

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GLARİN 100 U/mL sc kullanım için enjeksiyonluk çözelti içeren kartuş

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Enjeksiyonluk çözeltinin her bir mL'si, 100 U (3,64 mg'a eşdeğer) insülin glarjin içermektedir.

Her bir 3 mL'lik çözelti kartuşu 300 U (10,92 mg) insülin glarjin içerir.

İnsülin glarjin, rekombinant DNA teknolojisi ile *Escherichia coli* kullanılarak üretilmiş bir biyobenzerdir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidroksit pH ayarlayıcı

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kartuşlarda enjeksiyonluk çözelti

GLARİN, berrak ve renksiz çözeltidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Tip 1 diyabetli yetişkin ve 2 yaş ve üzerindeki çocuk hastalarda ve uzun etkili insülinin gerekli olduğu Tip 2 diyabetli yetişkin hastalarda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Bu preparatın potansi ünite bazında belirtilmektedir. Bu birim GLARİN'e özeldir ve IU ile veya diğer insülin analoglarının potansi için kullanılan birimler ile aynı değildir (bkz. Bölüm 5.1. Farmakodinamik özellikler).

GLARİN, uzatılmış etkiye sahip insülin analogu olan insülin glarjin içermektedir. Her gün aynı saatte olmak şartıyla, günün herhangi bir saatinde, günde bir kez uygulanmalıdır.

İnsülin glarjin dozu ve uygulama zamanı kişiye göre ayarlanmalıdır. Tip 2 diabetes mellitus hastalarında GLARİN oral etkili antidiyabetik tıbbi ürünlerle beraber uygulanabilir.

Uygulama şekli:

GLARİN subkütan uygulanır.

GLARİN intravenöz uygulanmamalıdır. GLARİN'in uzun süreli etkisi subkütan dokuya enjeksiyonuna bağlıdır. Normal subkütan dozun intravenöz yoldan uygulanması şiddetli hipoglisemiye yol açabilir.

GLARİN'in karın, uyluk veya deltoid yoldan uygulanmasından sonra serum insülin veya glukoz seviyelerinde klinik olarak anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. Enjeksiyon yerleri her bir enjeksiyonda dönüşümlü olarak kullanılmalıdır. Lipodistrofi ve kütanöz amiloidoz riskini azaltmak için bir enjeksiyon bölgesi içindeki enjeksiyon yerleri her enjeksiyonda dönüşümlü olarak kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

GLARİN başka bir insülinle karıştırılmamalı veya seyreltilmemelidir. Karıştırma veya seyreltme, zaman/etki profilini değiştirebilir ve karıştırma ürünün çökmesine yol açabilir.

GLARİN sadece subkütan enjeksiyon için uygundur.

GLARİN'i kullanmadan önce Bölüm 6.6. ve Kullanma Talimatı dikkatle okunmalıdır. (bkz. Bölüm 6.6)

Özel popülasyonlara ilişkin bilgiler:

Sınırlı deneyim nedeniyle, GLARİN'in aşağıdaki hasta gruplarında etkililiği ve güvenliliği değerlendirilememiştir: 2 yaşın altındaki çocuklar, karaciğer yetmezliği veya orta/şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, azalan insülin metabolizması nedeniyle, insülin ihtiyacı düşebilir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, azalan glukoneogenez kapasitesi ve azalan insülin metabolizması nedeniyle, insülin ihtiyacı düşebilir.

Pediyatrik popülasyon:

İnsülin glarjin'in güvenliliği ve etkililiği, adolesanlarda ve 2 yaş ve üzerindeki çocuklarda gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Dozu ve uygulama zamanı kişiye göre ayarlanmalıdır. 2 yaşın altındaki çocuklarda insülin glarjin'in güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda (65 yaş ve üzeri), böbrek fonksiyonlarının zamanla bozulması, insülin ihtiyacında sabit bir düşüşe neden olabilir.

Diğer insülinlerden GLARİN'e geçiş

Orta veya uzun etkili insülininden, GLARİN'e geçerken, bazal insülin dozunda bir değişiklik yapılması ve birlikte kullanılan antidiyabetik tedavisinin (ilave regüler insülinlerin veya hızlı etkili insülin analoglarının dozu ve zamanlaması veya oral antidiyabetik ajanların dozu) ayarlanması gerekebilir.

Günde iki kez NPH insülininden GLARİN'e geçiş

Bazal insülinle tedavi şemasını günde iki kez NPH insülininden, günde tek doz GLARİN'e değiştiren hastalar, gece ve sabah erken saatlerde hipoglisemi riskini azaltmak için, tedavinin ilk haftalarında günlük bazal insülin dozlarını % 20-30 oranında azaltmalıdırlar.

İnsülin glarjin 300 ünite/mL'den GLARİN'e geçiş

GLARİN ve insülin glarjin 300 birim/mL biyoeşdeğer değildir ve doğrudan değiştirilemez. Hipoglisemi riskini azaltmak için, bazal insülin rejimini günde bir kez insülin glarjin 300 ünite/ml olan bir insülin rejiminden günde bir kez GLARİN rejimine geçiren hastalar, dozlarını yaklaşık % 20 oranında azaltmalıdır.

