının ≤3,9 mmol/L ölçülen plazma glukoz konsantrasyonu ile birlikte meydana geldiği bir olaydır.

** Şiddetli semptomatik hipoglisemi, karbonhidrat, glukagon veya diğer resüsitatif eylemleri aktif olarak uygulamak için başka bir kişinin yardımını gerektiren olaydır.

Gastrointestinal hastalıklar
Gastrointestinal advers reaksiyonlar (bulantı, kusma ve diyare), tedavi süresi sırasında sıklıkla bildirilen advers reaksiyonlardır. SOLIQUA ile tedavi edilen hastalarda, ilgili bulantı, diyare ve kusma insidansı sırasıyla %8,4, %2,2 ve %2,2'ydi. Gastrointestinal advers reaksiyonlar çoğunlukla hafif ve geçici yapıdadır.

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Muhtemelen SOLIQUA ile bağlantılı olan alerjik reaksiyonlar (ürtiker) hastaların %0,3'ünde bildirilmiştir. Anafilaktik reaksiyon ve anjiyoödemi kapsayan genel alerjik reaksiyon vakaları, insülin glarjin ve liksisenatidin piyasadaki kullanımı sırasında rapor edilmiştir.

İmmünojenisite
SOLIQUA uygulaması insülin glarjin ve/veya liksisenatide karşı antikor oluşmasına neden olabilir.

Anti-insülin glarjin antikorları oluşumu insidansı %21,0 ve %26,2 idi. Yaklaşık olarak hastaların %93'ünde, anti-insülin glarjin antikorları insan insülinine çapraz reaktivite gösterdi. Anti-liksisenatid antikoru oluşturma insidansı yaklaşık %43 idi. Ne anti-insülin glarjin antikorlarının ne de anti-liksisenatid antikorlarının durumunun güvenlilik veya etkililik üzerine klinik olarak ilişkili etkisi bulunmamıştır.

Deri ve deri altı doku hastalıkları
İnsülin enjeksiyon bölgesinde lipodistrofi ve kütanöz amiloidaz oluşabilir ve lokal insülin absorpsiyonunu geciktirebilir. Enjeksiyon yapılacak bölge içerisinde, enjeksiyon yerinin sürekli olarak değiştirilmesi bu reaksiyonları azaltmaya veya önlemeye yardımcı olabilir (bkz. bölüm 4.4).

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları
SOLIQUA dahil olmak üzere insülin içeren tedavi alan bazı (%1,7) hastalar, enjeksiyon bölgesinde eritem, lokal ödem veya kaşıntı yaşamıştır.

Kalp hızı
GLP-1 reseptör agonisti kullanımı ile kalp hızında artış raporlanmıştır ve liksisenatid ile bazı çalışmalarda geçici bir yükselme de görülmüştür. SOLIQUA ile tüm Faz 3 çalışmalarda ortalama kalp hızında artış görülmedi.

Şüpheli advers reaksiyonların rapor edilmesi
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Hastanın gerekli olandan fazla SOLIQUA dozu alması durumunda hipoglisemi ve gastrointestinal advers reaksiyonlar gelişebilir.

Hafif hipoglisemi epizotları çoğunlukla oral karbonhidratlarla tedavi edilebilir. Tıbbi ürünün dozu, öğün alışkanlıkları veya fiziksel aktivitede ayarlamalar gerekebilir.
Koma, nöbet veya nörolojik bozukluğun eşlik ettiği daha şiddetli hipoglisemi epizotları intramuskuler/subkütan glukagon ya da konsantre intravenöz glukoz ile tedavi edilebilir. Hipoglisemi belirgin klinik düzelmeden sonra da tekrarlayabileceği için karbonhidrat alınımının ve hastanın izlenmesinin sürdürülmesi gerekebilir.

Gastrointestinal advers reaksiyonlar durumunda, hastanın klinik belirtilerine ve bulgularına göre uygun destekleyici tedavi başlatılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diyabette kullanılan ilaçlar, enjeksiyon için insülinler ve analogları, uzun etkili
ATC Kodu: A10AE54

Etki mekanizması
SOLIQUA glisemik kontrolü iyileştirmek için tamamlayıcı etki mekanizmalarına sahip iki etkin maddeyi birleştirmektedir: bir bazal insülin analogu olan insülin glarjin (başlıca açlık plazma glukozunu hedef alır) ve GLP-1 reseptör agonisti olan liksisenatid (başlıca tokluk plazma glukozunu hedef alır).

İnsülin glarjin
İnsülin glarjin dahil olmak üzere insülinin primer aktivitesi, glukoz metabolizmasının düzenlenmesidir. İnsülin ve analogları, özellikle iskelet kası ve yağ dokusunda olmak üzere periferik glukoz alımını uyararak ve karaciğerde glukoz üretimini baskılayarak kan glukoz düzeyini düşürür. İnsülin yağ hücresindeki lipolizi baskılar, proteolizi baskılar ve protein sentezini artırır.

Liksisenatid
Liksisenatid GLP-1 reseptör agonistidir. GLP-1 reseptörü, pankreasta beta hücrelerinden glukoza bağımlı insülin salgılanmasını artıran ve pankreasta alfa hücrelerinden glukagon salgılanmasını baskılayan endojen inkretin hormonu olan doğal GLP-1 için hedeftir.

Liksisenatid, kan glukozu yükseldiğinde ama normoglisemi düzeyinde olmadığında glukoza bağımlı insülin salgısını stimule eder ve bu hipoglisemi riskini sınırlandırır. Paralel olarak glukagon salgılanması baskılanır. Hipoglisemi durumunda, glukagon salgılama kurtarma mekanizması korunmaktadır. Liksisenatid prandiyal enjeksiyonu sonrası, gastrik boşalmayı yavaşlatarak, yemeklerle alınan glukozun emilme ve dolaşıma katılma hızını düşürür.

