# KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik 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

HUMALOG KWIKPEN 100 IU/ml s.c. enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem

Steril

## 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:**
Her 1 ml'de, 100 ünite (3,5 mg'a eşdeğer) rekombinant DNA teknolojisi ile, E. coli'de üretilmiş insülin lispro içerir. Her kullanıma hazır kalemde 300 ünite insülin lisproya eşdeğer 3 ml çözelti bulunur.

Her kullanıma hazır kalem, tek enjeksiyonda birer ünite aralıklarla 1-60 ünite arası doz verebilir.

**Yardımcı maddeler:**

Her ml'de 1,88 mg dibazik sodyum fosfat ve pH ayarlaması için yeterli miktarda sodyum hidroksit bulunur.

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

## 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

HUMALOG KWIKPEN, steril, berrak, renksiz sıvı bir çözeltidir.

## 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

### 4.1 Terapötik endikasyonlar
HUMALOG KWIKPEN, normal glukoz homeostazının korunması için insüline gereksinim duyan diabetes mellituslu hastaların tedavisinde endikedir. HUMALOG KWIKPEN ayrıca diabetes mellitusun başlangıç stabilizasyonu için de endikedir.

### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli
**Pozoloji:**
Doz, hastanın gereksinimine göre doktor tarafından belirlenmelidir.

**Uygulama sıklığı ve süresi:**
HUMALOG KWIKPEN yemeklerden hemen önceki 15 dakika içinde uygulanabilir. Gerek duyulduğunda HUMALOG KWIKPEN yemeklerden hemen sonra da kullanılabilir.

**Uygulama şekli:**

Subkütan kullanım
HUMALOG KWIKPEN subkütan enjeksiyon şeklinde uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

HUMALOG KWIKPEN sadece subkütan enjeksiyon için uygundur.

Subkütan uygulama kolun üst kısmı, uyluk, kalça ya da karına yapılmalıdır. Lipodistrofi ve kutanöz amiloidoz riskini azaltmak için (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8) enjeksiyon yapılan bölgeler değiştirilerek aynı bölgenin ayda bir seferden fazla kullanılmaması sağlanmalıdır.

HUMALOG KWIKPEN subkütan uygulandığı sırada bir kan damarına girilmediğinden emin olunmalıdır. Uygulamadan sonra, enjeksiyon bölgesine masaj yapılmamalıdır. Hastalar uygun enjeksiyon tekniğinin kullanılması konusunda eğitilmelidir.

HUMALOG KWIKPEN etkisini çabuk gösterir ve subkütan uygulamada regüler insüline kıyasla daha kısa bir etki süresine sahiptir (2 ila 5 saat). Etkinin hızlı başlaması HUMALOG KWIKPEN enjeksiyonunun (ya da sürekli subkütan infüzyon alan hastalarda HUMALOG bolus uygulamasının) öğünlere çok yakın bir zamanda yapılmasına olanak verir. Herhangi bir insülinin etki süresi kişiden kişiye ya da aynı kişilerde farklı zamanlardaki uygulamalarda değişkenlik gösterebilir. Regüler insan insülinine kıyasla etkinin hızlı oluşması enjeksiyon bölgesinden bağımsızdır. Tüm insülin preparatlarında olduğu gibi HUMALOG KWIKPEN'in etki süresi doz, enjeksiyon yeri, kanlanma, vücut sıcaklığı ve fiziksel aktiviteye bağlıdır.

Doktor tarafından önerilmişse, HUMALOG KWIKPEN daha uzun etkili insan insülinleri ile ya da oral sülfonilüre bileşikleri ile birlikte kullanılabilir.

HUMALOG KWIKPEN'ler
HUMALOG KWIKPEN 2 farklı yitilikte bulunur. HUMALOG KWIKPEN 100 IU/mL (ve HUMALOG KWIKPEN 200 IU/mL) tek enjeksiyonda birer ünite aralıklarla 1-60 ünite arası doz verebilir. **Her iki yitilikte de insülin ünite sayısı, kalemin doz penceresinde görünür** ve hasta yeni bir yitiliğe veya kaleme geçeceği zaman doz ayarlamasına gerek **yoktur**.

<u>HUMALOG'un insülin infüzyon pompasıyla kullanımı:</u>
Yalnızca belirli CE işaretli insülin infüzyon pompaları insülin lispro infüzyonunda kullanılabilir. İnsülin lisproyu infüze etmeden önce, uygunluğun belirlenmesi için pompa üreticisinin talimatları belirli bir pompa üzerinde çalışılmalıdır. Hastalar HUMALOG'u insülin infüzyon pompası ile birlikte kullanmadan önce insülin infüzyon pompası ile birlikte verilen talimatları ve HUMALOG'un Kullanma Talimatlarını dikkatlice okuyup uygulamalıdır ve yoğunlaştırılmış insülin tedavisi ve infüzyon pompası ve pompa aksesuarlarının fonksiyonları hakkında eğitilmelidir. Doktorlar, HUMALOG Kısa Ürün Bilgilerinde yer alan "HUMALOG'un insülin infüzyon pompasıyla kullanımı" bölümünü ve insülin infüzyon pompası ile birlikte verilen