İlk haftalardaki bu doz azaltımı, en azından kısmen, öğün vakti alınan insülin artırılarak telafi edilmeli, bu dönemden sonra doz şeması kişiye göre ayarlanmalıdır.

Diğer insülinlerden GLARİN'e geçiş sırasında ve bunu izleyen ilk haftalarda yakın metabolik kontrol önerilmektedir.

Düzelen metabolik kontrol ve bunun sonucunda insülin duyarlılığında meydana gelen artış nedeniyle dozlama şemasında yeniden ayarlama yapılması gerekebilir. Hastanın vücut ağırlığı veya yaşam tarzı, insülin alım zamanı değiştiğinde ya da hipoglisemiye veya hiperglisemiye duyarlılığı arttıran başka koşulların meydana geldiği durumlarda da doz ayarlaması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

İnsan insülinine karşı antikor oluşumu nedeniyle yüksek insülin dozları ile tedavi edilmekte olan hastalar GLARİN ile düzelen bir insülin yanıtı gösterebilirler.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya Bölüm 6.1'de yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Takip edilebilirlik

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

Diğer tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi GLARİN için de potansiyel immunojenisite riski söz konusudur.

GLARİN, diyabetik ketoasidozun tedavisi için uygun bir insülin seçeneği değildir. Bu gibi durumlarda intravenöz olarak uygulanan regüler insülin önerilmektedir.

Yetersiz kan şekeri kontrolü veya hipoglisemi veya hiperglisemi epizotlarına bir eğilim olması durumunda, doz ayarlaması yapmadan önce hastanın tedavi şemasına uyumu, enjeksiyon yerleri, uygun enjeksiyon tekniği ve diğer ilgili faktörler gözden geçirilmelidir.

Hastanın başka bir tip veya marka insüline geçmesi sıkı bir tıbbi gözlem altında yapılmalıdır. Form, marka (üretici), tip (regüler, NPH, lente, uzun etkili, vs.), orijin (hayvan, insan, insan insülin analogu) ve/veya üretim yöntemi değişimleri; doz değişim ihtiyacı ile sonuçlanabilir.

Hastalar, lipodistrofi ve kutanöz amiloidoz riskini azaltmak için belirlenen enjeksiyon yerlerini her enjeksiyonda dönüşümlü olarak kullanmaları konusunda bilgilendirilmelidir. Bu

reaksiyonların olduğu enjeksiyon bölgelerine insülin enjeksiyonu yapılmasından sonra, insülin emiliminde gecikme ve glisemik kontrolde kötüleşme olması potansiyel bir risktir. Enjeksiyon yerinin, etkilenmemiş bir bölgeye doğru anlık olarak değiştirilmesinin hipoglisemiye neden olduğu bildirilmiştir. Enjeksiyon bölgesinde değişiklik sonrasında kan glukoz izlemi önerilmektedir ve antidiyabetik ilaçlarda doz ayarlaması dikkate alınabilir.

Hipoglisemi

Hipogliseminin ortaya çıkma zamanı kullanılan insülinlerin etki profiline bağlıdır ve bu nedenle tedavi şeması değiştiğinde değişebilir. GLARİN'in bazal insülin sağlamasının daha sürekli olması nedeniyle daha az gece ve daha fazla erken sabah hipoglisemisi beklenebilir.

Hipoglisemik epizotların özel bir klinik anlam taşıyabileceği hastalarda özellikle dikkatli olunmalıdır ve kan şekeri izlenmesinin yoğunlaştırılması önerilebilir. Bu hastalar şunlardır: Beyni besleyen kan damarlarında veya koroner arterlerde anlamlı daralma (kardiyak veya serebral hipoglisemi komplikasyonları riski) olan hastalar ya da proliferatif retinopatisi olan hastalar, özellikle de bu hastaların fotokoagülasyonla tedavi edilmediği (hipoglisemi sonrası geçici körlük riski) durumlar.

Hastalar, hipogliseminin uyarıcı semptomlarının azaldığı durumların farkında olmalıdırlar. Bazı risk gruplarında hipogliseminin uyarıcı semptomları değişebilir, daha az belirgin olabilir veya hiç görünmeyebilir. Bu hastalar şunlardır;

- kan şekeri kontrolü belirgin biçimde düzelmiş olanlar
- yavaş gelişen hipoglisemisi olanlar
- yaşlılar
- hayvan insülininden insan insülinine geçiş yapanlar
- otonomik nöropatisi bulunanlar
- uzun süredir diyabeti olanlar
- bir psikiyatrik hastalığı bulunanlar
- belirli bazı tıbbi ürünleri birlikte kullananlar (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Bu gibi durumlarda, hasta hipogliseminin farkına varmadan, ağır hipoglisemi (ve hatta bilinç kaybı) gelişebilir.

Subkütan insülin glarjinin uzatılmış etkisi hipogliseminin düzelmesini geciktirebilir.