Farmakodinamik etkiler

İnsülin glarjin ve liksisenatid kombinasyonunun insülin glarjinin farmakodinamikleri üzerinde bir etkisi bulunmamaktadır. İnsülin glarjin ve liksisenatid kombinasyonunun liksisenatidin farmakodinamikleri üzerindeki etkisi faz 1 çalışmalarında incelenmemiştir.
Tek başına uygulandığında belirgin pik olmadan insülin glarjinin 24 saatlik nispeten sabit konsantrasyon/zaman profili ile tutarlı olarak, insülin glarjin/liksisenatid kombinasyonunda verildiğinde belirgin pik olmadan glukoz kullanım oranı/zaman profili benzerdi.

SOLIQUA dahil olmak üzere insülinlerin etki süreleri, bireyler arasında ve aynı bireyde farklılık gösterebilir.

İnsülin glarjin
İnsülin glarjinle (100 ünite/mL) yürütülen klinik çalışmalarda, intravenöz insülin glarjinin molar bazda (örn; aynı dozlarda verildiğinde) glukoz düşürücü etkisi insan insülini ile yaklaşık olarak aynıdır.

Liksisenatid
Tip 2 diyabet hastalarında yürütülen 28 günlük plasebo kontrollü bir çalışmada,5 ile 20 mikrogram liksisenatid kahvaltı, öğle yemeği ve akşam yemeği sonrasında tokluk kan glukozunda istatistiki olarak anlamlı düşüşler sağlamıştır.

Gastrik boşalma
Standart etiketli bir test öğünü sonrasında, yukarıda atfedilen çalışmada, liksisenatidin gastrik boşalmayı yavaşlatarak tokluk glukoz absorpsiyon oranını düşürdüğü doğrulanmıştır. Tek başına liksisenatidle 28 günlük tedavi sonrasında, yavaşlayan gastrik boşalma etkisi, çalışmanın sonunda korunmuştur.

Klinik etkililik ve güvenlilik
SOLIQUA'nın glisemik kontrol üzerindeki güvenlilik ve etkililiği, tip 2 diabetes mellitus hastalarında üç randomize klinik çalışmada değerlendirilmiştir:

- Metformine ekleme [İnsülin Kullanmamış]
- Bazal insülinden geçiş
- GLP-1 reseptör agonistinden geçiş

Her bir aktif kontrollü çalışmada SOLIQUA tedavisi, hemoglobin A1c'de (HbA1c) klinik ve istatistiki olarak anlamlı iyileşmeler sağlamıştır.
Tek başına insülin glarjinle karşılaştırıldığında kombinasyon tedavisi hipoglisemi oranlarını artırmadan daha düşük HbA1c düzeylerine ulaştırmış ve daha yüksek HbA1c azalması sağlamıştır.(bkz. bölüm 4.8).

Metformine ekleme klinik çalışmasında tedavi 10 doz adımında başlatıldı (10 ünite insülin glarjin ve 5 mcg liksisenatid). Bazal insülinden geçiş klinik çalışmasında, önceki insülin dozuna bağlı olarak (bkz. bölüm 4.2) başlangıç dozu 20 doz adımı (20 ünite insülin glarjin ve 10 mcg liksisenatid) veya 30 doz adımı (30 ünite insülin glarjin ve 10 mcg liksisenatid) idi. Her iki çalışmada da doz, kendi kendine ölçülen açlık plazma glukoz değerlerine göre hafta bir kez titre edilmiştir.

Metformine ekleme [insülin kullanmamış]

OAD ile kontrol altında olmayan Tip 2 diyabet hastalarındaki klinik çalışma
İnsülin glarjin (100 ünite/mL) ve liksisenatid (20 mcg) olarak ayrı bileşenleri ile karşılaştırıldığında, SOLIQUA'nın etkililik ve güvenliliğini değerlendirmeye yönelik açık etiketli, 30 haftalık, aktif kontrolü bir çalışmada tip 2 diyabeti olan toplam 1170 hasta randomize edilmiştir.

Tek başına metforminle veya metformin ve ikinci bir OAD tedavisi (sülfonilüre veya glinid veya sodyum glukoz ko-transporter-2 (SGLT2-) inhibitörü veya dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörü) ile tedavi edilen ve bu tedavi ile yeterli şekilde kontrol edilemeyen tip 2 diyabet

hastaları (HbA1c aralığı önceden tek başına metformin ile tedavi edilen hastalar için %7,5 ile %10 ve önceden metformin ve ikinci bir oral anti-diyabetik tedavi ile tedavi edilen hastalar için %7,0 ile %9) 4 hafta boyunca başlatma dönemine girmiştir. Bu tedavisiz süre boyunca metformin tedavisi optimize edilmiş ve diğer OAD'ler kesilmiştir. Tedavisiz süre sonunda, kontrol altına alınamayan hastalar (HbA1c %7 ile %10 arasında), SOLIQUA'ya, insülin glarjin veya liksisenatid'e randomize edilmiştir. Tedavisiz süreye başlayan 1479 hastanın 1170'i randomize edilmiştir. Randomize faza dahil olmamalarının ana nedenleri, tedavisiz süre sonunda APG değerlerinin >13,9 mmol/L ve HbA1c değerlerinin <%7 veya >%10 olmasıydı.

Randomize Tip 2 diyabet popülasyonu aşağıdaki özelliklere sahipti: Çoğunlukla (%57,1) 50 ile 64 yaş arası olmak üzere, ortalama yaş 58,4'tü ve % 50,6'sı erkekti. Başlangıçtaki vücut kitle indeksi (BMI) hastaların %63,4'ü BMI ≥30 kg/m^{2}olmak üzere ortalama 31,7 kg/m^2'ydi. Diyabetin ortalama süresi yaklaşık 9 yıldı. Metformin zorunlu arka plan tedavisi idi ve hastaların %58'i tarama sırasında ikinci bir OAD alıyordu ve bunların %54'ü de sülfonilüre idi.

30. haftada SOLIQUA, ayrı bileşenlerle karşılaştırıldığında HbA1c'de istatistiki olarak anlamlı düşüş sağlamıştır (p-değeri <0,0001). Bu primer sonlanım noktasının önceden belirlenen analizinde, gözlemlenen farklılıklar başlangıç HbA1c (<%8 veya ≥%8) veya başlangıç OAD kullanımı (tek başına metformin veya metformin ile birlikte ikinci OAD) ile ilgili olarak tutarlıydı.