talimatları dikkatlice değerlendirmelidir. Pompa için doğru hazne ve katater kullanınız. Pompa haznesini doldururken, doldurma sisteminde doğru uzunlukta iğne kullanarak hasar vermekten kaçınınız. İnfüzyon seti (tüp ve kanül), kutusu içerisinde verilen ürün bilgisindeki talimatlara göre değiştirilmelidir. Açıklanamayan hipoglisemi atağı veya ketozis meydana gelirse, hızla müdahale edilmeli ve atak çözümleninceye kadar infüzyon durdurulmalıdır. Subkütan insülin enjeksiyonu ile ara tedavi gerekebilir. Eğer tekrarlanırsa ya da kan şekeri düzeyinizde ciddi düşüş olursa, doktorunuzu bilgilendirip insülin infüzyonunu azaltma veya durdurma gerekliliği değerlendirilmelidir. Pompadaki bozukluk veya infüzyon setindeki tıkanma glukoz seviyesinde hızlı artışa neden olabilir. İnsülin akışının kesilmesinden şüphelenilirse, pompa ürününe ait talimatları takip ediniz. İnsülin infüzyon pompası ile beraber kullanıldığında HUMALOG, seyreltilmemeli veya diğer insülinlerle karıştırılmamalıdır. HUMALOG, infüzyon pompası ile kullanıldığında 37$^{o}$C'nin üzerindeki sıcaklıklara maruz bırakılmamalıdır. İnsülin infüzyon pompasıyla HUMALOG kartuşlar 7 güne kadar kullanılabilir.

<u>İnsülinin intravenöz uygulanımı:</u>
İnsülin lispronun intravenöz enjeksiyonu, intravenöz bolus ya da infüzyon sisteminde olduğu gibi intravenöz enjeksiyonlar için klinik uygulamalara göre yapılmalıdır. Kan şeker düzeyinin sık aralarla gözlenmesi gereklidir.

İnsülin lispronun, % 0,9 sodyum klorür veya % 5 dekstroz içinde 0,1 U/ml ile 1 U/ml konsantrasyonlarındaki infüzyon sistemleri oda sıcaklığında 48 saat stabildir. Hastaya infüzyon uygulanmasına başlamadan önce sistemin havasının alınması tavsiye edilir.

<u>İnsülinin kalem ile uygulanımı:</u>
Hastalar, tedaviye başlamadan önce ve reçete her yenilendiğinde ürün ile ilgili bilgileri içeren Kullanma Talimatı'nı ve kalem ile ilgili bilgileri içeren Kalem Kullanma Kılavuzu'nu okumalıdır. Hastalar, uygulama kaleminin uygun kullanımı, insülin akışı görülene kadar kalemin kullanıma hazır hale getirilmesi ve iğnelerin uygun şekilde imha edilmesi konusunda eğitilmelidir. Hastalara kalemlerini başkalarıyla paylaşmamaları tavsiye edilmelidir.

HUMALOG KWIKPEN'in diğer üreticilerin ürettiği insülinlerle veya hayvan kökenli insülin preparatlarıyla karıştırılması hakkında herhangi bir çalışma yapılmamıştır (bkz. Bölüm 6.2).

<u>Kullanım ile ilgili talimatlar:</u>
Olası hastalık bulaşmasını önlemek için iğne ucu değişmiş olsa bile her bir kalem tek bir hasta tarafından kullanılmalıdır.

HUMALOG KWIKPEN çözelti berrak ve renksiz olmalıdır. Bulanık, kıvamlı veya hafifçe renklenmiş görünüyorsa ya da katı parçacıklar görünüyorsa HUMALOG KWIKPEN kullanılmamalıdır.

HUMALOG KWIKPEN'i kullanmadan önce, kullanma kılavuzu dikkatlice okunmalıdır. HUMALOG KWIKPEN kullanım kılavuzunda önerildiği şekilde kullanılmalıdır.

Kalemler, herhangi bir parçası kırılmış veya hasar görmüş gibi görünüyorsa kullanılmamalıdır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**
Böbrek yetmezliğinde insülin gereksinimi azalabilir.

Karaciğer yetmezliği durumunda glukoneojenez kapasitesinin ve insülin yıkımının azalmasına bağlı olarak insülin gereksinimi azalabilir. Bununla beraber, kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda insülin rezistansındaki artış, insülin gereksiniminin artmasına neden olabilir.

Böbrek ve karaciğer işlev bozukluğu olan hastalarda glukoz düzeylerinin izlenmesi ve insülin dozunda ayarlama gerekebilir.

**Pediyatrik popülasyon:**
HUMALOG KWIKPEN çocuklarda yalnızca hızlı etkili insülinin etkisi daha yararlı olacaksa regüler insüline tercih edilebilir. (örneğin: enjeksiyon zamanlarının öğünlerle ilişkili olarak belirlenmesi gibi).

**Geriyatrik popülasyon:**
HUMALOG KWIKPEN yaşlılarda kullanım için uygundur.

**4.3 Kontrendikasyonlar**
Etkin madde veya Bölüm 6.1'de bulunan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

Hipoglisemi.

**4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**
**Uyarılar**
Bu insan insülin analogu regüler insan insülininden hızlı etki başlangıcı ve aktivitenin kısa olması açısından farklılık gösterir. Yemeklerle birlikte kullanıldığında, HUMALOG KWIKPEN öğünlerden hemen önceki 15 dakika içinde veya yemeklerden hemen sonra yapılmalıdır. HUMALOG KWIKPEN'in kısa etki süresi nedeniyle, tip 1 diyabetli hastalar glukoz kontrolünü sağlamak için uzun etkili insüline de ihtiyaç duyarlar.

HUMALOG KWIKPEN de dahil olmak üzere insülinlerle ilgili görülen en yaygın advers etki hipoglisemidir. Tüm insülinlerle olduğu gibi, hipogliseminin zamanlaması değişik insülin formülasyonlarında farklılıklar gösterir. Diyabetli hastalarda glukoz monitorizasyonu tavsiye edilir.

İnsülinde yapılan herhangi bir değişiklik dikkatle ve medikal gözlem altında yapılmalıdır.