Eğer glikozillenmiş hemoglobin için normal veya azalmış değerler saptanırsa, tekrarlayan, fark edilmemiş (özellikle gece) hipoglisemi epizotları olasılığı düşünülmelidir.

Hastanın tedavi ve diyet şemasına uyumu, doğru insülin uygulaması ve hipoglisemi semptomları hakkında farkındalık, hipoglisemi riskini azaltmak için son derece önemlidir. Hipoglisemiye yatkınlığı artıran faktörlerin varlığı özellikle yakın izlemeyi zorunlu kılar ve doz ayarlamasını gerektirebilir. Bu faktörler şunlardır:

- enjeksiyon bölgesinde değişiklik
- artan insülin duyarlılığı (örneğin stres faktörlerinin ortadan kaldırılmasıyla)
- alışılmamış, artan veya uzamış fiziksel aktivite
- eşlik eden hastalık durumu (örneğin kusma, diyare)
- yetersiz gıda alımı
- kaçırılan öğünler
- alkol tüketimi
- bazı kompanse edilmeyen endokrin bozuklukları (örneğin hipotiroidizm ve ön hipofiz

- veya adrenokortikal yetersizlik)
- belirli bazı tıbbi ürünlerin birlikte kullanılması (bkz. Bölüm 4.5).

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. Hipokalami riski olan hastalarda (örn. potasyum düşürücü ilaçlar kullanan hastalar, serum potasyum konsantrasyonuna duyarlı ilaçlar alan hastalar) potasyum düzeyleri izlenmelidir.

İnsülin antikorları

İnsülin uygulanması, insülin antikorlarının oluşmasına sebep olabilir. Bu tür insülin antikorlarının varlığı, nadiren hiperglisemi veya hipoglisemiye eğilimi düzeltmek için insülin dozunun ayarlanmasını gerektirebilir (bkz. Bölüm 5.1).

Eşlik eden hastalık

Eşlik eden bir hastalık olması durumunda daha yoğun bir metabolik izleme gerekir. Pek çok olguda, ketonlar için idrar testleri endikedir ve çoğunlukla insülin dozunun ayarlanması gerekir. İnsülin gereksinimi çoğunlukla artar. Tip 1 diyabeti olan hastalar çok az yiyebilseler veya hiç yiyemeseler veya kusma vb. sorunları yaşasalar bile az da olsa karbonhidrat tüketimini sürdürmeli ve insülini asla tamamen bırakmamalıdır.

GLARİN Kartuş'un kullanımı

GLARİN 100 U/mL sc kullanım için enjeksiyonluk çözelti içeren kartuş sadece subkütan enjeksiyon için uygundur. GLARİN'i kullanmadan önce Bölüm 6.6. ve Kullanma Talimatı dikkatle okunmalıdır. GLARİN Kullanma Talimatında önerildiği gibi kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 6.6)

Uygulama hataları

Diğer insülinlerin, özellikle de kısa etkili insülinlerin yanlışlıkla insülin glarjin yerine uygulandığı ilaç uygulama hataları bildirilmiştir. Uygulama sırasında insülin glarjinle diğer insülinleri karıştırmamak için, her enjeksiyondan önce insülinin etiketi mutlaka kontrol edilmelidir.

GLARİN'in pioglitazonla birlikte uygulanması

Özellikle kalp yetmezliği gelişimi açısından risk faktörleri bulunan hastalarda, pioglitazonun insülinle birlikte kullanılması sırasında kalp yetmezliği olguları bildirilmiştir. GLARİN'in pioglitazonla birlikte uygulanması düşünüldüğünde bu risk göz önünde bulundurulmalıdır. Bu kombinasyonun uygulanması halinde, hastalar kalp yetmezliği belirti ve semptomları, kilo alımı ve ödem açısından takip edilmelidir. Kardiyak semptomlarda bozulma görülmesi durumunda, pioglitazon tedavisine son verilmelidir.

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Çok sayıda madde glukoz metabolizmasını etkiler ve insülin glarjinin dozunun ayarlanmasını gerektirebilir.

Kan şekerini düşürücü etkiyi artırabilecek ve hipoglisemi yatkınlığını artırabilecek maddeler; oral antidiyabetik ajanlar, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, disopiramid, fibratlar, fluoksetin, monoamino oksidaz (MAO) inhibitörleri, pentoksifilin, propoksifen, salisilatlar veya sülfonamid antibiyotikleri içermektedir.

Kan şekerini düşürücü etkiyi azaltabilecek maddeler; kortikosteroidler, danazol, diazoksid, diüretikler, glukagon, izoniazid, östrojenler ve progestojenler, fenotiazin türevleri, somatropin, sempatomimetik ajanlar (örneğin, epinefrin [adrenalin], salbutamol, terbutalin) ve tiroid hormonları, atipik antipsikotik tıbbi ürünler (örneğin klozapin ve olanzapin) ve proteaz inhibitörlerini içermektedir.

Beta-blokörler, klonidin, lityum tuzları veya alkol insülinin kan şekerini düşürücü etkisini kuvvetlendirebilir veya zayıflatabilir. Pentamidin hipoglisemiye yol açabilir ve bazen bunu hiperglisemi izleyebilir.