Çalışmadaki diğer sonlanım noktaları için aşağıdaki şekil 1'e ve tablo 4'e bakınız.

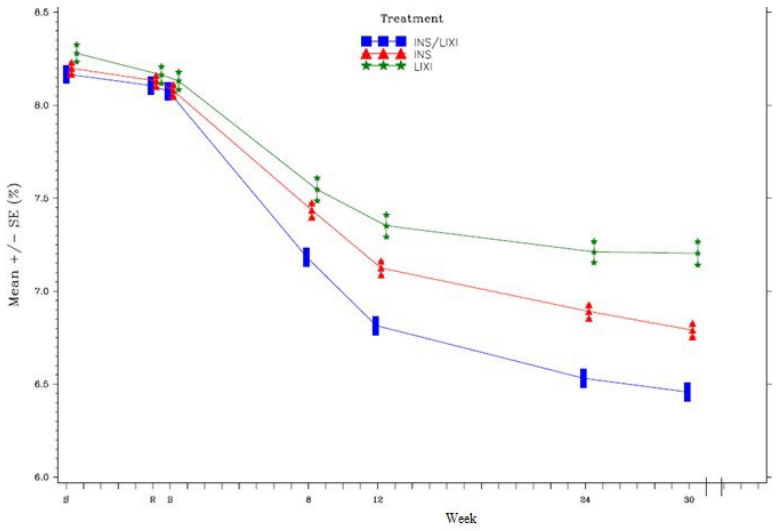
Tablo 4 - 30. haftadaki sonuçlar - Metformine ekleme klinik çalışması (mITT popülasyonu)

	SOLIQUA	İnsülin glarjin	Liksisenatid
Gönüllü sayısı (mITT)	468	466	233
HbA1c (%)			
Başlangıç (ortalama; tedavisiz faz sonrası)	8,1	8,1	8,1
Çalışma sonu (ortalama)	6,5	6,8	7,3
Başlangıçtan LS değişikliği (ortalama)	-1,6	-1,3	-0,9
İnsülin glarjine karşı fark [%95 güven aralığı] (p-değeri)		-0,3 [-0,4, -0,2] (<0,0001)	
Liksisenatide karşı fark [%95 güven aralığı] (p-değeri)			-0,8 [-0,9 -0,7] (<0,0001)
30. haftada <%7 HbA1c'ye ulaşan Hasta Sayısı (%)*	345 (%74)	277 (%59)	77 (%33)
Açlık plazma glukozu (mmol/L)			
Başlangıç (ortalama)	9,88	9,75	9,79
Çalışma sonu (ortalama)	6,32	6,53	8,27
Başlangıçtan LS değişikliği (ortalama)	-3,46	-3,27	-1,50
Glarjine karşı LS farkı (ortalama) [%95 güven aralığı] (p-değeri)		-0,19 [-0,420 ile 0,038] (0,1017)	
Liksisenatide karşı LS farkı (ortalama) [%95 güven aralığı] (p-değeri)			-1,96 [-2,246 ile -1,682] (<0,0001)
2 saatlik PPG (mmol/L)**			

Başlangıç (ortalama)	15,19	14,61	14,72
Çalışma sonu (ortalama)	9,15	11,35	9,99
Başlangıçtan LS değişikliği (ortalama)	-5,68	-3,31	-4,58
Glargine karşı LS farkı (ortalama) [%95 güven aralığı]		-2,38 (-2,79 ile -1,96)	
Liksisenatide karşı LS farkı (ortalama) [%95 güven aralığı]			-1,10 (-1,63 ile -0,57)
Başlangıçtan 30 haftaya LS değişikliği (ortalama)	-5,68 [-2,31]	-3,31 [-0,18]	-4,58 [-3,23]
Ortalama vücut ağırlığı (kg)			
Başlangıç (ortalama)	89,4	89,8	90,8
Başlangıçtan LS değişikliği (ortalama)	-0,3	1,1	-2,3
İnsülin glarjine karşı karşılaştırma [%95 güven aralığı] (p-değeri)		-1,4 [-1,9 ile -0,9] (<0,0001)	
Liksisenatide karşı karşılaştırma [%95 güven aralığı]*			2,01 [1,4 ile 2,6]
30. haftada vücut ağırlığı artışı olmadan < %7,0 HbA1c'ye ulaşan hasta sayısı (%)	202 (%43,2)	117 (%25,1)	65 (%27,9)
İnsülin glarjine karşı oran farkı [%95 güven aralığı] (p-değeri)		18,1 [12,2 ile 24,0] (<0,0001)	
Liksisenatide karşı oran farkı [%95 güven aralığı]*			15,2 [8,1 ile 22,4]
İnsülin glarjin günlük dozu			
30. haftada LS insülin dozu (ortalama)	39,8	40,5	NA

* Daha önceden belirlenmiş azaltma test prosedürü dahil değildir
**2 saatlik PPG eksi yemek öncesi glukoz değeri

Şekil 1: 30 haftalık randomize tedavi periyodu boyunca ziyarette ortalama HbA1c (%) - mITT popülasyonu



İnsülin glarjin grubundaki hastalarla (-2,66 mmol/L; fark -0,69 mmol/L) ve liksisenatid grubundaki hastalarla (-1,95 mmol/L; fark -1,40 mmol/L) karşılaştırıldığında, SOLIQUA grubundaki hastalar, başlangıçtan 30. Haftaya kadar ortalama 7 noktalı plazma glukoz (SMPG) profilinde istatistiki açıdan anlamlı daha büyük bir düşüş (-3,35 mmol/L) rapor etmiştir (her iki karşılaştırma için p<0,0001). Tüm zaman noktalarında 30 haftalık ortalama plazma glukoz değerleri, insülin glarjin grubu ve liksisenatid grubu ile karşılaştırıldığında SOLIQUA grubunda daha düşük olup, SOLIQUA grubu ve insülin glarjin grubu arasında benzer olan kahvaltı öncesi değer tek istisnadır.