**Önlemler**
Genel
Hastalar, insülin ve diğer alternatif tedavilerin potansiyel riskleri hakkında bilgilendirilmelidir. Hastalar ayrıca, insülinin uygun saklama koşulları, enjeksiyon teknikleri, uygulama süresi, öğün planlamasına eklenmesi, düzenli fiziksel aktivite, düzenli kan glukoz seviyesi monitorizasyonu,

periyodik hemoglobin $A_{1c}$ testi, hipoglisemi ve hipergliseminin fark edilmesi ve yönetilmesi ve diyabet komplikasyonlarının periyodik değerlendirilmesi konusunda da bilgilendirilmelidir.

Hipokalemi:
İnsülin lispro 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.

Tüm insülin preparatlarında olduğu gibi, HUMALOG'un etki süresi değişik bireylerde ya da aynı kişide değişik zamanlarda enjeksiyon bölgesi, kan desteği, sıcaklık ve fiziksel aktiviteye bağlı olarak farklılıklar gösterebilir.

Hasta fiziksel aktivitesini veya her zamanki yemek planını değiştirdiğinde hangi insülin olursa olsun doz ayarlaması yapılması gerekebilir. Hastalık, duygusal rahatsızlık veya stres sırasında da insülin gereksinimleri değişebilir.

Hipoglisemi - Diğer insülin preparatlarında olduğu gibi, HUMALOG KWIKPEN uygulamasıyla ilişkili hipoglisemik reaksiyonlar olabilir. Serum glukoz konsantrasyonlarındaki hızlı değişim diyabetli hastalarda glukoz değerinden bağımsız olarak hipoglisemi semptomlarını uyarabilir.

Alerji
Lokal Alerji - Tüm insülin tedavilerinde olduğu gibi, hastalarda enjeksiyon bölgesinde kızarıklık, şişkinlik veya kaşıntı olabilir. Bu minör reaksiyonlar birkaç gün ile birkaç haftada düzelir fakat bazı durumlarda HUMALOG tedavisinin kesilmesi gerekebilir. Bazen, bu reaksiyonlar cilt temizleme malzemeleri içindeki iritanlar veya uygun olmayan enjeksiyon teknikleri gibi insülinden başka faktörlerle de ilişkili olabilir.

Sistemik Alerji - Ciddi, yaşamı tehdit eden, HUMALOG dahil herhangi bir insülinle meydana gelen genel alerji. Genel alerji tüm vücutta döküntüye (kaşıntı dahil), nefes darlığına, hırıltılı solunuma, tansiyon düşmesi, hızlı nabız, veya terlemeye neden olabilir. Anafilaktik reaksiyonun dahil olduğu ciddi sistemik alerji vakaları hayatı tehdit edebilir. Metakrezolün enjeksiyonluk preparatlarda yardımcı madde olarak kullanılması sonucu lokalize reaksiyonlar ve yaygın kas ağrısı bildirilmiştir.

<u>Enjeksiyon tekniği</u>
Hastalar, lipodisrofi ve kutanöz amiloidoz gelişme riskini azaltmak için enjeksiyon bölgesini sürekli rotasyona tabi tutmaları konusunda eğitilmelidir. Bu reaksiyonların görüldüğü bölgelerde insülin enjeksiyonlarını takiben insülin emiliminin gecikmesi ve kötüleşmiş glisemik kontrol riski vardır. Enjeksiyon bölgesinde etkilenmemiş bir alanda ani bir değişikliğin hipoglisemiye neden olduğu bildirilmiştir. Enjeksiyon bölgesi değiştirildikten sonra kan glukoz düzeylerinin izlenmesi önerilir ve antidiyabetik ilaçların doz ayarlaması değerlendirilebilir.

Antikor oluşumu - Klinik çalışmalarda, insan insülini ve insülin lispro ile çapraz reaksiyon gösteren antikorlar insan insülini karışımları ve insülin lispro karışımları tedavi gruplarında da gözlenmiştir.

Hastanın başka bir insülin tipine veya markasına geçirilmesi
Hastanın, başka bir insülin tipi veya markasına geçirilmesi kesinlikle tıbbi gözetim altında gerçekleştirilmelidir.Yitilik, marka (üretici), tip (regüler/çözünebilir, NPH/izofan, v.s.), tür (hayvan, insan, insan insülin analoğu) ve/veya üretim yöntemindeki (rekombinant DNA teknolojisiyle üretilen insüline karşı hayvan kökenli insülin) farklılıklar doz ayarlanmasını gerektirebilir. Hızlı etkili insülinler için, bazal insülin kullananlar da dahil tüm hastalarda tüm gün boyunca özellikle noktürnal/açlık glukoz kontrolünü sağlamak için her iki insülinin dozu optimize edilmelidir.

Hipoglisemi ve hiperglisemi
Hipogliseminin erken uyarı semptomlarını farklılaştıran veya daha az belirgin hale getiren durumlar; uzun süreli diyabet öyküsü, yoğun insülin tedavisi, diyabetik nöropati ya da beta blokörler gibi ilaçlardır.

Hayvan kökenli insülinden insan kökenli insüline geçen birkaç hastada uyarıcı nitelikteki erken hipoglisemi semptomlarının derecesinin önceki insüline göre azaldığı ya da değişikliğe uğradığı bildirilmiştir. Düzeltilmemiş hipoglisemi ya da hiperglisemi reaksiyonları, bilinç kaybı, koma ya da ölüme neden olabilir.

Yetersiz dozların kullanılması ya da tedavinin kesilmesi, özellikle insüline bağımlı diyabetlilerde ölümcül potansiyeli bulunan hiperglisemiye ve diyabetik ketoasidoza yol açabilir.

İnsülin gereksinimi ve doz ayarlaması
Hastalık ya da duygusal bozukluklarda insülin gereksiniminde artış olabilir.

Fiziksel aktivitesinde artış olan ya da alıştıkları beslenme tarzını değiştiren hastalarda da doz ayarlaması gerekebilir. Öğünden hemen sonra yapılan egzersiz hipoglisemi riskini artırabilir. Hızlı etkili insülin analoglarının farmakodinamik özelliklerine bağlı olarak hipoglisemi regüler insülinle karşılaştırıldığında enjeksiyondan sonra daha erken oluşabilir.