Bunun yanı sıra, beta-blokörler, klonidin, guanetidin ve rezerpin gibi sempatotolitik ilaçların etkisiyle, adrenerjik karşı-düzenleme belirtileri azalabilir veya kaybolabilir.

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'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Oral kontraseptiflerin içindeki östrojen ve progestojenler GLARİN'in kan glukozunu düşürücü etkisini azaltabilir. GLARİN'in oral kontraseptifler üzerindeki etkisine ilişkin veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve veya/ doğum /ve veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Klinik olarak gerekli olmadıkça gebelikte GLARİN kullanılmamalıdır.

İnsülin glarjin için, kontrollü klinik çalışmalardan, gebelik ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır. Pazarlama sonrası araştırmalarda gebe kadınlardan elde edilen çok sayıda veri (1000'den fazla gebelikteki sonuçlar) gebelikte insülin glarjine ilişkin bir yan etkiye ve insülin glarjine bağlı malformatif ya da feto/neonatal toksisiteye işaret etmemektedir. Hayvan çalışmalarından elde edilen veriler üreme toksisitesine işaret etmemektedir. GLARİN'in gebelik döneminde kullanılması, klinik olarak gerekli olması durumunda düşünülebilir.

Önceden var olan veya gestasyonel diyabeti olan hastalar için hiperglisemi ile ilişkili advers sonuçların önlenmesi açısından tüm gebelik süresince iyi metabolik kontrolün sürdürülmesi çok önemlidir. İnsülin gereksinimi ilk trimesterde azalabilir ve genellikle ikinci ve üçüncü trimesterde artar. Doğumdan hemen sonra, insülin gereksinimi hızla düşer (artan

hipoglisemi riski). Bu nedenle kan şekerinin dikkatli izlenmesi çok önemlidir.

Laktasyon dönemi

İnsülin glarjinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bir peptid olan insülin glarjin insan sindirim sisteminde sindirilerek aminoasitlere indirildiği için, ağızdan alınan insülin glarjinin emziren yenidoğan/süt çocuklarında metabolik etki yapması beklenmez. Emziren kadınlarda insülin dozu ve diyetle ayarlama yapılması gerekebilir.

Üreme yeteneği /Fertilite

Hayvan çalışmaları, fertilite açısından herhangi bir doğrudan zararlı etkiyi işaret etmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hipoglisemi veya hiperglisemi veya örneğin görme bozukluğunun bir sonucu olarak hastanın konsantre olma ve tepki verme yeteneği etkilenebilir. Bu durum, bu yeteneklerin özellikle önemli olduğu (örn. araç veya makine kullanma gibi) durumlarda bir risk oluşturur.

Hastalara araba kullanırken hipoglisemiden kaçınmak için önlemler 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

İnsülin tedavisinin genellikle en sık görülen istenmeyen etkisi olan hipoglisemi (çok yaygın), insülin dozunun insülin gereksinimine oranla fazla yüksek olması halinde meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.4.).

Aşağıda klinik çalışmalarda gözlenen ilgili advers reaksiyonlar sistem organ klasifikasyonuna ve azalan sıklığa göre listelenmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her bir sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet (şiddet) düzeyine göre sıralanmıştır.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Alerjik reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hipoglisemi

Sinir sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Tat alma duyusunda bozukluk

Göz hastalıkları

Seyrek: Görme bozukluğu, retinopati

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Lipohipertrofi

Yaygın olmayan: Lipoatrofi
Bilinmiyor: Kütanöz amiloidoz

Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok seyrek: Kas ağrısı (miyalji)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Enjeksiyon yeri reaksiyonları

Seyrek: Ödem

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Şiddetli hipoglisemik ataklar, özellikle eğer tekrarlayan ataklar ise, nörolojik hasarlara yol açabilirler. Uzayan veya şiddetli hipoglisemik epizotlar yaşamı tehdit edici olabilir.

Pek çok hastada, nöroglükopeni belirti ve semptomları adrenerjik karşıt düzenlenme belirtilerini takip eder. Genellikle, kan glukozundaki düşüş ne kadar fazla ve hızlı olursa, karşı-düzenleme fenomeni ve bunun semptomları o kadar belirgin olur (bkz. Bölüm 4.4).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

İnsüline karşı ani gelişen tipte alerjik reaksiyonlar seyrek. İnsülinlere (insülin glarjin dahil) veya yardımcı maddelere karşı görülen bu tip reaksiyonlar genel deri reaksiyonları, anjiyoödem, bronkospazm, hipotansiyon ve şok ile bağlantılı olabilir ve yaşamı tehdit edici olabilir.

Göz hastalıkları

Glisemik kontrolde belirgin bir değişiklik, göz merceğinin dolgunluğu ve refraktif indeksindeki geçici değişikliklerden dolayı, geçici görme bozukluğuna neden olabilir.