Bazal insülinden geçiş

Bazal insülin ile yeterli şekilde kontrol edilemeyen Tip 2 diyabet hastalarındaki klinik çalışma

Tip 2 diyabetli toplam 736 hasta, insülin glarjin (100 ünite/mL) ile karşılaştırılan SOLIQUA'nın etkililik ve güvenliliğini değerlendirmek için randomize, 30 haftalık, aktif kontrollü, açık etiketli, 2 tedavi kollu, paralel gruplu çok merkezli bir çalışmaya katılmıştır.

Tip 2 diyabeti olan izlenen hastalar, en az 6 ay boyunca tek başına veya 1 veya 2 OAD (metformin veya sülfonilüre veya glinid veya SGLT-2 inhibitörü veya DPP-4 inhibitörü) ile birlikte 15 ile 40 U arasında stabil günlük doz alarak bazal insülinle tedavi edilmiş ve anti-diyabetik önceki tedaviye bağlı olarak %7,5 ile %10 (taramada % 8,5'luk ortalama HbA1c) değerinde HbA1c'ye ve 10,0 mmol/L (180 mg/dL) veya 11,1 mmol/L (200 mg/dL)'ye eşit veya bu değerlerden düşük APG'ye sahipti.

İzleme sonrasında uygun hastalardan (n=1018), insülin glarjin alanlar tedavilerine devam etti, başka bir bazal insülin alanlar ise insülin glarjine geçerek, metformine devam ederken insülin dozlarının sabitlendiği/titre edildiği 6 haftalık tedavisiz döneme girdi. Diğer OAD'ler kesilmiştir.

Tedavisiz sürenin sonunda %7 ile %10 HbA1c ve APG≤ 7,77 mmol/L'e (140 mg/dL) sahip olan ve 20 ile 50 ünite günlük insülin glarjin dozu alan hastalar SOLIQUA (n=367) veya insülin glarjine (n=369) randomize edilmiştir.

Bu tip 2 diyabet popülasyonu aşağıdaki özelliklere sahiptir: çoğunlukla (%56,3) 50 ile 64 yaş arası olmak üzere, ortalama yaş 60,0'dı ve yüzde 53,3'ü kadındı. Başlangıçtaki ortalama vücut kitle indeksi (BMI) hastaların %57,3'ü BMI ≥30 kg/m^{2}olmak üzere 31,1 kg/m^2'ydi. Diyabetin ortalama süresi yaklaşık 12 yıldı ve bir önceki bazal insülin tedavisinin ortalama süresi 3 yıldı. Taramada hastaların %64,4'ü bazal insülin olarak insülin glarjin alıyordu ve %95'i beraberinde en az 2 OAD kullanıyordu.

30. haftada SOLIQUA, insülin glarjinle karşılaştırıldığında HbA1c'de istatistiki olarak anlamlı gelişme sağlamıştır (p-değeri <0,0001).

Çalışmadaki diğer sonlanım noktaları için aşağıdaki şekil 2'ye ve tablo 5'e bakınız.

Tablo 5 - 30. haftadaki sonuçlar - Bazal İnsülin mITT popülasyonunda kontrolsüz Tip 2 Diyabet Çalışması

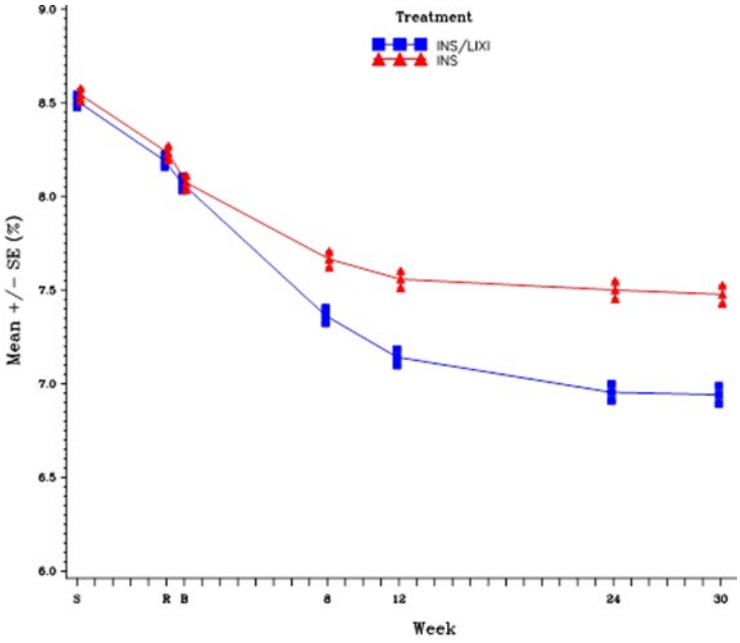
	SOLIQUA	**İnsülin glarjin**
Gönüllü sayısı (mITT)	366	365
HbA1c (%)		
Başlangıç (ortalama; tedavisiz faz sonrası)	8,1	8,1

Tedavi sonu (ortalama)	6,9	7,5
Başlangıçtan LS değişikliği (ortalama)	-1,1	-0,6
İnsülin glarjine karşı fark [%95 güven aralığı] (p-değeri)	-0,5 [-0,6, -0,4] (<0,0001)	
30. haftada HbA1c <7'ye ulaşan hasta [n (%)]	201 (%54,9)	108 (%29,6)
Açlık plazma glukozu (mmol/L)		
Başlangıç (ortalama)	7,33	7,32
Çalışma sonu (ortalama)	6,78	6,69
Başlangıçtan LS değişikliği (ortalama)	-0,35	-0,46
İnsülin glarjine karşı fark [%95 güven aralığı]	0,11 (-0,21 ile 0,43)	
2 saatlik PPG (mmol/L)**		
Başlangıç (ortalama)	14,85	14,97
Çalışma sonu (ortalama)	9,91	13,41
Başlangıçtan LS değişikliği (ortalama)	-4,72	-1,39
Glarjine karşı LS farkı [%95 güven aralığı]	-3,33 (-3,89 ile -2,77)	
Ortalama vücut ağırlığı (kg)		
Başlangıç (ortalama)	87,8	87,1
Başlangıçtan LS değişikliği (ortalama)	-0,7	0,7
İnsülin glarjine karşı karşılaştırma [%95 güven aralığı] (p-değeri)	1,4 [-1,8 ile -0,9] (<0,0001)	
30. haftada vücut ağırlığı artışı olmadan < %7,0 HbA1c'ye ulaşan hasta sayısı (%)	125 (%34,2)	49 (%13,4)
İnsülin glarjine karşı oran farkı [%95 güven aralığı] (p-değeri)	20,8 [15,0 ile 26,7] (<0,0001)	
İnsülin glarjin günlük dozu		
Başlangıç (ortalama)	35,0	35,2
Sonlanım noktası (ortalama)	46,7	46,7
30. haftada LS insülin dozu değişikliği (ortalama)	10,6	10,9