HUMALOG KWIKPEN çocuklarda yalnızca hızlı etkili insülinin etkisi daha yararlı olacaksa regüler insüline tercih edilebilir (örneğin; enjeksiyon zamanlarının öğünlerle ilişkili olarak belirlenmesi gibi).

<u>HUMALOG KWIKPEN'in pioglitazon ile kombine kullanımı</u>:
Özellikle kalp yetmezliği gelişimi riski taşıyan hastalarda, pioglitazon insülin ile kombine olarak kullanıldığında kalp yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Eğer HUMALOG KWIKPEN ve pioglitazonun kombine kullanımı düşünülüyorsa, bu göz önünde bulundurulmalıdır. Kombine tedavi uygulandığında hastalar kalp yetmezliğinin belirtileri ve semptomları, kilo artışı ve ödem bakımından gözetilmelidir. Kardiyak semptomlarda bozulma olduğu takdirde pioglitazon kesilmelidir.

İlaç hatalarının önlenmesi
HUMALOG KWIKPEN'in farklı yitiliklerinin kazayla karışmaması için, diğer insülin ürünleri için de olduğu gibi, enjeksiyon öncesinde insülin etiketlerini kontrol etmeleri açısından hastalar uyarılmalıdır.

Hastalar, ayarlanan üniteyi kalemin doz sayacında görerek doğrulamalıdır. Bu nedenle, hastaların kendilerine enjekte edebilmeleri için, kalemdeki doz sayacını okuyabilmeleri gerekir. Görme engelli veya görme bozukluğu olan hastalar, her zaman için görüşü iyi olan ve insülin cihazını kullanma konusunda eğitilmiş başka bir kişiden yardım almaları konusunda uyarılmalıdır.

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

Sodyum
Bu tıbbi ürün her ml'sinde 1 mmol (23 mg)'dan az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

**4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**
Oral kontraseptifler, kortikosteroidler veya tiroid replasman tedavisinde kullanılan bileşikler, danazol, diüretik, beta$_2$ stimülanları (ritodrin, salbutamol, terbutalin) gibi hiperglisemik aktivite gösteren ilaçlar insülin gereksiniminde artışa yol açabilir.

Oral hipoglisemik ajanlar, salisilatlar (örneğin asetilsalisilik asit), sülfa grubu antibiyotikler, bazı antidepresanlar (monoamin oksidaz inhibitörleri, selektif serotonin geri alım inhibitörleri), bazı anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (kaptopril, enalapril), anjiyotensin II reseptör blokörleri, beta blokörler, oktreotid ya da alkol gibi hipoglisemik aktivite gösteren bileşikler kullanıldığında insülin dozunun azaltılması gerekebilir.

Beta-adrenerjik blokör ilaçlar, bazı hastalarda hipogliseminin semptomlarını maskeleyebilir.

HUMALOG KWIKPEN ile birlikte başka ilaçlar kullanılırken doktora danışılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

**Pediyatrik popülasyon:**
Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

**4.6 Gebelik ve laktasyon**
**Genel tavsiye**
Gebelik Kategorisi: B
**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**
Oral kontraseptiflerin kullanımı insülin gereksiniminde artışa yol açabilir (bkz. Bölüm 4.5).
Diyabetli hastalara, gebe kaldıklarında ya da kalmayı düşündüklerinde durumu doktorlarına bildirmeleri tavsiye edilmelidir.

**Gebelik dönemi**
Çok sayıda gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler insülin lispronun gebelik üzerinde ya da fetüsün/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.
Gebelik sırasında insülin tedavisi gören hastada (insüline bağımlı diyabet ya da gestasyonel diyabet) diyabet kontrolü büyük önem taşır. Genellikle, insülin gereksiniminde ilk trimesterde azalma, ikinci ve üçüncü trimesterlerde artış gözlenir. Diyabetli hastalara, gebe kaldıklarında ya da kalmayı düşündüklerinde durumu doktorlarına bildirmeleri tavsiye edilmelidir. Diyabetli hastaların gebeliği sırasında glukoz düzeylerinin ve genel sağlık durumlarının dikkatle izlenmesi gerekir.

**Laktasyon dönemi**
HUMALOG KWIKPEN'in insan sütündeki varlığı, anne sütüyle beslenen bebek üzerindeki etkileri veya süt üretimi üzerindeki etkisi hakkında veri yoktur. Yayınlanan küçük bir çalışmada, insan sütünde eksojen insülinin bulunduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte, HUMALOG KWIKPEN'in anne sütüyle beslenen bebek üzerindeki etkilerini belirlemek için yeterli bilgi mevcut değildir ve HUMALOG KWIKPEN'in süt üretimi üzerindeki etkisine ilişkin bilgi yoktur. Emzirmenin gelişimsel ve sağlıkla ilişkili yararları, annenin klinik insülin ihtiyacı, HUMALOG KWIKPEN'in emzirilen çocuk üzerindeki olası olumsuz etkileri veya annenin mevcut durumu ile birlikte düşünülmelidir.

Emziren diyabetli annelerin HUMALOG KWIKPEN dozunda, beslenme tarzında ya da her ikisinde değişiklik yapılması gerekebilir.

**Üreme yeteneği/ Fertilite**
İnsülin lispro, hayvan çalışmalarında üreme yeteneği üzerinde bir bozukluk yaratmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

**4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**
Hastanın konsantre olabilme ve reaksiyon gösterme yetileri, hipoglisemi nedeniyle azalabilir. Bu durum, söz konusu yetilerin özellikle önemli olduğu durumlarda (Örn; araç sürme ya da makine kullanma gibi) risk yaratabilir.

