

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

APİDRA® 100 U/ml SoloStar® Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Kullanıma Hazır Kalem

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Her bir ml, 100 U insülin glulizin (3.49 mg'a eşdeğer) içermektedir.

Her bir kalem, 300 U'ye eşdeğer, 3 ml enjeksiyonluk çözelti içermektedir.

İnsülin glulizin rekombinant DNA teknolojisi ile *Escherichia coli*'de üretilmektedir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 5 mg/ml

Sodyum hidroksit k.m. pH 7.3

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır enjeksiyon kalemi içinde enjeksiyonluk çözelti

Berrak, renksiz, sulu çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

İnsülin ile tedavinin gerekli olduğu, diabetes mellituslu, yetişkin, ergen ve 6 yaş ve üzerindeki çocuk hastalarda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Bu preparatın potensi ünitelerle ifade edilir. Bu üniteler APİDRA® SoloStar®'a özeldir ve diğer insülin analoglarının potensini belirtmek için kullanılan üniteler veya IU ile aynı değildir. (Bkz. Bölüm 5.1. Farmakodinamik Özellikler)

Orta veya uzun etkili bir insülin ya da bazal insülin analogu içeren rejimlerde kullanılmalıdır ve oral hipoglisemik ajanlarla birlikte kullanılabilir.

APİDRA® SoloStar® dozajı her bir hasta için bireysel olarak ayarlanmalıdır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Öğünlerden kısa süre (0-15 dakika) önce ya da hemen sonra verilmelidir.

Uygulama şekli:

APİDRA® SoloStar®, subkutan enjeksiyonla ya da devamlı subkutan pompa infüzyonuyla verilmelidir.

APİDRA® SoloStar®, karın duvarı, uyluk bölgesi veya deltoide subkutan olarak veya karın duvarına devamlı infüzyon yoluyla uygulanmalıdır. Lipodistrofi ve kütanöz amiloidoz riskini

azaltmak için bir enjeksiyon bölgesi içindeki (karın, uyluk bölgesi veya deltoid) enjeksiyon yerleri her enjeksiyonda dönüşümlü olarak kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8). Tüm insülinlerde olduğu gibi, emilim hızı ve dolayısıyla etki başlangıcı ve süresi, enjeksiyon yeri, egzersiz ve diğer değişkenlerden etkilenebilir. Karın duvarına yapılan subkutan enjeksiyon, diğer bölgelere göre daha hızlı emilir. (Bkz. Bölüm 5.2.)

Kan damarına girilmediğine dikkat edilmelidir. Enjeksiyondan sonra, enjeksiyon yerine masaj yapılmamalıdır. Hasta uygun enjeksiyon tekniklerinin kullanımını konusunda eğitilmelidir.

İnsülinlerle karıştırma:

APİDRA® SoloStar®, NPH (Neutral Protamin Hagedorn) insan insülininden başka preparatlarla karıştırılmamalıdır.

İlk kullanımdan önce, kalem 1-2 saat süreyle oda ısısında tutulmalıdır.

Kullanmadan önce kartuş görsel olarak incelenmelidir. Yalnızca çözelti berrak, renksiz ise ve gözle görülebilen katı partiküller içermiyorsa kullanılmalıdır. APİDRA® SoloStar® bir çözeltidir, bu nedenle kullanmadan önce tekrar süspansiyon haline getirilmesi gerekmemektedir.

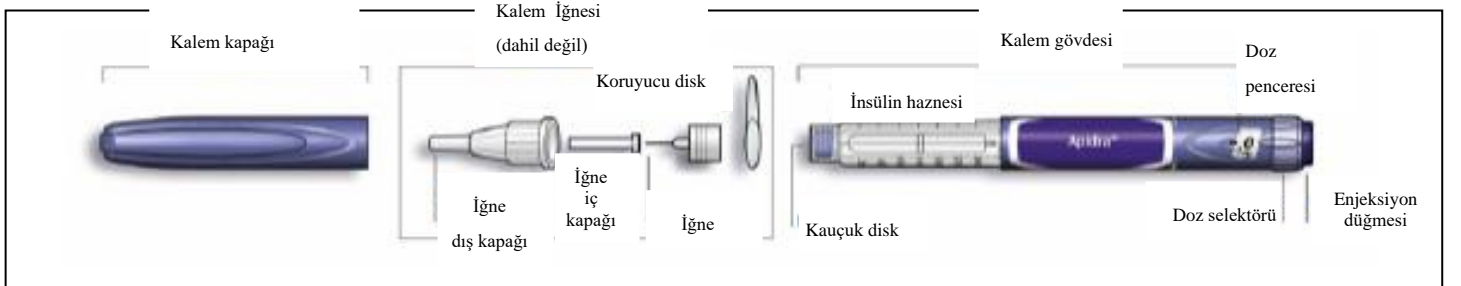
Boş kalemler asla kullanılmamalıdır ve uygun bir şekilde atılmalıdır.

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

İnsülin glulizin ve diğer insülinler arasındaki ilaç kullanım yanlışlığını önlemek için insülin etiketi her enjeksiyon öncesi kontrol edilmelidir.

Kalemin Kullanımı

SoloStar® kullanılmaya başlanmadan önce, Kullanma Talimatındaki kalemin kullanımı dikkatlice okunmalıdır.



Enjeksiyon kaleminin şematik çizimi

SoloStar®'ın kullanımı için önemli bilgiler

Her kullanımdan önce her zaman yeni bir iğne dikkatlice takılmalı ve güvenilirlik testi uygulanmalıdır. Sadece SoloStar® enjeksiyon kalemiyle uyumlu iğne kullanınız.

İğne ile kazayla oluşacak yaralanmalardan ve enfeksiyon bulaşmasından kaçınmak için gereken önlemler alınmalıdır.