* Daha önceden belirlenmiş azaltma test prosedürü dahil değildir

** 2 saatlik PPG eksi öğün öncesi glukoz değeri

Şekil 2 - 30 haftalık randomize tedavi periyodu boyunca ziyarette ortalama HbA1c (%) - mITT popülasyonu



<u>GLP-1 reseptör agonistinden SOLIQUA tedavisine geçiş</u>

GLP-1 reseptör agonisti ile yeterli düzeyde kontrol edilemeyen Tip 2 diyabetli hastalarda yapılmış klinik çalışma

Çalışma öncesinde kullanılan ve çalışmada değiştirilmemiş GLP-1 reseptör agonist tedavisine kıyasla SOLIQUA'nın etkililiği ve güvenliliği 26 haftalık, randomize, açık etiketli bir çalışmada incelenmiştir. Çalışmaya, maksimum tolere edilen dozlarda liraglutid veya eksenatid ile en az 4 ay veya dulaglutid, albiglutid veya uzatılmış salımlı eksenatid ile en az 6 ay, ve tek başına metformin ya da metformin pioglitazon ile veya bir SGLT-2 inhibitörü ile kombinasyon halinde veya metforminin her ikisiyle beraber kombinasyonuyla beraber tedavi görürken yeterli şekilde kontrol altına alınamayan tip 2 diabetes mellitus (HbA1c seviyesi % 7 ila % 9 (her iki rakam da dahil) izlenen 514 hasta dahil edilmiştir. Uygun hastalar, önceki oral anti-diyabetik tedavilerine ek olarak SOLIQUA almak veya önceki GLP-1 reseptör agonisti tedavisine devam etmek üzere randomize edilmiştir.

Taramada, gönüllülerin % 59,7'si günde bir veya iki kez kullanılan GLP-1 reseptör agonisti ve % 40,3'ü haftada bir kez kullanılan GLP-1 reseptör agonisti kullanmaktadır. Taramada, gönüllülerin % 6,6'sı pioglitazon ve % 10,1'i metformin ile kombinasyon halinde bir SGLT-2 inhibitörü kullanmaktadır. Çalışma popülasyonunun özellikleri şu şekilde olmuştur: ortalama yaş 59,6, bireylerin % 52,5'i erkek idi. Ortalama diyabet süresi 11 yıl, önceki GLP-1 reseptör agonisti tedavisinin ortalama süresi 1,9 yıl, ortalama VKİ yaklaşık 32,9 kg / m^2, ortalama eGFR 87,3 ml / dak / 1,73 m^2 ve hastaların % 90,7'sinde eGFR ≥60 ml / dakika olmuştur.

26. haftada SOLIQUA HbA1c değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme sağlamıştır (p <0,0001). Taramada kullanılan GLP-1 reseptör agonisti alt tipi (günde bir / iki kez veya haftalık

formülasyon) ile önceden belirlenmiş bir analiz, 26. haftadaki HbA1c değişikliğinin her alt grup için benzer olduğunu ve tüm popülasyon için primer analizle tutarlılık gösterdiğini ortaya koymuştur. 26. haftadaki ortalama günlük SOLIQUA dozu 43,5 doz adımıdır.

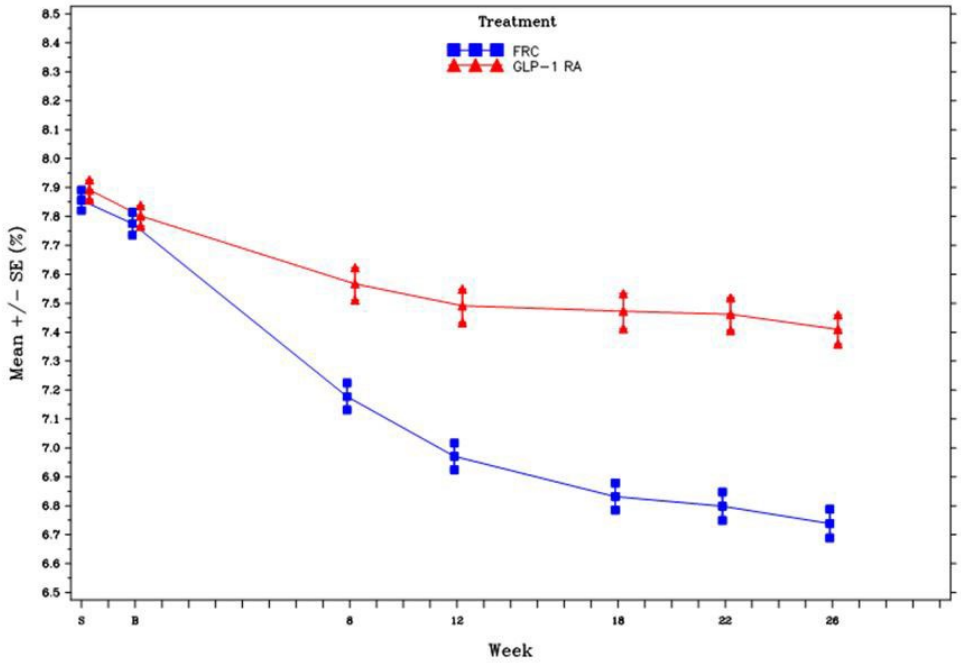
Çalışmanın diğer sonlanım noktaları için aşağıdaki şekil 3'e ve tablo 6'ya bakınız.