Uzun süreli düzelen glisemik kontrol diyabetik retinopatinin ilerleme riskini azaltır. Bununla birlikte, glisemik kontrolde ani düzelmeye sağlayan yoğun insülin tedavisi de diyabetik retinopatinin geçici bir süre kötüleşmesine neden olabilir. Proliferatif retinopatisi olan hastalarda, özellikle fotokoagülasyon ile tedavi edilmemişse, şiddetli hipoglisemik epizotlar geçici görme kaybına yol açabilir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Enjeksiyon yerinde lipodistrofi ve kütanöz amiloidoz oluşabilir ve lokal insülin absorpsiyonunu geciktirebilir. Enjeksiyon yerinin devamlı olarak değiştirilmesi bu reaksiyonların azalmasına veya önlenmesine yardımcı olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Enjeksiyon bölgesindeki reaksiyonlar, kızarıklık, ağrı, kaşıntı, ürtiker, şişme veya enflamasyonu içermektedir. İnsülinlere karşı enjeksiyon yerinde gözlenen çoğu minör reaksiyonlar çoğunlukla birkaç gün veya hafta içinde kaybolur.

Seyrek olarak ve özellikle daha önceki zayıf metabolik kontrol yoğun insülin tedavisi ile düzeltilmişse, insülin sodyum tutulmasına ve ödeme neden olabilir.

Pediyatrik popülasyon

Genel olarak, 18 yaş ve altındaki hastalar için güvenlilik profili 18 yaş üstü hastalar ile benzerdir.

Pazarlama sonrası çalışmalardan elde edilen yan etki bildirimleri; 18 yaş ve altındaki hastalarda 18 yaş üstü hastalara göre, nispeten daha sık enjeksiyon yeri reaksiyonlarını (enjeksiyon yerinde ağrı, reaksiyon) ve deri reaksiyonlarını (döküntü, ürtiker) içermekteydi. 2 yaş altındaki hastalarda herhangi bir klinik çalışma güvenlilik verisi mevcut değildir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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 bildirmeleri 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

Belirtiler

İnsülin doz aşımı, şiddetli ve bazen uzun süreli ve yaşamı tehdit eden hipoglisemiye yol açabilir.

Tedavi

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 epizodlar, intramüsküler/subkütan glukagon ya da konsantr intravenöz glukoz ile tedavi edilebilir. Hipoglisemi belirgin klinik düzelmeden sonra da tekrarlayabileceği için karbonhidrat alınımının ve hastanın izlenmesinin sürdürülmesi gerekebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Enjeksiyonluk uzun-etkili insülinler ve analogları

ATC Kodu: A10AE04

*GLARİN biyobenzer bir ilaçtır.

Etki mekanizması

GLARİN, insülin glarjin içeren bir antidiyabetiktir. İnsülin glarjin rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen bir insan insülini analogudur. Nötral pH'de düşük çözünürlük göstermek üzere tasarlanmıştır. İnsülin glarjin, GLARİN enjeksiyonluk çözeltinin asidik pH'sında (pH 4) tamamen çözünür. Subkütan enjeksiyonu takiben, asidik çözelti nötralleşerek mikro çökeltilerin oluşmasına yol açar. Bunlardan sürekli az miktarda salıverilen insülin glarjin düzgün, pikler içermeyen, uzun süreli ve öngörülebilir konsantrasyon/zaman profili oluşturur.

İnsülin glarjin M1 ve M2 olmak üzere 2 aktif metabolite metabolize olur. (bkz. Bölüm 5.2)

İnsülin reseptörüne bağlanma: *In vitro* çalışmalar, insülin glarjin ile M1 ve M2 metabolitlerinin insan insülin reseptörüne afinitesinin insan insülini ile benzer olduğunu göstermektedir.

IGF-1 reseptörüne bağlanma: İnsülin glarjinin insan IGF-1 reseptörüne afinitesi insan insülininin afinitesinden yaklaşık 5 ila 8 kat daha fazladır (ancak IGF-1'in birinden yaklaşık

70 ila 80 kat daha düşüktür), oysa M1 ve M2 IGF-1 reseptörüne insan insülinine kıyasla biraz daha düşük afiniteyle bağlanmaktadır.

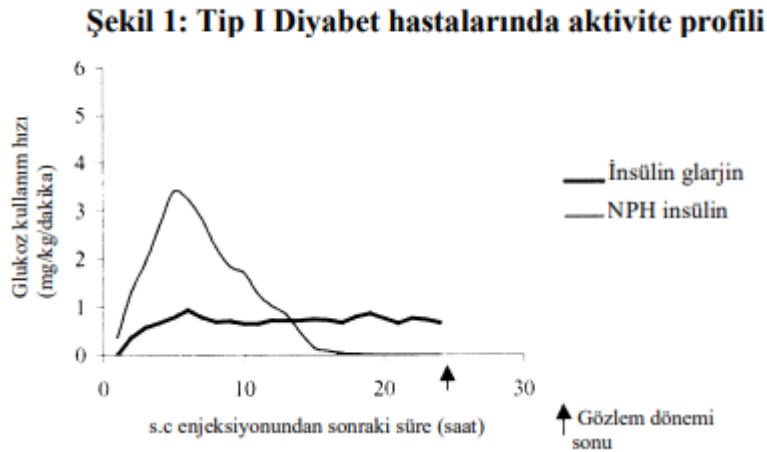
Tip I diyabetik hastalarda bulunan toplam insülin konsantrasyonunun (insülin glarjin ve metabolitleri), IGF-1 reseptörlerinin maksimum sayısının yarısı kadarının doyumluğa ulaşması ve sonrasında IGF-1 reseptörü ile başlatılan mitojenik-proliferatif yolağın aktivasyonu için gerekenden belirgin olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir. Endojen IGF-1'in fizyolojik konsantrasyonları mitojenik-proliferatif yolağı aktive edebilir; ancak, GLARİN tedavisi dahil olmak üzere insülin tedavisinde bulunan terapötik konsantrasyonlar IGF-1 yolağını aktive etmek için gereken farmakolojik konsantrasyonlardan belirgin olarak daha düşüktür.