Eğer SoloStar® enjeksiyon kalemı zarar gördüyse veya düzgün bir şekilde çalıştığından emin değilseniz, kalemı kesinlikle kullanmayınız.

Kullandığımız SoloStar® enjeksiyon kaleminin kaybolma veya bozulma ihtimaline karşı, her zaman yedek bir SoloStar® kalem bulundurunuz.

Saklanması

SoloStar® enjeksiyon kaleminin saklanması ile ilgili talimatlar için, Bölüm 6.4'e bakınız.

SoloStar® enjeksiyon kalemı soğukta saklandıysa, enjeksiyonu yapmadan 1-2 saat önce kaleminizi normal oda ısısına gelmesi için serin yerden çıkarınız. Soğuk insülin enjekte edildiğinde daha fazla acı verir.

Kullanılmış SoloStar® enjeksiyon kalemı "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

Bakımı

SoloStar® enjeksiyon kalemı kirden ve tozdan korunmalıdır.

SoloStar® enjeksiyon kaleminizin dışı nemli bir bezle silerek temizlenebilir.

Kaleminizi suya sokmayınız, yıkamayınız, yağlamayınız. Bu işlemler kaleminize zarar verebilir.

SoloStar® enjeksiyon kalemı doğru ve güvenli çalışmak üzere tasarlanmıştır. Özenli kullanınız, kaleminizin zarar görebileceği durumlardan sakınınız. Kaleminizin hasar gördüğünden şüpheleniyorsanız, yeni bir SoloStar® enjeksiyon kalemı kullanınız.

1. Adım İnsülini kontrol ediniz

Doğru insülin olduğundan emin olmak için, kalem üzerindeki etiketi kontrol ediniz. APİDRA® SoloStar® mavi renklidir. Enjeksiyon düğmesi koyu mavi renktedir ve tepesinde bir halka bulunur. Kalemin kapağını çıkardıktan sonra, insülinin görünüşünün de kontrol edilmesi gerekir. İnsülin çözeltilisinin berrak ve renksiz olması, içinde görünür katı tanecik bulunmaması ve su gibi homojen olması gerekir.

2. Adım İğneyi takınız

Sadece SoloStar® enjeksiyon kalemıyla uyumlu iğnelerin kullanılması gerekir.

Her zaman her enjeksiyon için yeni bir steril iğne kullanılmalıdır. Kapak çıkarıldıktan sonra, iğnenin dikkatlice ve dik bir şekilde tutularak kaleme takılması gerekir.

3. Adım Güvenlik testini yapınız

Her enjeksiyondan önce güvenlik testinin yapılması gerekir.

2 ünite doz seçiniz.

İğnenin dış ve iç kapaklarının çıkarılmalıdır.

İğne yukarıya doğru gelecek şekilde kalemı tutarken, parmakla insülin haznesine vurularak, hava kabarcıklarının iğneye doğru toplanması sağlanmalıdır.

Bundan sonra enjeksiyon düğmesine sonuna kadar basılmalıdır.

Eğer iğnenin ucundan insülin çıktıysa, kalem ve iğne doğru şekilde çalışmaktadır.

Eğer iğnenin ucundan hiç insülin çıkmadıysa, 3. adımda belirtilenleri iğnenin ucundan insülin çıkana kadar tekrarlanmalıdır.

4. Adım Dozu seçiniz

Doz ayarlaması 1 ünitelik artışlar halinde yapılabilir. En az 1 ünite, en fazla 80 üniteye kadar doz seçilebilir. Eğer 80 üniteden daha fazla doza ihtiyaç varsa, iki veya daha fazla sayıda enjeksiyon ile verilmelidir.

Güvenlik testini yaptıktan sonra, doz penceresi “0” göstermelidir. Daha sonra doz seçilmelidir.

5. Adım İnsülin dozunun enjekte edilmesi

Hastaya bir sağlık mesleği mensubu tarafından enjeksiyon tekniği öğretilmelidir.

İğne deriye batırılmalıdır.

Enjeksiyon düğmesine sonuna kadar basılmalıdır. İğne deri altından çıkarılmadan önce 10 saniye süreyle enjeksiyon düğmesi basılı tutulmalıdır. Böylece dozun tam olarak verildiği garanti altına alınmış olur.

6. Adım İğnenin çıkarılması ve atılması

Her zaman her enjeksiyondan sonra iğne çıkarılmalı ve uygun şekilde atılmalıdır. Bu şekilde bulaşma ve/veya enfeksiyon gelişmesi, insülin haznesine hava girmesi veya insülin kaçağı oluşması engellenmiş olur. İğneler tekrar kullanılmamalıdır.

İğneyi çıkarırken ve atarken dikkatli olunmalıdır. İğne ile yaralanma veya enfeksiyon hastalığı bulaşması riskini azaltmak için, iğnelerin çıkarılması ve atılmasıyla ilgili (örneğin tek elle kapağın kapatılması tekniği gibi) tavsiye edilen güvenlik önlemlerine uyunuz.

Kalemin ucuna kendi kapağı takılmalıdır.

İnsülinlerin karıştırılması

NPH insan insüliniyle karıştırılacağı zaman şırınga içine önce APİDRA® SoloStar®'ın çekilmesi gerekir. Karıştırma yapıldıktan hemen sonra enjeksiyon gerçekleştirilmelidir; çünkü enjeksiyondan ne kadar zaman önce karışımların hazırlanması gerektiği hakkında hiçbir veri bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda insülin glulizinin farmakokinetik özellikleri genel olarak aynıdır. Ancak, böbrek yetmezliği insülin gereksinimini azaltabilir (Bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer fonksiyon düşüklüğü olan hastalarda insülin glulizinin farmakokinetik özellikleri araştırılmamıştır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, azalan insülin metabolizması ve azalan glukoneojenez kapasitesi nedeniyle insülin gereksinimi azalabilir.