Tablo 6 - 26. haftadaki sonuçlar – GLP-1 reseptör agonisti ile kontrol edilemeyen Tip 2 Diyabetli mITT popülasyonunda Çalışma

	SOLIQUA	**GLP-1 reseptör agonisti**
Gönüllü sayısı (mITT)	252	253
HbA1c (%)		
Başlangıç (ortalama; hazırlık fazı sonrası)	7,8	7,8
Tedavi sonu (ortalama)	6,7	7,4
Başlangıçtan LS değişikliği (ortalama)	-1,0	-0,4
GLP-1 reseptör agonistine karşı fark [%95 güven aralığı] (p-değeri)	-0,6 [-0,8, -0,5] (<0,0001)	
26. haftada HbA1c <7'ye ulaşan hasta [n (%)]	156 (%61,9)	65 (%25,7)
GLP-1 reseptör agonistine karşı fark yüzdesi [%95 güven aralığı]	%36,1 (%28,1 ila %44,0)	
(p-değeri)	<0,0001	
Açlık plazma glukozu (mmol/L)		
Başlangıç (ortalama)	9,06	9,45
Çalışma sonu (ortalama)	6,86	8,66
Başlangıçtan LS değişikliği (ortalama)	-2,28	-0,60
GLP-1 reseptör agonistine karşı fark [%95 güven aralığı] (p-değeri)	1,67 (-2,00 ila 1,34) (<0,0001)	
2 saatlik PPG (mmol/L)*		
Başlangıç (ortalama)	13,60	13,78
Çalışma sonu (ortalama)	9,68	12,59
Başlangıçtan LS değişikliği (ortalama)	-4,0	-1,11
GLP-1 reseptör agonistine karşı LS farkı (ortalama) [%95 güven aralığı] (p-değeri)	-2,9 [-3,42 ila -2,28] (<0,0001)	
Ortalama vücut ağırlığı		
Başlangıç (ortalama)	93,01	95,49
Başlangıçtan LS değişikliği (ortalama)	1,89	1,14
GLP-1 reseptör agonistine karşı karşılaştırma [%95 güven aralığı] (p-değeri)	-3,03 (2,417 ila 3,643) (<0,0001)	

* 2. saat PPG eksi öğün öncesi glukoz değeri

Şekil 3 - 26 haftalık randomize tedavi süresi boyunca ziyarette ortalama HbA1c (%) - mITT popülasyonu



SOLIQUA'nın SGLT-2 inhibitörleri (SGLT2i) ile birlikte kullanımı
SOLIQUA ile SLGT2i'nin birlikte kullanımı 3 Faz 3 randomize klinik çalışmaya ait bir alt grup analizi ile desteklenmiştir (insülin glarjin/liksisenatid sabit oran kombinasyonu kullanan ve aynı zamanda SGLT2i alan 119 hasta).

Avrupa ve Kuzey Amerika'da gerçekleştirilen bir çalışma insülin glarjin/liksisenatid sabit oran kombinasyonu, metformin ve bir SGLT2i'yi birlikte kullanan 26 (%10.1) hastadan elde edilen verileri içermektedir. Oral antidiyabetiklerle yeterli glisemik kontrole ulaşamayan hastalarda gerçekleştirilen, Japon klinik geliştirme programına ait iki ilave Faz 3 çalışması, SGLT2i ve insülin glarjin/liksisenatid sabit oran kombinasyonunu beraber kullanan sırasıyla 59 (%22,7) ve 34 (%21,1) hasta için veri sağlamıştır.

Bu 3 çalışmadan elde edilen veriler, SGLT2i içeren bir tedavi ile yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda SOLIQUA tedavisine başlanmasının, karşılaştırılanlara oranla HbA1c değerinde iyileşme sağladığını göstermiştir. Hipoglisemi riskinde bir artış olmamış ve SGLT2i kullananlarda, kullanmayanlara kıyasla, genel güvenlilik profilinde ilgili bir değişiklik gözlemlenmemiştir.

Kardiyovasküler sonuç çalışmaları
İnsülin glarjin ve liksisenatidin kardiyovasküler güvenliliği, sırasıyla ORIGIN ve ELIXA klinik çalışmalarında belirlenmiştir. SOLIQUA ile özel kardiyovasküler sonuç çalışması gerçekleştirilmemiştir.

İnsülin glarjin
Başlangıç Glarjin Müdahalesi ile Sonuç Azaltma çalışması (ORIGIN), LANTUS'u, majör advers kardiyovasküler olayın (MACE) ilk meydana gelmesine kadar geçen sürede standart bakımla karşılaştıran açık etiketli, randomize, 12.537 hastadan oluşan bir çalışmadır. MACE,

kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokardiyal enfarktüs ve ölümcül olmayan inme kompoziti olarak tanımlanmıştır. Çalışma takibinin ortalama süresi 6,2 yıldı. LANTUS ve ORIGIN'deki standart bakım arasındaki MACE insidansı benzerdi [MACE için Tehlike Oranı (%95 CI); 1,02 (0,94, 1,11)].

Liksisenatid

ELIXA çalışması, yakın tarihte meydana gelen Akut Koroner Sendrom sonrasında tip 2 diyabetli hastalarda (n=6068) liksisenatid tedavisi sırasındaki kardiyovasküler (CV) sonuçları değerlendiren randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok uluslu bir çalışmaydı. Primer kompozit etkililik sonlanım noktası, aşağıdaki olaylardan herhangi birinin ilk meydana gelmesine kadar geçen süredir: Kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokardiyal enfarktüs, ölümcül olmayan inme veya unstabil anjin için hastaneye yatırılma. Çalışma takibinin medyan süresi, liksisenatid grubu veya plasebo grubunda sırasıyla 25,8 ve 25,7 aydı.