İnsülin glarjin de dahil olmak üzere insülinin primer aktivitesi glukoz metabolizmasının düzenlenmesidir. İnsülin ve analogları, özellikle iskelet kası ve yağ tarafından periferik glukoz alımını uyararak ve hepatik glukoz üretimini inhibe ederek kan glukoz düzeylerini düşürürler. İnsülin, adipositte lipolizi inhibe eder, proteolizi inhibe eder ve protein sentezini artırır.

Klinik farmakoloji çalışmalarında, aynı dozlarda verildiğinde, intravenöz insülin glarjin ve insan insülininin eşit etki gücüne sahip olduğu gösterilmiştir. Tüm insülinlerde olduğu gibi, insülin glarjinin etki süresi fiziksel aktivite ve diğer değişkenlerden etkilenebilmektedir.

Sağlıklı bireylerde veya tip 1 diyabeti olan hastalarda yapılan öglisemik klemp çalışmalarında, subkütan uygulanan insülin glarjinin etki başlangıcı, insan NPH insülinine kıyasla daha yavaş, etki profili düz, piksiz ve etkisi daha uzundur.

Aşağıdaki grafik hastalarda yapılan bir çalışmanın sonuçlarını göstermektedir:-



*Sabit plazma glukoz düzeyleri sağlamak üzere infüzyon yapılan glukoz miktarı olarak belirlenmiş (saat başı ortalama değerler)

Subkütan insülin glarjinin daha uzun süreli etkisi, daha yavaş olan absorpsiyon hızıyla doğrudan ilişkilidir ve günde tek doz uygulamayı desteklemektedir. İnsülin glarjin gibi insülin ve insülin analoglarının etki süresi farklı bireylerde ya da bireyin kendisinde belirgin değişiklik gösterebilir.

Klinik bir çalışmada, hem sağlıklı bireylerde hem de tip 1 diyabeti olan hastalarda intravenöz

insülin glarjin ve insan insülini uygulaması sonrasında hipoglisemi semptomları veya karşı-düzenleme hormon yanıtları benzer olmuştur.

Klinik çalışmalarda, NPH-insülini ve insülin glarjin tedavi gruplarında insan insülini ve insülin glarjinle çapraz tepki gösteren antikorlar aynı sıklıkta gözlenmiştir.

Tip 2 diyabeti olan 1024 hastada günde tek doz insülin glarjinin diyabetik retinopati üzerindeki etkileri açık-etiketli 5 yıllık NPH (günde iki doz) kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Diyabetik retinopatinin erken tedavi çalışmasında (ETDRS), derecesi 3 veya üzerindeki basamakta retinopatisi olan bu hastaların retinopati ilerlemesi fundus fotografisi ile incelendi. İnsülin glarjin ile NPH insülin karşılaştırıldığında, diyabetik retinopatinin ilerlemesinde anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine INtervention) çalışması çok merkezli, randomize, 2x2 faktorial tasarımlı bir çalışma olup yüksek kardiyovasküler (KV) riski ve açlık glukoz (IFG) ya da glukoz toleransı (IGT) bozuk olan (katılımcıların % 12'si) veya en az bir antidiyabetik oral ilaç ile tedavi edilen tip 2 diabetes mellitus hastası (katılımcıların % 88'i) olan 12537 katılımcı ile yürütülmüştür. Katılımcılar FPG \leq 95 mg/dl (5.3 mM) olacak şekilde insülin glarjin (n=6264) tedavisine ya da standart bakıma (n=6273) randomize edilmiştir (1:1).

İlk ko-primer etkinlik sonucu, KV ölümün, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsünün (MI) veya ölümcül olmayan inmenin ortaya çıktığı ilk ana kadar geçen süre; ikinci ko-primer etkinlik sonucu ise revaskülarizasyon prosedürünün (koroner, karotid veya periferel) veya kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışın veya ilk ko-primer sonuçlardan herhangi birinin ortaya çıktığı ilk ana kadar olan süredir.

İkincil sonlanımlar tüm nedenlere bağlı mortalite ve bir birleşik mikrovasküler sonlanımdır.