Pediyatrik popülasyon

APİDRA® SoloStar®'ın 6 yaşından küçük çocuklarda kullanımıyla ilgili klinik bilgi yetersizdir.

Geriyatrik popülasyon

Diabetes mellituslu yaşlı hastalarda farmakokinetiği ile ilgili klinik veri yetersizdir. Karaciğer fonksiyonunun kötüleşmesi insülin gereksiniminin azalmasına neden olabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

İnsülin glulizin veya formülündeki yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık veya hipoglisemide kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Takip edilebilirlik

Biyolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğini arttırmak için, uygulanan ilacın markası ve seri numarası hasta dosyasına açıkça kaydedilmelidir.

Bir hastada yeni bir insülin tipi ya da markasına geçilmesi sıkı tıbbi gözetim altında gerçekleştirilmelidir. Doz, marka (üretici), tip (regüler, nötral protamin Hagedorn [NPH], lente, v.s.), tür (hayvan) ve/veya üretim yöntemindeki değişiklikler, dozajda bir değişikliğe yol açabilir. Birlikte kullanılan oral antidiyabetik tedavinin ayarlanması gerekebilir.

Hastalar, lipodistrofi ve kütanöz amiloidoz riskini azaltmak için belirlenen enjeksiyon yerlerini her enjeksiyonda dönüşümlü olarak kullanmaları konusunda bilgilendirilmelidir. Bu reaksiyonların oluştuğu 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 tavsiye edilmektedir ve antidiyabetik ilaçlarda doz ayarlaması dikkate alınabilir.

Hiperglisemi

Özellikle insülin bağımlı diyabetlilerde, yetersiz doz kullanımı veya tedaviye devam etmemek, hayatı tehdit edici olabilen hiperglisemi ve diyabetik ketoasidoza neden olabilir.

Hipoglisemi

Hipogliseminin gelişme zamanı, kullanılan insülinin etki profiline bağlıdır ve dolayısıyla, tedavi rejimi değiştiğinde değişebilir.

Hipogliseminin erken uyarı semptomlarını farklı veya daha az belirgin hale getirebilecek durumlar arasında uzun süreli diyabet, yoğun insülin tedavisi, diyabetik sinir hastalığı, beta blokerler gibi ilaçlar veya hayvan kaynaklı insülinde insan insülinine transfer sonrası yer alır.

Hastalar artan fiziksel aktivitelerini artırır veya normal yemek planlarını değiştirirse doz ayarlaması da gerekli olabilir. Yemekten hemen sonra yapılan egzersiz hipoglisemi riskini artırabilir.

Çözünür insan insülini ile karşılaştırıldığında, hızlı etkili analogların enjeksiyonundan sonra oluşabilecek hipoglisemi insan insülinine göre daha erken meydana gelir.

Düzeltilmeyen hipoglisemik veya hiperglisemik reaksiyonlar, bilinç kaybı, koma veya ölüme sebebiyet verebilir.

İnsülin gereksinimleri hastalık sırasında veya duygu durumu rahatsızlıklarında değişebilir.

Kalemin Kullanımı

SoloStar®'ı kullanmadan önce, Kullanma Talimatındaki kalemin kullanımı dikkatlice okunmalıdır. SoloStar®, kalemin kullanımı bölümünde tavsiye edildiği gibi kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 6.6).

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında “sodyum içermez”

APİDRA® SoloStar®, alerjik reaksiyonlara neden olabilen metakrezol içerir.

APİDRA® SoloStar® ile pioglitazon kombinasyonu

Pioglitazonun insülinle kombine kullanımında, özellikle kardiyak kalp yetmezliği gelişmesi risk faktörleri bulunan hastalarda kardiyak yetmezlik vakaları bildirilmiştir.

Pioglitazon ve APİDRA® SoloStar® kombinasyonu ile tedavi düşünülüyorsa bu bilgi göz önünde bulundurulmalıdır. Kombinasyonun kullanılması durumunda hastalarda kalp yetmezliği, kilo artışı ve ödem belirtileri ve semptomları izlenmelidir. Kardiyak semptomlarda herhangi bir kötüleşme ortaya çıkması durumunda pioglitazon kesilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakokinetik çalışmalarda etkileşimlere bakılmamıştır. Benzer ilaç ürünlerine ait ampirik bilgilere dayanarak, klinik olarak anlamlı farmakokinetik etkileşimlerin oluşması beklenmez.

Bir dizi madde glukoz metabolizmasını etkiler ve insülin glulizin dozunun ayarlanmasını ve özellikle de yakından izlemeyi gerektirebilir.

Kan şekerini düşürücü etkiyi yükseltebilecek ve hipoglisemi riskini artırabilecek maddeler; oral antidiyabetikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, disopiramid, fibratlar, fluoksetin, monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI), pentoksifilin, propoksifen, salisilatlar veya sülfonamid antibiyotikler.

Kan-şekerini düşürücü etkiyi azaltabilecek maddeler; kortikosteroidler, danazol, diazoksit, diüretikler, glukagon, isoniazid, fenotiazin türevleri, somatropin, semptomimetik ajanlar (örn. epinefrin [adrenalin], salbutamol, terbutalin), tiroit hormonları, östrojenler, projestinler (örn.

oral kontraseptifler), proteaz inhibitörleri ve atipik antipsikotik ilaçlar (örn. olanzapin ve klozapin)

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 sempatotik 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 bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Oral kontraseptiflerin içindeki östrojen ve progestojenler APİDRA® SoloStar®'ın kan glukozunu düşürücü etkisinin azaltabilir. Kontrasepsiyon yöntemleri üzerine etkisi konusunda veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda insülin glulizin kullanımı ile ilgili veriler ya yoktur ya da sınırlı sayıdadır (gebelikte kullanımla ilgili bildirilen olgu sayısı 300'ün altındadır),

Hayvan üreme çalışmaları, insülin glulizin ile insan insülini arasında gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim açısından herhangi bir farklılık ortaya koymamıştır (bkz.Bölüm 5.3)..