Primer sonlanım noktası insidansı, liksisenatid (%13,4) ve plasebo gruplarında (%13,2) benzerdi: plaseboya karşı liksisenatide yönelik tehlike oranı (HR), 0,886 ile 1,168 değerinde bağlantılı 2 yönlü %95 güven aralığı ile 1,017'ydi.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İnsülin glarjin/liksisenatid oranı, SOLIQUA'daki insülin glarjin ve liksisenatidin PK değeri üzerinde bir etkiye sahip değildir.

İnsülin glarjin/liksisenatid kombinasyonlarının tip 1 diyabeti olan hastalara subkütan olarak uygulanmasından sonra insülin glarjin belirgin pik göstermemiştir. İnsülin glarjin/liksisenatid kombinasyonu uygulamasını takiben insülin glarjine maruziyet, ayrı olarak eş zamanlı insülin glarjin ve liksisenatid uygulaması ile karşılaştırıldığında %86-88 aralığındaydı. Bu fark klinik olarak anlamlı değildir.

İnsülin glarjin/liksisenatid kombinasyonlarının tip 1 diyabeti olan hastalara subkütan olarak uygulanmasından sonra, liksisenatidin medyan t_{maks} değeri 2,5 ile 3,0 saat aralığındaydı. EAA benzer iken insülin glarjin ve liksisenatidin ayrı olarak eş zamanlı uygulaması ile karşılaştırıldığında liksisenatidin C_{maks} değerinde %22-34 oranında küçük bir düşüş olmuş olup, bu klinik olarak anlamlı değildi.

Liksisenatid tek başına subkütan olarak karın, kol veya uyluğa uygulandığında emilim oranında klinik olarak anlamlı fark yoktur.

Dağılım:

Liksisenatid, insan proteinlerine düşük düzeyde (%55) bağlanmaktadır. İnsülin glarjin/liksisenatid kombinasyonunun subkütan olarak uygulanmasından sonra liksisenatid dağılımının görünür hacmi (Vz/F) yaklaşık 100 L'dir. İnsülin glarjin/liksisenatid kombinasyonunun subkütan olarak uygulanmasından sonra insülin glarjin dağılımının görünür hacmi (Vss/F) yaklaşık 1700 L'dir.

Biyotransformasyon:

Tek başına insülin glarjin alan diyabetik hastalarda yürütülen metabolizma çalışması, insülin glarjinin iki aktif metabolitini, M1 (21_A-Gly- insülin) ve M2'ye (21_A-Gly-des-30_B-Thr-insülin),

oluşturmak için B zincirinin karboksil terminusunda hızla metabolize olduğunu göstermiştir. Plazmada, dolaşımda olan ana bileşik metabolit M1'dir. Farmakokinetik ve farmakodinamik bulgular insülin glarjin ile subkütan enjeksiyonun etkisinin esas olarak M1'e maruziyete dayandığını göstermektedir.

Eliminasyon:
Bir peptit olarak liksisenatid, glomerüler filtrasyon, ardından tübüler reabsorpsiyon ve sonrasında metabolik bozunma ile elimine edilir, protein metabolizmasına tekrar giren daha küçük peptitler ve amino asitler oluşur. Tip 2 diyabetli hastalarda çoklu-doz uygulaması sonrası, ortalama terminal yarı-ömür yaklaşık 3 saatti ve ortalama görünür klerens (CL/F) 35 L/sa'ya yakındı.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:
Hafif (Cockcroft-Gault formülü ile hesaplanmış kreatinin klerensi 60-90 mL/dak), orta (kreatinin klerensi 30-60 mL/dak) ve şiddetli (kreatinin klerensi 15-30 mL/dak) böbrek yetmezliği olan olgularda liksisenatid EEA değeri sırasıyla %46, %51 ve %87 artmıştır.

İnsülin glarjin böbrek yetmezliği bulunan hastalarda çalışılmamıştır. Diğer yandan, böbrek yetmezliği olan hastalarda insülin gereksinimleri, azalmış insülin metabolizması nedeniyle azalabilir.

Karaciğer yetmezliği:
Liksisenatid başlıca böbreklerle atıldığından, akut veya kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda farmakokinetik çalışma yapılmamıştır. Karaciğer fonksiyon bozukluğunun, liksisenatidin farmakokinetiklerini etkilemesi beklenmemektedir.

İnsülin glarjin karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda çalışılmamıştır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda insülin gereksinimleri, azalmış glukoneojenez kapasitesi ve azalmış insülin metabolizması nedeniyle azalabilir.

Yaş, ırk, cinsiyet ve vücut ağırlığı:
İnsülin glarjin
Yaş, ırk ve cinsiyetin insülin glarjinin farmakokinetikleri üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir. İnsülin glarjinle (100 ünite/mL) yetişkinlerde yürütülen kontrollü klinik çalışmalarda, yaş, ırk ve cinsiyete dayanan alt grup analizleri, güvenlilik ve etkililikte farklılık göstermemiştir.

Liksisenatid
Yaşın liksisenatid farmakokinetiği üzerinde klinik olarak ilgili etkisi bulunmamaktadır. Diyabetik olmayan yaşlılarda yürütülen bir farmakokinetik çalışmada, 20 mcg liksisenatid uygulaması yaşlı popülasyonda (11 olgu 65 ile 74 yaş arası ve 7 olgu ≥75 yaşında) 18 ile 45 yaş arası 18 olgu ile karşılaştırıldığında liksisenatid EAA değerinde ortalama %29'luk bir artışla sonuçlanmış olup, bunun daha yaşlı hasta grubunda azalmış böbrek fonksiyonları ile ilişkili olması muhtemeldir.

Cinsiyetin liksisenatid farmakokinetiği üzerinde klinik olarak ilgili etkisi bulunmamaktadır.

Vücut ağırlığı liksisentaid EAA değeri üzerinde klinik olarak ilgili etkisi bulunmamaktadır.

İmmünojenisite:
Anti-liksisenatid antikorları varlığında, liksisenatid maruziyeti ve maruziyette değişkenlik doz seviyesinden bağımsız olarak belirgin şekilde artar.