İnsülin glarjin standart bakım ile karşılaştırıldığında KV hastalık ve KV mortalite için rölatif riski değiştirmemiştir. İnsülin glarjin ve standart bakım arasında iki birincil sonlanım, bu sonlanımları oluşturan herhangi bir sonlanım bileşeni, tüm nedenlere bağlı mortalite ya da birleşik mikrovasküler sonlanım açısından fark saptanmamıştır.

Çalışma sonunda ortalama insülin glarjin dozu 0,42 U/kg olarak saptanmıştır. Başlangıçta katılımcıların medyan HbA1c değeri % 6,4 iken medyan HbA1c değer aralığı, tedavi sırasında insülin glarjin grubunda % 5,9- 6,4 ve izlem boyunca standart bakım grubunda % 6,2-6,6 bulunmuştur. Şiddetli hipoglisemi oranı (etkilenen katılımcı/yıllarca etkilenen 100 katılımcı) insülin glarjin grubunda 1,05 ve standart bakım grubunda 0,3; doğrulanmış ciddi olmayan hipoglisemi oranları sırasıyla 7,71 ve 2,44 olarak bildirilmiştir. 6 yıllık çalışma boyunca insülin glarjin grubunun % 42'sinde herhangi bir hipoglisemi olayı görülmemiştir.

Tedavideki son muayenede vücut ağırlığında başlangıca göre insülin glarjin grubunda ortalama 1,4 kg artış ve standart bakım grubunda ortalama 0,8 kg azalma saptanmıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Randomize, kontrollü bir çalışmada, yaşları 6-15 arasında değişen tip 1 diyabetli pediyatrik hastalar (n=349), 28 hafta süreyle bazal-bolus insülin rejimiyle tedavi edildi; her öğünden önce regüler insan insülini uygulanmıştır. İnsülin glarjin günde bir kez yatmadan önce, NPH insan insülini günde bir veya iki kez uygulandı. Her iki tedavi grubunda glikohemoglobin ve

semptomatik hipoglisemi insidansı üzerinde benzer etkiler gözlenmiştir. Bununla beraber, insülin glarjin grubunda açlık plazma glukozunda başlangıç değerine göre gözlenen düşüş, NPH grubuna kıyasla daha fazla olmuştur. İnsülin glarjin grubunda gözlenen hipoglisemi de daha hafifmiş. Bu çalışmada insülin glarjinle tedavi edilen hastaların 143'ü, ortalama takip süresi 2 yıl olan kontrolsüz devam çalışmasında insülin glarjinle tedaviye devam etmiştir. İnsülin glarjinle tedavinin uzatıldığı bu dönemde, güvenilirlikle ilgili yeni bir uyarı işareti saptanmamıştır.

Yaşları 12-18 arasında değişen, tip 1 diyabetli 26 adolesanin dahil edildiği çapraz bir çalışmada, insülin glarjin + insülin lispro, NPH + regüler insan insüliniyle karşılaştırılmıştır. Her bir tedavi, rastgele sıra ile 16 hafta süreyle uygulanmıştır. Yukarıda tanımlanan pediyatrik çalışmada olduğu gibi bu çalışmada da, başlangıç değerine kıyasla açlık plazma glukozunda gözlenen azalma, insülin glarjin grubunda NPH grubundan daha fazlaymış. HbA1c'de başlangıç değerine göre gözlenen değişiklikler her iki tedavi grubunda benzer bulunmuştur. Bununla beraber, gece boyunca kaydedilen kan glukozu değerleri, insülin glarjin/lispro grubunda, NPH/regüler grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksekmış (ortalama en düşük nokta sırasıyla 5,4 mM'ye karşılık 4,1 mM). Buna paralel olarak, noktürnal hipoglisemi insidansları insülin glarjin/lispro grubunda % 32, NPH/regüler grubunda % 52 olarak saptanmıştır.

Yaşları 2-6 arasında değişen tip 1 diabetes mellituslu 125 çocuğun dahil edildiği 24 haftalık paralel grup çalışmasında, günde bir kez sabahları uygulanan insülin glarjin ve günde bir veya iki kez bazal insülin olarak uygulanan NPH insülin karşılaştırılmıştır. Her iki gruba da yemeklerden önce bolus insülin verilmiştir.

Tüm hipoglisemilerde insülin glarjinin NPH'a üstünlüğünü gösteren birincil hedef sağlanmadı ve insülin glarjin hipoglisemi olaylarını arttırma trendi göstermiştir (insülin glarjin: NPH oranı (% 95 CI) =1,18 (0,97-1,44).

Glikohemoglobin ve glukoz değişkenlikleri her iki tedavi grubunda benzer bulunmuştur. Bu çalışmada güvenilirlikle ilgili yeni bir uyarı işareti saptanmamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Sağlıklı bireylerde ve diyabetik hastalarda, insülin glarjinin subkütan enjeksiyonunu takiben, serum insülin konsantrasyonları insan NPH insülinine kıyasla daha yavaş ve çok daha uzun süreli absorpsiyon olduğunu ve bir doruk olmadığını göstermiştir. Dolayısıyla, konsantrasyonlar insülin glarjinin farmakodinamik aktivitesinin zaman profiliyle uyumlu bulunmuştur. Şekil 1'deki grafik insülin glarjin ve NPH insülinin zamana göre aktivite profilini göstermektedir.