İnsülin glulizin gebe bir kadına reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. Glikoz kontrolünün dikkatli bir şekilde izlenmesi esastır.

Önceden var olan veya gestasyonal diyabeti olan hastaların tüm gebelik süresince iyi metabolik kontrolün sağlanması esastır. İnsülin ihtiyacı ilk trimesterde azalabilir, ancak genellikle ikinci ve üçüncü trimesterde artar. Doğumdan hemen sonra, insülin gereksinimi hızla azalır...

Laktasyon dönemi

İnsülin glulizin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Ancak genel olarak insülin anne sütüne geçmemektedir ve oral uygulamadan sonra emilimi olmamaktadır.

Emziren kadınlarda insülin dozu ve diyetle ayarlamalar yapılması gerekebilir.

Üreme yeteneği /Fertilite

İnsülin glulizin ile yürütülen hayvan üreme çalışmalarında, fertilité açısından herhangi bir advers etki ortaya çıkmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hipoglisemi, hiperglisemi veya örn. 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 oluşturabilir.

Hastalara araba kullanırken, hipoglisemiden kaçınmak için önlemler almaları tavsiye edilmelidir. Bu durum, hipogliseminin uyarıcı semptomlarını fark etme yeteneği azalmış veya kaybolmuş 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 en sık görülen ve istenmeyen etkisi olan hipoglisemi, verilen insülin dozunun gereksinimden yüksek olması halinde meydana gelebilir.

Klinik araştırmalardan, ilgili advers reaksiyonlar sistem organ sınıfına ve azalan sıklığa göre aşağıda sıralanmıştır: (Sıklıklar; çok yaygın: ($\geq 1/10$); yaygın: ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); yaygın olmayan: ($\geq 1/1.000$ - $< 1/100$); seyrek: ($\geq 1/10.000$ - $< 1/1.000$); çok seyrek: ($< 1/10.000$); bilinmeyen (Elde edilebilir verilerden hesaplanamaz).

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Çok yaygın: Hipoglisemi semptomları genellikle ani olarak ortaya çıkar. Semptomlar soğuk terleme, beniz solgunluğu, halsizlik, sinirlilik veya titreme, anksiyete, alışılmamış yorgunluk veya zayıflık, konfüzyon, konsantrasyon bozukluğu, uyuşukluk, aşırı açlık, görme değişikliği, baş ağrısı, mide bulantısı ve çarpıntıyı içerir.

Hipoglisemi ciddi boyuta gelebilir ve bilinç kaybı ve/veya konvülsiyona neden olabilir ve beyin fonksiyonlarında geçici veya kalıcı hasara yol açabilir, hatta ölümle sonuçlanabilir.

Bilinmiyor: Hiperglisemi (potansiyel olarak diyabetik ketoasidoza neden olabilir)

Apidra 100 birim/ml flakondaki enjeksiyon solüsyonu: Vakaların çoğu Apidra CSII ile birlikte kullanıldığında kullanım hataları veya pompa sistemi arızaları ile ilişkilendirilmiştir. Apidra ile CSII ile birlikte kullanıldığında (bkz. bölüm 4.4) Diyabetik Ketoasidoz'a (DKA) yol açan hiperglisemi vakaları ortaya çıkmıştır. Vakaların çoğu, kullanım hataları veya pompa sistemi arızaları ile ilgilidir. Hasta her zaman Apidra'ya özel talimatları izlemeli ve pompa sistemi arızası durumunda her zaman alternatif insülin iletim sistemine erişebilmelidir.

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın: enjeksiyon yeri reaksiyonları ve lokal hipersensitivite reaksiyonları.

Lokal hipersensitivite reaksiyonları (enjeksiyon yerinde kızarıklık, şişlik ve kaşıntı) insülinle tedavi sırasında oluşabilir. Bu reaksiyonlar genellikle geçicidir ve normal olarak tedavinin devamında ortadan kalkar.

Seyrek: Lipodistrofi

Bilinmiyor: Kütanöz amiloidoz

Enjeksiyon bölgesinde lipodistrofi ve kütanöz amiloidoz meydana gelebilir ve lokal insülin emilimini geciktirebilir. Belirlenen enjeksiyon yerlerinin her enjeksiyonda dönüşümlü olarak kullanılması bu reaksiyonları önlemeye veya azaltmaya faydalı olabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan:

Sistemik hipersensitivite reaksiyonları (ürtiker, göğüs sıkışması, dispne, alerjik dermatit ve kaşıntı). Anaflaktik reaksiyonlar içeren şiddetli alerjik durumlar hayatı tehdit edici olabilir.

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 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

Hipoglisemi, gıda alımı ve enerji tüketimine oranla fazla insülin etkinliğinin bir sonucu olarak meydana gelebilir.

İnsülin glulizinin doz aşımına ait spesifik veri mevcut değildir. Ancak takip eden aşamalar sonrasında hipoglisemi gelişebilir:

Hafif dereceli hipoglisemi epizotları genellikle glukoz veya şekerli ürünlerin oral olarak uygulanması ile tedavi edilebilir. Bu nedenle diyabet hastalarının yanlarında şeker, tatlı besin, bisküvi veya şekerli meyve suyu bulundurmaları tavsiye edilir.

Hastanın bilinç kaybına neden olan ciddi hipoglisemi epizodları eğitimli bir kişi tarafından intramüsküler veya subkutan olarak verilen glukagon (0.5 - 1 mg) ile veya bir sağlık mesleği mensubu tarafından intravenöz olarak verilen glukoz ile de tedavi edilir. Eğer hasta glukagona 10-15 dakika içinde tepki vermez ise intravenöz olarak glukoz da uygulanmalıdır.