Pediatrik popülasyon:
Çocuklarda ve 18 yaşın altındaki ergenlerde SOLIQUA ile herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri
Tekrarlayan doz toksisitesi, karsinojenez, genotoksisite veya üreme toksisitesini değerlendirmek için insülin glarjin ve liksisenatid kombinasyonuyla hayvan çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

İnsülin glarjin
İnsülin glarjine yönelik klinik dışı veriler, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel, üreme toksisitesine ilişkin konvansiyonel çalışmalara dayanarak insanlara yönelik özel bir tehlike olmadığını ortaya koymuştur.

Liksisenatid
2 yıllık subkütan karsinojenisite çalışmalarında, sıçanlarda ve farelerde ölümcül olmayan C-hücreli tiroit tümörleri görülmüş ve özellikle kemirgenlerin duyarlı olduğu genotoksik olmayan GLP-1 reseptör aracılı mekanizmanın neden olduğu görülmektedir. C-hücre hiperplazisi ve adenoma, sıçanlarda tüm dozlarda görülmüştür ve herhangi bir advers etki gözlenmeyen düzey (NOAEL) tanımlanamamıştır. Farelerde bu etkiler, terapötik dozdaki insan maruziyeti ile karşılaştırıldığında 9,3 katından fazla bir maruz kalım oranında meydana gelmiştir. Farelerde C-hücreli karsinom gözlenmemiş ve sıçanlarda C-hücreli karsinom, sıçanlarda insan terapötik dozunun yaklaşık 900 katına maruz kalındığında meydana gelmiştir.

Farelerde yürütülen 2 yıllık subkütan karsinojenite çalışmasında, maruziyet oranı 97-kata eşdeğer istatistiksel olarak anlamlı artış olan orta doz grubunda 3 endometriyum adenokarsinomu vakası görülmüştür. Tedavi ilişkili etki gösterilmemiştir.

Hayvan çalışmaları, sıçanlarda erkek ve dişi fertilitesiyle ilgili olarak doğrudan zararlı etki göstermemiştir Liksisenatidle tedavi edilen köpeklerde reversibl testiküler ve epididimal lezyonlar görülmüştür. Sağlıklı erkeklerde spermatojenez üzerinde ilgili etki olmadığı görülmüştür.
Embriyo-fetal gelişim çalışmalarında, sıçanlarda liksisenatidin tüm dozlarında (insan maruz kalması ile karşılaştırıldığında 5 kat maruz kalma oranı) ve tavşanlarda liksisenatidin yüksek dozlarında (insan maruz kalması ile karşılaştırıldığında 32 kat maruz kalma oranı) sakatlıklar, büyüme geriliği, kemikleşme geriliği ve iskeletle ilgili etkiler gözlenmiştir. Her iki türde de, düşük gıda tüketimi ve düşük vücut ağırlığından oluşan hafif maternal toksisite söz konusuydu. Yenidoğan büyümesi, gözlemlenen hafif artmış yavru mortalitesi ile geç gebelik ve emzirme sırasında liksisenatidin yüksek dozlarına maruz kalan erkek sıçanlarda azalmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi
Gliserol %85
Metiyonin
Metakrezol
Çinko klorür
Konsantre hidroklorik asit (pH ayarlama için)
Sodyum hidroksit (pH ayarlama için)
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler
Bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü
36 ay

Kalemin ilk kullanımından sonraki raf ömrü: 28 gün

Kullanımdaki kalemler
25°C'nin altında saklayınız. Soğutmayınız.
Dondurmayınız.
İğne takılı olarak saklamayınız.
Kalemi direkt ısı veya ışıktan uzakta saklayınız. Kalemi ışıktan korumak için kalem kapağı her enjeksiyondan sonra kaleme geri takılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler
Kullanılmamış kalemler
Buzdolabında (2°C - 8°C'de) saklayınız.
Dondurmayınız veya dondurucu bölümünün veya dondurucu paketinin yanına koymayınız.
Işıktan korumak için kullanıma hazır kalemi dış kutusunda saklayınız.

Kullanımdaki kalemlerin saklama koşulları için bkz. bölüm 6.3.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği
Siyah piston tıpa (bromobutil kauçuk) ile takılı lamine kapatma diskli (tıbbi ürün temas tarafında bromobutil kauçuk ve dışında izopren) flanşlı kapağa (alüminyum) sahip olan ve 3 mL çözelti içeren tip I renksiz cam kartuş. Kartuş kullanılıp atılabilen kalem içine yerleştirilmiştir.
İğneler ambalaja dahil değildir.
3 ve 5 kalem içeren ambalajları bulunmaktadır.
Tüm ambalaj boyutları pazarlanmayabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

İlk kullanım öncesinde, kalem buzdolabından çıkarılmalı ve 25 °C'nin altında 1 ile 2 saat saklanmalıdır.

Kartuş kullanmadan önce incelenmelidir. Çözelti yalnızca berrak, renksiz, katı parçacık içermiyor ve su gibi görünüyorsa kullanılmalıdır.

SOLIQUA başka bir insülinle karıştırılmamalı veya seyreltilmemelidir. Karıştırma veya seyreltme işlemi süre/etki profilini değiştirebilir ve karıştırma çökelmeye neden olabilir.

Her kullanımdan önce her zaman yeni bir iğne takılmalıdır. İğneler tekrar kullanılmamalıdır. Hasta, her enjeksiyondan sonra iğneyi atmalıdır.
İğnelerin tıkanması durumunda hasta, Kullanma Talimatında bulunan talimatları izlemelidir.

Boş kalemler asla tekrar kullanılmamalı ve uygun şekilde atılmalıdır.
Olası hastalık bulaşma riskini önlemek için her enjeksiyon kalemi yalnızca bir hasta tarafından kullanılmalıdır.

SOLIQUA'nın 2 farklı kalemini içeren diğer enjekte edilebilir anti-diyabetik tıbbi ürünler arasında ilaç uygulama hatalarını önlemek için etiket her enjeksiyondan önce kontrol edilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü" yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.
Şişli-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2018/60

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.02.2018
Son yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

03.11.2022