Dağılım:

Günde bir kez enjekte edilen insülin glarjin, ilk dozdan sonraki 2-4 gün içinde kararlı durum düzeyine ulaşır.

Biyotransformasyon:

Diyabetik hastalarda subkütan insülin glarjin enjeksiyonundan sonra, insülin glarjin Beta zincirinin karboksil ucunda hızla metabolize olarak, iki aktif metabolit olan M1 (21A-Gly-insülin) ve M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insülin) oluşmaktadır. Plazmada, dolaşımdaki başlıca bileşik M1 metabolitidir. M1'e maruziyet uygulanan insülin glarjin dozuyla birlikte artar. Farmakokinetik ve farmakodinamik bulgular, insülin glarjin ile subkütan enjeksiyonun etkisinin esas olarak M1'e maruziyete dayandığını göstermektedir. İnsülin glarjin ve M2

metaboliti bireylerin büyük çoğunluğunda saptanabilir düzeyde bulunmamıştır ve saptanabildiklerinde de konsantrasyonlarının uygulanan insülin glarjin dozundan bağımsız olduğu bulunmuştur.

Eliminasyon:

İntravenöz yoldan uygulandığında insülin glarjin ve insan insülininin eliminasyon yarılanma ömrü karşılaştırılabilir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

İnsülin glarjinin konsantrasyonları, farmakodinamik aktivitesinin zaman profiliyle uyumlu bulunmuştur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş ve cinsiyet:

Klinik çalışmalarda yaş ve cinsiyete dayanan alt-grup analizleri, insülin glarjin ile tedavi edilen hastalarla bütün araştırma popülasyonu karşılaştırıldığında, güvenilirlik ve etkililik açısından herhangi bir farklılık göstermemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Yaşları 2-6 arasında değişen tip 1 diabetes mellituslu çocuklardaki farmakokinetik özellikler bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir (bkz. Bölüm 5.1). İnsülin glarjinle tedavi edilen çocuklarda, insülin glarjinin ve aktif metabolitleri olan M1 ve M2'nin plazma "çukur" (vadi) düzeyleri ölçülmüş, plazma konsantrasyonu değerlerinin erişkinlerle benzer olduğu ve kronik kullanımda insülin glarjinin veya metabolitlerinin birikme eğilimi göstermediği saptanmıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Klinik öncesi veriler konvansiyonel güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksitesi, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi ile ilgili çalışmalar baz alındığında insanlar için özel bir tehlike göstermemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Çinko klorür
M-krezol
Gliserin
Sodyum hidroksit veya hidroklorik asit
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

GLARİN diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

Kartuşun ilk kullanımdan sonraki raf ömrü

Direkt ışıktan ve sıcaklıktan korumak şartıyla, tıbbi ürün maksimum 4 hafta süre ile 25°C'nin altında saklanabilir. Kartuş içeren kalem buzdolabında saklanmamalıdır.

Her enjeksiyondan sonra ışıktan korumak için kalemin kapağı tekrar yerine takılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Kullanılmamış kartuşlar

Buzdolabında (2-8°C'de) saklayınız.

Dondurmayınız.

GLARİN'in buzdolabında dondurucu bölme veya soğutma paketi ile doğrudan temasını önleyiniz.

Kartuşları ışıktan korumak için dış karton kutusunda saklayınız.

Kullanımdaki kartuşlar

Saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Siyah tapa (bromobütil kauçuk) ve başlık (flençli alüminyum) ve kapak (bromobütil veya izopren kauçuk) içeren kartuşlarda (Tip I, renksiz, cam) 3 mL çözelti. 5 kartuş içeren ambalajları bulunmaktadır.

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

Kartuş kullanmadan önce, 1-2 saat süre ile oda sıcaklığında tutulmalıdır.

Kartuş kullanılmadan önce incelenmelidir. Çözelti sadece berrak, renksiz ve görülebilir katı partikül içermeyen ve su benzeri görünüme sahip ise veya su benzeri görünümdeyse kullanılmalıdır. GLARİN çözelti olduğu için, kullanılmadan önce yeniden süspansiyon haline getirilmesi gerekmemektedir.

GLARİN başka bir insülinle karıştırılmamalı veya seyreltilmemelidir. Karıştırma veya seyreltme, zaman/etki profilini değiştirebilir ve karıştırma ürünün çökmesine yol açabilir.

Boş kalemler asla yeniden kullanılmamalıdır ve uygun bir şekilde atılmalıdır.

Herhangi bir kontaminasyonu önlemek için, her bir kullanıma hazır dolu enjeksiyon kalemi yalnız bir hasta tarafından kullanılmalıdır.

İnsülin glarjin ve diğer insülinler arasındaki ilaç kullanım yanlışlığını önlemek için insülin etiketi her enjeksiyon öncesi kontrol edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.

Mahmutbey Mah. 2477. Sok. No:23

Bağcılar / İstanbul

Telefon : (0212) 410 39 50

Faks : (0212) 447 61 65

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2016/335

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.04.2016

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-