Bilincin geri gelmesinden sonra, nüksü engellemek için oral karbonhidrat uygulaması tavsiye edilmektedir.

Glukagon enjeksiyonundan sonra, hastanın ciddi hipoglisemi nedenlerini tespit etmek ve benzer epizodları engelleyebilmek için, hasta bir hastanede gözetim altına alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Enjeksiyon için insülinler ve analogları, hızlı etkili

ATC kodu: A10AB06

İnsülin glulizin, regüler insan insülini ile eşit etki gücüne sahip bir rekombinant insan insülini analogudur. İnsülin glulizin, regüler insan insülinine kıyasla daha hızlı bir etki başlangıcına ve daha kısa bir etki süresine sahiptir.

İnsülinler ve insülin glulizin gibi insülin analoglarının birincil etkinliği, glukoz metabolizmasının düzenlenmesidir. İnsülinler özellikle iskelet kası ve yağ dokusu tarafından periferik glukoz alımını uyararak ve hepatik glukoz üretimini inhibe ederek kan glukoz düzeylerini düşürür. İnsülin adipositte lipolizi inhibe eder, proteolizi inhibe eder ve protein sentezini artırır.

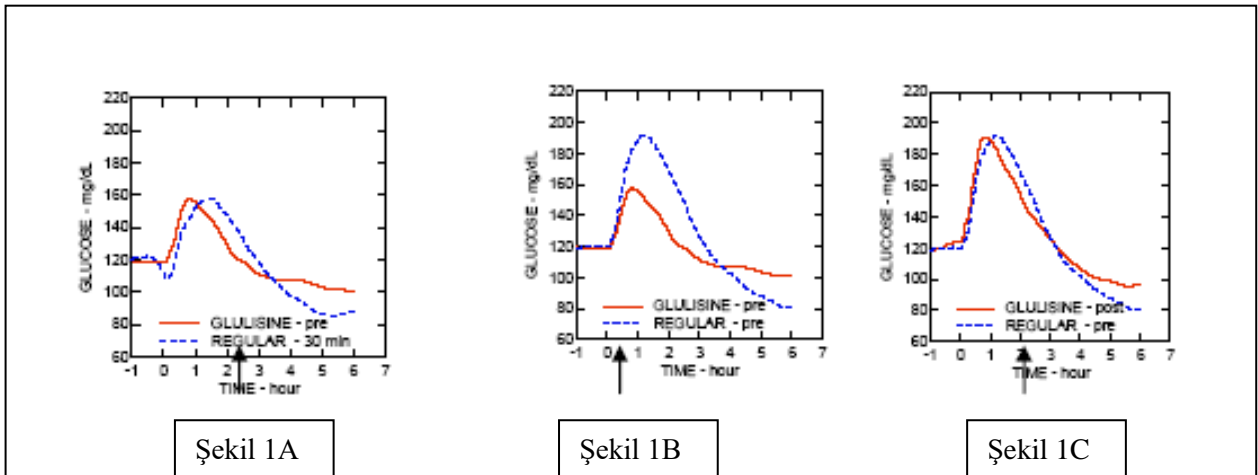
Sağlıklı gönüllülerde ve diyabet hastalarında yapılan araştırmalar, subkutan uygulandığında insülin glulizinin regüler insan insülinine kıyasla etkisinin daha hızlı başladığını ve etki süresinin daha kısa olduğunu kanıtlamıştır. İnsülin glulizin subkutan olarak enjekte edildiğinde, glukozu düşürücü etkinliği 10-20 dakika içinde başlayacaktır. İntravenöz yoldan uygulandıklarında, insülin glulizin ve regüler insan insülinin glukozu düşürücü etkinliği eşit güçtedir. Bir ünite insülin glulizin bir ünite regüler insan insülini ile aynı glukoz düşürücü etkiye sahiptir.

Doz orantılılığı

21-50 yaşlarındaki tip 1 diyabetes mellituslu 18 erkek gönüllü ile yapılan çalışmada, insülin 0.075-0.15 U/kg olan terapötik uygun doz aralığında dozla orantılı glukoz düşürücü etki göstermiştir. Kan glukozu düşürücü etkisi, insan insülini gibi 0.3 U/kg veya daha yüksek dozlarda orantısız artıştan daha az olmuştur.

İnsülin glulizin regüler insan insülininden yaklaşık iki kez daha hızlı etki eder ve regüler insan insülininden yaklaşık 2 saat önce glukoz düşürücü etkiyi tamamlar.

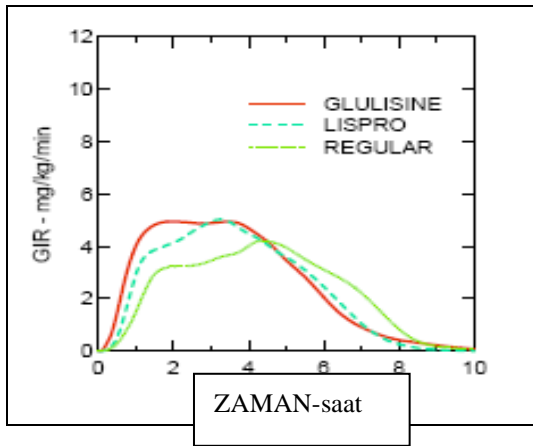
Tip 1 diabetes mellitusu olan hastalarda yapılan bir faz I araştırmada, 15 dakikalık standart bir öğünle ilişkili olarak farklı saatlerde, 0.15 U/kg dozunda subkutan olarak uygulanan insülin glulizin ve regüler insan insülininin glukozu düşürme profilleri değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler, öğünden 2 dakika önce uygulanan insülin glulizinin, öğünden 30 dakika önce uygulanan regüler insan insülini ile benzer postprandiyal glisemik kontrol verdiğini işaret etmektedir. İnsülin glulizin öğünden 2 dakika önce uygulandığında, yemeklerden 2 dakika önce verilen regüler insan insülininden daha iyi postprandial glisemik kontrol sağlamıştır. Öğüne başladıktan 15 dakika sonra uygulanan insülin glulizin, öğünden 2 dakika önce uygulanan regüler insan insülini ile benzer postprandial glisemik kontrol sağlamaktadır. (Bkz. Şekil 1)