Hastalar araç kullanımı sırasında hipoglisemiyi engelleyecek önlemler almaları konusunda uyarılmalıdır. Bu özellikle uyarıcı hipoglisemi belirtileri azalmış ya da bunların farkına varmayan ya da sık sık hipoglisemi atağı geçiren hastalarda önemlidir. Bu gibi durumlarda hasta araç kullanımı konusunda uyarılmalıdır.

**4.8 İstenmeyen etkiler**
Güvenlilik profilinin özeti
İnsülin tedavisi gören bir diyabet hastasında en yaygın görülen advers reaksiyon hipoglisemidir. Ciddi hipoglisemi bilinç kaybına ve ileri vakalarda da ölüme neden olabilir. Hipoglisemi hem insülin dozu hem de hastanın diyeti ve egzersizi gibi diğer faktörlerin sonucu olduğundan hipoglisemi için spesifik bir sıklık belirlenmemiştir.

Sıklıklar aşağıdaki şekilde tanımlanır:
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).

| **MedDRA sistem organ sınıfları** | **Çok yaygın** | **Yaygın** | **Yaygın olmayan** | **Seyrek** | **Çok seyrek** | **Bilinmiyor** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Bağışıklık sistemi hastalıkları** | | | | | | |
| Lokal alerji | | X | | | | |
| Sistemik alerji | | | | X | | |
| **Deri ve deri altı doku hastalıkları** | | | | | | |
| Lipodistrofi | | | X | | | |
| Kutanöz amiloidoz | | | | | | X |

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

**Bağışıklık sistemi hastalıkları**
Yaygın:
Lokal alerji. İnsülin enjeksiyon bölgesinde kızarıklık, şişme ve kaşıntı görülebilir. Bu durum genellikle birkaç gün ile birkaç hafta arasında ortadan kaybolur. Bazen alerji, insülinden çok, deriyi temizlemekte kullanılan tahriş edici maddelere ya da uygun olmayan enjeksiyon tekniğine bağlı olabilir.

Seyrek:
Sistemik alerji (insüline karşı genel bir alerji durumudur) nadir görülmekle birlikte potansiyel olarak daha ciddidir. Sistemik alerji tüm vücutta döküntülere, solunum güçlüğüne, hırıltılı solunuma, kan basıncında azalmaya, kalp ritminde artışa ya da terlemeye yol açabilir. Ciddi sistemik alerji vakaları hayatı tehdit edici özellikte olabilir.

**Deri ve deri altı dokusu hastalıkları**
Enjeksiyon bölgesinde lipodistrofi ve kutanöz amiloidoz oluşabilir ve lokal insülin emilimini geciktirebilir. Belirlenmiş enjeksiyon alanında enjeksiyon yapılan bölgenin sürekli rotasyonu, bu reaksiyonların azaltılmasına veya önlenmesine yardımcı olabilir (bkz. Bölüm 4.4).
Kutanöz amiloidoz: Bilinmiyor

Ödem
Özellikle zayıf metabolik kontrolün yoğunlaştırılmış insülin tedavisi ile iyileştirildiği durumlar olmak üzere insülin tedavisi sırasında ödem vakaları bildirilmiştir.

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
Serum glukoz konsantrasyonları; insülin düzeyleri, kullanılabilir glukoz miktarı ve diğer metabolik süreçler arasındaki karmaşık etkileşimlerin bir sonucu olduğundan, insülinlerin spesifik bir doz aşımı tanımlaması yoktur. Hipoglisemi insülinin alınan besinlere ya da enerji harcamalarına göreceli olarak fazla gelmesinin bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Ürün dozunda ve öğün planında düzenleme veya egzersiz gerekebilir.

Hipoglisemi ile birlikte kayıtsızlık, konfüzyon, çarpıntı, baş ağrısı, terleme ve kusma olabilir.

Hafif hipoglisemi atakları, glukoz, şeker ya da şekerli ürünlerin oral yolla alınmasına yanıt verebilir.

Orta düzeyde hipoglisemi intramüsküler ya da subkütan glukagon uygulanması ve hasta yeterince iyileştikten sonra oral karbonhidrat verilmesi ile düzeltilebilir. Glukagona yanıt vermeyen hastalara, intravenöz glukoz çözeltisi uygulanmalıdır.

Hasta komada ise, intramüsküler ya da subkütan glukagon uygulanmalıdır. Ancak, glukagon mevcut olmadığında ya da hasta glukagona yanıt vermediğinde intravenöz glukoz çözeltisi uygulanmalıdır. Bilinç kaybı düzeldikten hemen sonra hastaya yemek yedirilmelidir.

Belirgin klinik iyileşme olduktan sonra da hipoglisemi tekrarlayabileceğinden karbonhidratlı gıda alımının sürdürülmesi ve hastanın gözlem altında bulundurulması gerekebilir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grubu: Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar, insülinler ve enjeksiyonluk analogları, hızlı etkili insülinler.
ATC kodu: A10AB04

Etki mekanizması:
İnsülin lispronun asıl etkisi, glukoz metabolizmasının regülasyonudur.