Şekil 1: Tip 1 diyabetli 20 hastada 6 saatten daha uzun süre ortalama glukoz düşürücü etki. Öğüne başlamadan 2 dakika önce verilen insülin glulizin (GLULISINE pre) ile öğüne başlamadan 30 dakika önce verilen insan insülini (REGULAR 30 dak) kıyaslaması (Şekil 1A) ve bir öğüne başlamadan 2 dakika önce verilen regüler insan insülini (REGULAR pre) ile kıyaslaması (şekil 1B) de gösterilmektedir. Öğüne başladıktan 15 dakika sonra verilen insülin glulizin ile (GLULISINE post) bir öğüne başlamadan 2 dakika önce verilen regüler insan insülini (REGULAR pre) ise şekil 1C’de gösterilmektedir. X-ekseninde ok ile belirtilen sıfır noktası 15 dakikalık öğünün başlangıcıdır.

Obezite

İnsülin glulizin, lispro ve regüler insan insüliniyle obez bir popülasyonda yapılan, bir Faz I çalışması, insülin glulizinin hızlı-etki özelliğini devam ettirdiğini göstermiştir. Bu çalışmada erken glukoz düşürücü etkiyi temsil eden toplam eğri altındaki alanın (AUC) % 20’sine ulaşana kadara geçen zaman ve eğri altında kalan alan [AUC (0-2 st)] insülin glulizin için sırasıyla 114 dakika ve 427 mg/kg^{-1} ; lispro için 121 dakika ve 345 mg.kg^{-1} ; regüler insan insülini için ise 150 dakika ve 197 mg.kg^{-1} olarak bulunmuştur (bakınız Şekil 2).



Şekil 2: Obez popülasyona subkutan olarak 0.3 U/kg dozda insülin glulizin (GLULISINE) veya insülin lispro (LISPRO) veya regüler insan insülini (REGULAR) uygulandıktan sonraki glukoz infüzyon oranları

İnsülin glulizin ve insülin lispro ile diyabetli olmayan ve vücut kitle indeksleri geniş bir aralığa dağılmış olan ($18-46 \text{ kg/m}^2$) 80 gönüllüde yapılan diğer bir Faz I çalışmasında, glukozu düşürücü toplam etkinin obezite arttıkça azalırken böylesine geniş bir vücut kitle indeksi aralığında dahi genel olarak hızlı etkinin devam ettirildiği gösterilmiştir.

0.2 ve 0.4 U/kg insülin glulizin için 0-1 saat arası toplam glukoz infüzyon oranı eğri altındaki alan değerleri (AUC) sırasıyla $102 \pm 75 \text{ mg/kg}$ ve $158 \pm 100 \text{ mg/kg}$ olarak bulunmuştur. Bu değerler, 0.2 ve 0.4 U/kg insülin lispro için ise sırasıyla $83.1 \pm 72.8 \text{ mg/kg}$ ve $112.3 \pm 70.8 \text{ mg/kg}$ olarak saptanmıştır.

Tip 2 diabetes mellitusu olan 18 obez hastada ($\text{VKİ } 35 \text{ ile } 40 \text{ kg/m}^2$ arasında) insülin glulizinglulizin ve insülin lispro ile yapılan bir Faz I çalışmasında [% 90 lık güvenilirlik aralığı:

0.81, 0.95 ($p < 0.01$)] insülin glulizinin gün içindeki öğün-sonrası kan glukozu iniş çıkışlarını etkin şekilde kontrol altına aldığı gösterilmiştir.

Klinik çalışmalar

Tip 1 diabetes mellitus - Erişkinler

Bazal insülin olarak insülin glarjin kullanan tip 1 diabetes mellitus hastalarında her ikisi de bir öğünden kısa süre önce (0–15 dakika) subkutan olarak enjekte edilen insülin glulizin ile insülin lisproyu karşılaştıran 26 haftalık bir faz III klinik çalışmada, insülin glulizin, glikozillenmiş hemoglobinde (HbA_{1c} eşdeğeri olarak ifade edilen) başlangıç ile sonlanım noktası arasındaki değişikliklerle yansıtılan glisemik kontrol açısından insülin lispro ile benzer bulunmuştur. Kendi kan glukozunu izleme değerlerinin benzer olduğu gözlenmiştir. İnsülin lispronun tersine, insülin glulizin ile bazal insülin dozunda hiçbir artış gerekmemiştir.

Bazal tedavi olarak insülin glarjin almakta olan tip 1 diabetes mellitus hastalarında gerçekleştirilen 12 haftalık bir faz III klinik çalışma, öğünden hemen sonra uygulanan insülin glulizinin öğünden hemen önce (0–15 dakika) uygulanan insülin glulizin ya da regüler insüline (30–45 dakika) benzer etkinlik sağladığını göstermektedir.

Her bir protokol popülasyonunda, öğün öncesi glulizin grubunda regüler insülin grubuna kıyasla GHb’de anlamlı ölçüde daha büyük azalma gözlenmiştir.