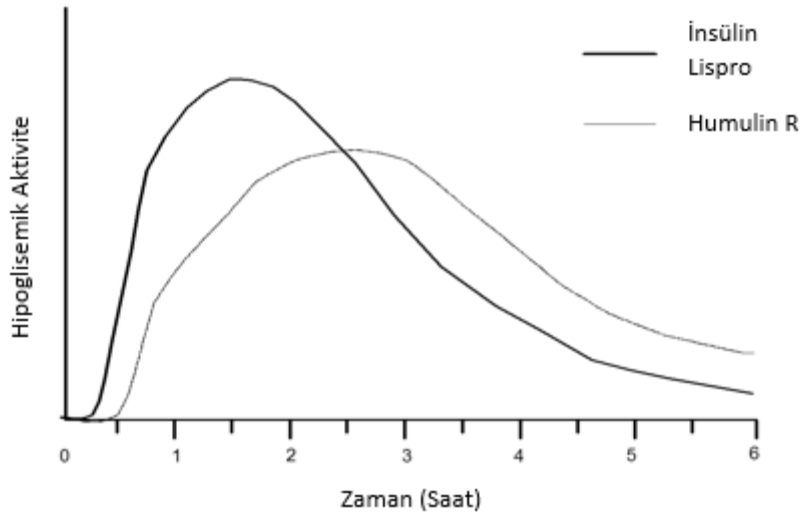
Buna ilaveten insülin çeşitli dokularda birtakım anabolik ve anti-katabolik etkilere sahiptir. Bu etkiler, kas dokusunda glikojen, yağ asitleri, gliserol ve protein sentezi ile amino asit alımının

artışı, glikojenoliz, glikoneojenez, ketojenez, lipoliz, protein katabolizması ve amino asit açığa çıkışının azalması biçiminde gerçekleşir.

İnsülin lispronun hızlı bir etki başlangıcına sahip olması (yaklaşık 15 dakika), regüler insüline göre öğünlere daha yakın uygulanmasına olanak verir; regüler insülin, öğünlerden 30 ila 45 dakika önce, insülin lispro ise öğüne başlamadan hemen önce ya da 15 dakika öncesine kadar uygulanabilir. Regüler insülin ile karşılaştırıldığında, etkisi daha hızlı ve daha kısa sürelidir (2-5 saat).

Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda yapılan klinik çalışmalar insülin lispro ile postprandiyal hipergliseminin regüler insüline göre daha iyi kontrol edildiğini göstermiştir.

Tüm insülin preparatlarında olduğu gibi insülin lispronun etkisi kişiden kişiye değiştiği gibi, aynı kişide farklı zamanlarda da değişkenlik gösterir. Etki süresi doz, enjeksiyon bölgesi, kanlanma, sıcaklık ve fiziksel aktiviteye bağlıdır. Subkütan enjeksiyondan sonra tipik aktivite profili aşağıda gösterilmiştir.




Yukarıdaki şekil, kişinin kan glukoz konsantrasyonlarını açlık kan şekerinin seviyesine yakın düzeylerde tutmak için gerekli glukoz miktarını yansıtmakta olup bu, insülinlerin zaman içinde glukoz metabolizması üzerindeki etkilerinin bir göstergesidir.

Çocuklarda (2 ila 11 yaş arasındaki 61 hasta) ve çocuklar ile adolesanlarda (9 ila 19 yaş arasındaki 481 hasta) insülin lispro ile regüler insan insülinini karşılaştıran klinik çalışmalar yürütülmüştür. İnsülin lispronun çocuklardaki farmakodinamik profili yetişkinlerde gözlenen ile benzerdir.

Subkütan infüzyon pompası ile kullanıldığında insülin lispro ile tedavinin, regüler insan insülinine göre daha düşük bir glikozile hemoglobin düzeyi oluşturduğu görülmüştür. Çift kör, çapraz bir çalışmada 12 haftalık dozlama sonrasında glikozile hemoglobin düzeylerindeki düşme regüler insülin için 0,03 yüzde puana (p= 0,004) kıyasla insülin lispro ile 0,37 yüzde puan olmuştur.
Çok yüksek dozlarda sülfonilüre alan tip 2 diyabetli hastalarda yapılan çalışmalar, sülfonilüre grubu ajanlar ile birlikte insülin lispro kullanımının, tek başına sülfonilüre kullanımına göre,

$HbA_{1c}$'yi belirgin oranda azalttığını göstermiştir. $HbA_{1c}$'deki bu azalma diğer insülin ürünleri (örn: regüler ve izofan insülin) ile de beklenir.

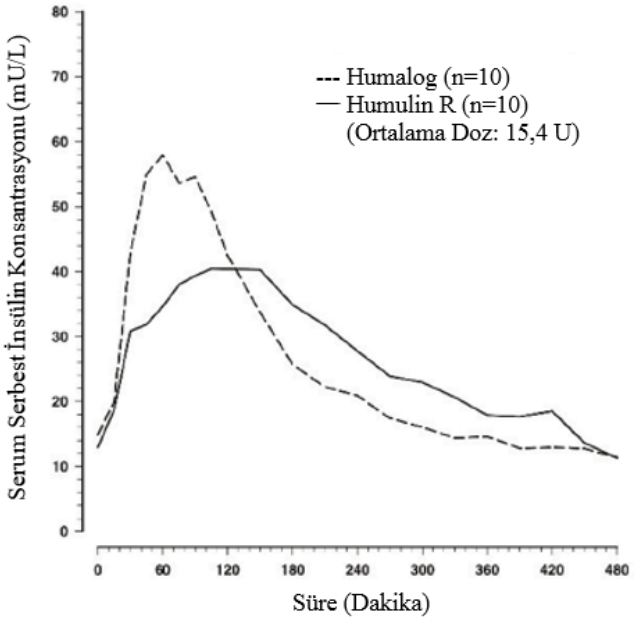
Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda yapılan klinik çalışmalar, insülin lispro kullanan hastalarda regüler insüline göre gece hipoglisemisi epizodlarının azaldığını göstermiştir. Bazı çalışmalarda gece hipoglisemisindeki azalma gündüz hipoglisemisindeki artışla ilişkilidir.

İnsülin lisproya gelen glukodinamik cevap böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğundan etkilenmez. Bir glukoz klemp çalışması sırasında insülin lispro ile regüler insan insülini arasındaki glukodinamik farklılıklar böbrek fonksiyonların derecesi farklı olan birçok hasta üzerinde ortaya konmuştur.
İnsülin lispronun molar açıdan insan insülinine eşdeğer olduğu belirlenmiştir ancak insülin lispro daha hızlı ve daha kısa süreli etkiye sahiptir.