Tip 1 diabetes mellitus - Pediatrik

26 haftalık bir faz III klinik çalışmada, bazal insülin olarak insülin glarjin veya NPH kullanan tip 1 diabetes mellitus olan çocuklar (4-5 yaş: $n=9$; 6-7 yaş: $n=32$ ve 8-11 yaş : $n=149$) ve adolesanlarda (12-17 yaş: $n=382$) her ikisi de bir öğünden kısa süre önce (0–15 dakika) subkutan olarak enjekte edilen insülin glulizin ile insülin lispro karşılaştırılmıştır. İnsülin glulizin, kendi kan glukozunu izleme değerleri ile ve glikozillenmiş hemoglobinde (HbA_{1c} eşdeğeri olarak ifade edilen GHb) başlangıç ile sonlanım noktası arasındaki değişikliklerle yansıtılan glisemik kontrol açısından insülin lispro ile benzer bulunmuştur.

6 yaşından küçük çocuklarda APİDRA® SoloStar® kullanımıyla ilişkili klinik bilgiler yetersizdir.

Tip 2 diabetes mellitus - Erişkinler

Bazal insülin olarak NPH insülin de kullanan tip 2 diabetes mellitus hastalarında subkutan olarak enjekte edilen insülin glulizin (öğünden 0–15 dakika önce) ile regüler insan insülinini (öğünden 30–45 dakika önce) karşılaştırmak amacıyla, 26 haftalık bir faz III klinik çalışma ve ardından 26 haftalık bir uzatma güvenilirlik çalışması yürütülmüştür. Hastaların ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 34.55 kg/m^2 olarak bulunmuştur. İnsülin glulizinin, glikozillenmiş hemoglobinde (HbA_{1c} eşdeğeri olarak ifade edilen) başlangıç ile 6 aylık sonlanım noktası arasındaki değişiklikler (insülin glulizin için $-%0.46$ ve regüler insan insülini için $-%0.30$, $p=0.0029$) ve başlangıç ile 12 aylık sonlanım noktası arasındaki değişiklikler (insülin glulizin için $-%0.23$ ve regüler insan insülini için $-%0.13$, fark anlamlı değil) açısından regüler insan insülini ile benzer olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, hastaların çoğunluğu (%79) enjeksiyondan hemen önce kısa etkili insülinlerini NPH insülin ile karıştırmış ve hastaların

%58'i randomizasyon sırasında oral hipoglisemik ajanlar kullanmış ve bunları aynı dozda kullanmaya devam etmeleri öğütlenmiştir.

Irk ve cinsiyet

Erişkinlerde yapılan kontrollü klinik çalışmalarda, ırk ve cinsiyete dayalı alt grup analizlerinde insülin glulizin etkililik ve güvenlik açısından herhangi bir farklılık göstermemiştir.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

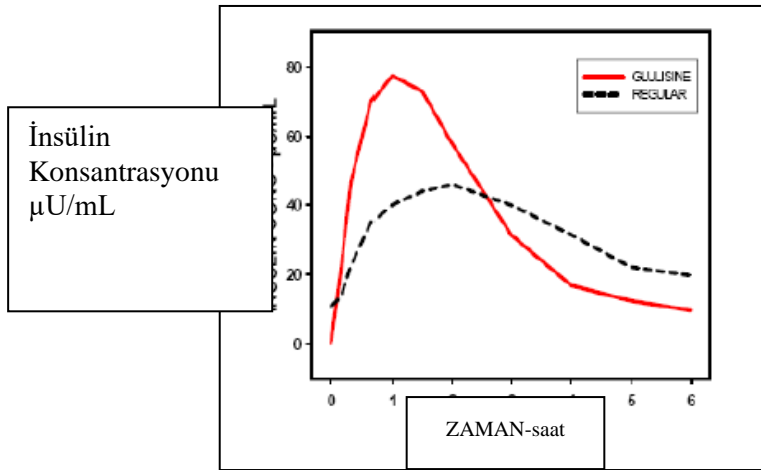
Genel özellikler

İnsülin glulizinde, insan insülininin B3 pozisyonundaki asparajinin lizin ile ve B29 pozisyonundaki lizinin yerini glutamik asit ile yer değiştirmesi daha hızlı absorpsiyona olanak sağlamaktadır.

Emilim:

Sağlıklı gönüllülerde ve diyabet hastalarındaki (tip 1 veya 2) farmakokinetik profiller, insülin glulizinin emiliminin regüler insan insülinine kıyasla yaklaşık iki kat daha hızlı ve doruk konsantrasyonunun yaklaşık iki kat daha yüksek olduğunu kanıtlamıştır.

Tip 1 diyabeti olan hastalarda yapılan bir çalışmada, 0.15 U/kg dozun subkutan olarak uygulanmasından sonra, insülin glulizine için T_{max} 55 dakika ve C_{max} 82 ± 1.3 mikroU/ml olarak ve regüler insan insülini için T_{max} 82 dakika ve C_{max} 46 ± 1.3 mikroU/ml olarak bulunmuştur. İnsülin glulizinin ortalama kalış süresinin (98 dakika) regüler insan insülinine (161 dakika) kıyasla daha kısa olduğu saptanmıştır (Bakınız Şekil 3).



Şekil 3: 0.15 U/kg dozda insülin glulizin ve regüler insan insülin uygulandıktan sonra Tip 1 diabetes mellitus'lu hastalardaki farmakokinetik profili.

Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda yapılan bir çalışmada 0.2 U/kg dozda insülin glulizinin subkutan uygulanmasından sonra, C_{max} değeri $91 \mu\text{U/ml}$ olarak bulunmuştur, çeyrek değerler aralığı ise $78-104 \mu\text{U/ml}$ arasında değişmiştir.

İnsülin glulizin karın, deltoid veya uyluk bölgesine subkutan olarak enjekte edildiğinde, konsantrasyon-zaman profilleri benzer bulunmuş; karına uygulandığında emilimin uyluk

bölgesine uygulamaya kıyasla biraz daha hızlı olduğu saptanmıştır. Deltoid bölgesinden emilim ikisinin arasındadır (Bkz. Bölüm 4.2). İnsülin glulizinin mutlak biyoyararlanımı (%70) ve düşük bireyler arası değişkenliği (%11 CV) enjeksiyon bölgeleri arasında benzerdir.

Obezite

Vücut kitle indeksleri geniş bir aralığa dağılmış (18-46 kg/m²) diyabetli olmayan 80 gönüllüden oluşan bir popülasyonda insülin glulizin ve insülin lispro ile yapılan başka bir Faz I çalışmasında bu geniş aralıktaki vücut kitle indekslerinde de genellikle hızlı emilim ve toplam maruziyetin devam ettirildiği gösterilmiştir. İnsülin glulizin, toplam insülin maruziyetinin % 10'una ulaşmak için geçen süreye yaklaşık 5-6 dakika daha erken ulaşmıştır.

Dağılım:

İntravenöz uygulamadan sonra insülin glulizin ve regüler insan insülininin dağılımı benzer olup, dağılım hacimleri sırasıyla 13 L ve 22 L'dir.

İnsülin glulizin tıpkı insan insülini gibi plazma proteinlerine düşük oranda bağlanmaktadır.

Biyotransformasyon

Veri bulunmamaktadır.

Eliminasyon:

İntravenöz uygulamadan sonra insülin glulizin ve regüler insan insülininin eliminasyonu benzer olup yarılanma ömürleri sırasıyla 13 dakika ve 18 dakikadır.

Subkutan uygulamadan sonra, 86 dakikaya kıyasla 42 dakika gibi görünürdeki yarılanma ömrü değerleri ile, insülin glulizin regüler insan insülinine kıyasla daha hızlı eliminasyon göstermektedir. Sağlıklı gönüllülerde veya Tip 1 ya da Tip 2 diabetes mellituslu gönüllülerde insülin glulizin ile yapılan bir çapraz çalışma analizinde, görünür yarılanma ömrü 37 dakika ile 75 dakika (çeyrek değerler aralığı) arasında değişmiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Yaşları 21 ile 50 arasında değişen, Tip 1 diabetes mellituslu 18 erkek gönüllüde yapılan bir çalışmada insülin glulizin, 0.075 U/kg ile 0.4 U/kg arasındaki doz aralığında, erken, maksimum ve toplam maruz kalma açısından doz-orantılılığı göstermiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Böbrek Yetmezliği:

Geniş bir böbrek fonksiyonu aralığını (Kreatinin klerensi >80 ml/dakika, 30-50 ml/dakika, <30 ml/dakika) kapsayan, diyabetik olmayan bireylerde yapılan bir klinik çalışmada, insülin glulizinin hızlı etkiyen özellikleri genel olarak korunmuştur. Ancak böbrek yetmezliğinde insülin ihtiyacı azalabilir.

Karaciğer Yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda farmakokinetik özellikleri incelenmemiştir.

Geriatrik Popülasyon:

Diabetes mellituslu yaşlı hastalarda farmakokinetiği ile ilgili çok kısıtlı veri bulunmaktadır.

Çocuklar ve adolesanlar:

İnsülin glulizinin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri, tip 1 diyabeti olan çocuklarda (7-11 yaş) ve adolesanlarda (12-16 yaş) araştırılmıştır. Her iki yaş grubunda insülin glulizin, erişkinlerinkine benzer C_{max} ve T_{max} ile hızla emilmiştir (Bkz. Bölüm 4.2). Test öğününden hemen önce uygulanan insülin glulizin regüler insan insülinine kıyasla, erişkinlerde olduğu gibi daha iyi glisemik kontrol sağlamıştır (Bkz. Bölüm 5.2). Glukoz iniş çıkışları (0-6 st arası eğri altındaki alan: AUC 0-6 st) insülin glulizin için $641 \text{ mg.saat.dl}^{-1}$, regüler insülin için $801 \text{ mg.saat.dl}^{-1}$ olarak bulunmuştur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi veriler, kan glukozunu düşürücü farmakodinamik etkinlikle (hipoglisemi) bağlantılı bulguların dışında, regüler insan insülininden farklı ya da insanlar için klinik anlam taşıyan herhangi bir toksisite bulgusu ortaya koymamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Metakrezol
Sodyum klorür
Trometamol
Polisorbat 20
Sodyum hidroksit
Konsantre HCl
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

İnsülin glulizin ile geçimlilik çalışmaları olmadığından, NPH insan insülini hariç, diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

Kalemin ilk kullanımdan sonraki raf ömrü

Ürün doğrudan ısı veya ışığa maruz bırakılmadan ve $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 'nin altındaki oda sıcaklığında maksimum 4 hafta süreyle saklanabilir.

Kullanılmakta olan kalemler buzdolabında saklanmamalıdır.

Işıktan korumak için her enjeksiyondan sonra kalemin kapağı yerine takılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Kullanılmayan kalemler:

Buzdolabında, $2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ - $8 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır. APİDRA® SoloStar® buzdolabında dondurucu bölme veya soğutma paketine yakın konulmamalıdır.

Işıktan korumak için karton kutusunun içinde saklanmalıdır.

Kullanılmakta olan kalemler:

Ürün doğrudan ısı veya ışığa maruz bırakılmadan ve 25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında maksimum 4 hafta süreyle saklanabilir.

Kullanılmakta olan kalemler buzdolabında saklanmamalıdır.

Işıktan korumak için her enjeksiyondan sonra kalemin kapağı yerine takılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir kartuş (renksiz cam) içinde 3 ml çözelti, bir piston (elastomerik kauçuk) ve bir tıpalı kapak (alüminyum) ile conta (elastomerik kauçuk). Kartuş kullanıldıktan sonra atılan enjeksiyon kalemi içine monte edilmiştir. 5 kalem içeren ambalajları mevcuttur.

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

İlk kullanılmadan önce, kalem 1-2 saat süreyle oda ısısında tutulmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.

Şişli-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

120/66

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 14.08.2006

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