Kontrollü klinik çalışmalarda, kaşıntı (döküntü olan veya olmayan) reguler insan insülini (N=2969) kullanan 17 hastada ve HUMALOG (N=2944) kullanan 30 hastada görülmüştür. Metakrezolün enjeksiyonluk preparatlarda yardımcı madde olarak kullanılması sonucu lokalize reaksiyonlar ve yaygın kas ağrısı bildirilmiştir. Anafilaktik reaksiyonun dahil olduğu ciddi sistemik alerji vakaları hayatı tehdit edebilir. Metakrezolün enjeksiyonluk preparatlarda yardımcı madde olarak kullanılması sonucu lokalize reaksiyonlar ve yaygın kas ağrısı bildirilmiştir.

Antikor oluşumu - Tip 1 (n=509) ve tip 2 (n=262) diabetes mellituslu hastalarla yapılan büyük klinik çalışmalarda, anti-insülin antikoru (insülin lispro spesifik antikolar, insülin-spesifik antikorlar, çapraz-reaktif antikorlar) oluşumu regüler insan insülini ve HUMALOG (daha önce insan insülini ve yeni hastaları içeren) kullanan hastalarda değerlendirilmiştir. Beklenildiği gibi, antikor düzeylerindeki en büyük artış insülin tedavisine yeni başlayan hastalarda gözlenmiştir. Antikor düzeyleri klinik çalışmanın 12. ayına kadar artarak pik yapmış ve çalışmanın geri kalan yıllarında azalmıştır. Bu antikorlar glisemik kontrolde bozulmaya ya da insülin dozunda bir artış gereksinimine neden olmamaktadır. Toplam günlük insülin dozu ve herhangi bir antikor tipinde antikor bağlanma yüzdesindeki değişiklikte istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

**5.2 Farmakokinetik özellikler**
**Genel Özellikler**
Emilim:
Sağlıklı gönüllüler ve tip 1 (insüline bağımlı) diyabetli hastalarda yapılan çalışmalarda HUMALOG KWIKPEN'in regüler insan insülininden (100 ünite) daha hızlı emildiği gösterilmiştir. Sağlıklı gönüllülere 0,1-0,4 U/kg dozlarda subkütan olarak verilen HUMALOG KWIKPEN ile doruk serum konsantrasyonu dozlamadan sonraki 30-90. dakikalarda gözlenmiştir. Sağlıklı gönüllüler regüler insan insülini ile eşdeğer dozları aldığında doruk serum konsantrasyonları dozlamadan sonraki 50-120. dakikalarda oluşmuştur. Benzer sonuçlar tip 1 diyabetli hastalarda da görülmüştür. Sağlıklı gönüllülere intravenöz yolla uygulandığında HUMALOG KWIKPEN ve regüler insan insülininin farmakokinetik profilleri karşılaştırılabilir.




**Regüler insan insülini veya HUMALOG KWIKPEN'in (0,2 ünite/kg) tip 1 diyabetli 10 hastada yüksek karbonhidratlı yemek öncesi yapılan subkütan enjeksiyonu sonrası serum HUMALOG KWIKPEN ve insülin düzeyleri***

* 0,2 mU/dak/kg insan insülin infüzyonu ile insülin konsantrasyonunun taban çizgisi sağlanmaktadır.

Sağlıklı erkek gönüllülere 0,2 U/kg regüler insan insülini veya diyabetli hastalarca en çok kullanılan 3 bölge olan abdominal, deltoid veya femoral bölgelere subkütan yapıldığında HUMALOG KWIKPEN regüler insan insülinine göre sürekli hızlı hızda emilir. HUMALOG KWIKPEN'in abdominal uygulamasından sonra serum ilaç düzeyleri daha yüksek ve etki süresi deltoid ve kalçadan uygulama sonrası kısmen kısadır (bkz. Bölüm 4.2). HUMALOG KWIKPEN'in biyoyararlanımı regüler insan insülininki ile benzerdir.

HUMALOG KWIKPEN'in biyoyararlanımı regüler insan insülini ile aynı olup mutlak biyoyararlanımı, 0,1 ila 0,2 U/kg dozları arasında % 55-% 77 aralığındadır.

Sağlıklı bireylerde yapılan çalışma sonuçları tek 20 ünite doz uygulanmasından sonra HUMALOG KWIKPEN 200 IU/ml enjeksiyonluk çözeltinin HUMALOG KWIKPEN 100 IU/ml enjeksiyonluk çözeltiye biyoeşdeğer olduğu gösterilmiştir.

Sıfır süreden sonsuza kadar geçen ortalama gözlenen serum insülin konsantrasyonu eğrisi altında kalan alan HUMALOG KWIKPEN 200 IU/ml ve 100 IU/ml için sırasıyla 2360 pmol/sa/L ve 2390 pmol sa/L. dir.Karşılık gelen ortalama pik serum insülin konsantrasyonları ise sırasıyla 795 pmol/L ve 909 pmol/L'dir. Maksimum konsantrasyona medyan süre ise her iki konsantrasyon için 1 saat bulunmuştur.

İnsülin lispronun farmakokinetikleri hızlı absorbe edilen ve subkütan enjeksiyon sonrasında 30 ila 70 dakikada doruk kan düzeyine ulaşan bir bileşiği göstermektedir. Bu kinetiklerin klinik önemi değerlendirilirken glukoz kullanım eğrilerinin incelenmesi daha uygundur (bkz. Bölüm 5.1).

Dağılım:
İki ayrı sağlıklı deney grubunda intravenöz olarak 0,1 ve 0,2 U/kg dozda bolus enjeksiyon şeklinde uygulandığında regüler insan insülinin dağılım hacmi, sırasıyla 0,1 ve 0,2 U/kg doz için iki doz grubu (1,37 ve 1,12 L/kg) arasında benzerken, HUMALOG KWIKPEN'in ortalama dağılım hacmi, doz arttığında (sırasıyla 1,55 ve 0,72 L/kg) azalmaktadır.

Biyotransformasyon:
İnsan metabolizma çalışmaları yürütülmemiştir. Ancak, hayvan çalışmaları HUMALOG KWIKPEN metabolizmasının insan regüler insülininkiyle aynı olduğunu göstermektedir.

Eliminasyon:
Subkütan olarak verildiğinde HUMALOG KWIKPEN'in yarılanma ömrü regüler insülininkinden daha kısadır (sırasıyla, 1 saate karşılık 1,5 saat). İntravenöz olarak verildiğinde HUMALOG ve insan regüler insülini sırasıyla 21,0 ml/dak/kg ve 21,4 ml/dak/kg'ın ortalama klirensi (0,1 U/kg doz) -ve 9,6 ml/dak/kg ve 9,4 ml/dak/kg ortalama klirensi (0,2 U/kg doz) ile benzer doza-bağımlı klirens sergilemiştir. Dolayısıyla, HUMALOG 0,1 U/kg doz ve 0,2 U/kg doz için sırasıyla 0,85 saat (51 dakika) ve 0,92 saat (55 dakika), regüler insülin 0,1 U/kg doz ve 0,2 U/kg doz için sırasıyla 0,79 saat (47 dakika) ve 1,28 saat (77 dakika) ortalama yarılanma ömrü sergilemiştir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Veri yoktur.

**Hastalardaki karakteristik özellikler**
Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliği olan hastalarda, regüler insan insülini ile karşılaştırıldığında, insülin lispro daha hızlı emilir. Böbrek fonksiyonlarının derecesi farklı olan tip 2 diyabetli hastalarda insülin lispro ve regüler insan insülini arasındaki farmakokinetik farklılıkların genel olarak sürdürüldüğü ve böbrek fonksiyonundan bağımsız olduğu gösterilmiştir.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, regüler insan insülini ile karşılaştırıldığında, insülin lispro daha hızlı emilir ve atılır.

**5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**
*İn vitro* testlerde insülin reseptör bölgelerine bağlanma ve büyüme hücreleri üzerine etkileri incelendiğinde insülin lispro insan insülinine benzerlik göstermiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda, insülin lispronun bağlanmış olduğu insülin reseptörlerinden ayrılma özelliğinin insan insülini ile aynı olduğu görülmüştür. Akut, 1 ay ve 12 ay süreli toksisite çalışmaları anlamlı toksisite bulguları göstermemiştir.

Yapılan hayvan çalışmalarında, insülin lispro infertilite, embriyotoksisite ya da teratojenite etkisi göstermemiştir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Metakrezol
Gliserol
Dibazik sodyum fosfat.7$H_2O$
Çinko oksit
Enjeksiyonluk su
pH'ı ayarlamak için hidroklorik asit ve sodyum hidroksit kullanılabilir.

### 6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, başka insülinlerle veya diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

### 6.3 Raf ömrü

Kullanımdan önce:
36 ay

Kullanıma başladıktan sonra:
28 gün

### 6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

Kullanımdan önce:
Buzdolabında 2–8°C arasında saklayınız. Dondurmayınız. Donmuş ürünleri çözüp kullanmayınız. Aşırı sıcak ve direkt güneş ışığı altında bırakmayınız. Ürün ışıktan korunmalıdır.

Kullanıma başladıktan sonra:
Kullanılmaya başlanan kalem 30ºC'nin altındaki sıcaklıklarda saklanarak 28 gün boyunca kullanılabilir. Bu süreden sonra kullanılmamalıdır. Buzdolabında saklamayınız. Kaleme yerleştirilmiş kartuşları iğne takılı olarak saklamayınız.

### 6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Çözelti, halobutil disk kapak ve piston ve aluminyum emniyet kapsülü ile kapatılmış tip I flint cam kartuşlardadır. Kartuş tıpası ve/veya cam kartuş dimetikon emülsiyonu ile muamele edilmiş olabilir. 3 ml kartuşlar kullanıldıktan sonra atılan (disposable) bir kalem enjektör (KwikPen) içine yerleştirilmiştir. Ambalajlar iğne içermez.

5 x 3 ml HUMALOG KWIKPEN 100 IU/ml s.c. enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem

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

<u>Kullanım ile ilgili talimatlar:</u>
Olası hastalık bulaşmasını önlemek için iğne ucu değişmiş olsa bile her bir kalem tek bir hasta tarafından kullanılmalıdır.

HUMALOG KWIKPEN çözelti berrak ve renksiz olmalıdır. Bulanık, kıvamlı veya hafifçe renklenmiş görünüyorsa ya da katı parçacıklar görünüyorsa HUMALOG KWIKPEN kullanılmamalıdır.
HUMALOG KWIKPEN'i kullanmadan önce, kullanma kılavuzu dikkatlice okunmalıdır. HUMALOG KWIKPEN kullanım kılavuzunda önerildiği şekilde kullanılmalıdır.

Kalemler, herhangi bir parçası kırılmış veya hasar görmüş gibi görünüyorsa kullanılmamalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, 'Tıbbi atıkların kontrol yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

Lilly İlaç Ticaret Ltd. Şti.
Acıbadem Mah. Çeçen Sokak
Akasya Acıbadem Kent Etabı
A Blok Kat: 3
34660 Üsküdar / İstanbul

Tel : 0 216 554 00 00
Faks : 0 216 474 71 99

## 8. RUHSAT NUMARASI
2026/317

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ
29.07.2026

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