

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'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 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kartuşlarda enjeksiyonluk çözelti

GLARİN, berrak ve renksiz çözeltidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Uzun etkili insülinin gerekli olduğu Tip 2 diyabetli yetişkin hastalarda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Bu preparatın potensi ünite bazında belirtilmektedir. Bu birim GLARİN'e özeldir ve IU ile veya diğer insülin analoglarının potensi 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 subkutan uygulanır.

GLARİN intravenöz uygulanmamalıdır. GLARİN'in uzun süreli etkisi subkutan dokuya enjeksiyonuna bağlıdır. Normal subkutan 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 (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 100 U/ml sc kullanım için enjeksiyonluk çözelti içeren kartuş sadece subkutan enjeksiyon için uygundur. Eğer enjektör ile uygulamak gerekli ise doktorunuz ile konuşunuz (bkz. bölüm 4.4).

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: Çocuklar, karaciğer yetmezliği veya orta/şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar (Bkz. 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:

Pediyatrik popülasyonda insülin GLARİN'in etkililik ve güvenlilik çalışması yoktur.

Geriyatrik 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 biyoesdeğer 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.

Düzeltilen metabolik kontrol ve bunun sonucunda insülin duyarlılığında meydana gelen artış nedeniyle doz şemasında yeniden ayarlama yapılması gerekebilir. Hastanın vücut ağırlığı veya yaşam tarzı, insülin alım zamanı değiştiğinde ya da hipoglisemiye veya hiperglisemiye duyarlılığı arttıran başka koşulların geliştiği durumlarda da doz ayarlaması gerekebilir (Bkz. 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

İzlenebilirlik

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 tavsiye edilmektedir.

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 metodu değişimleri; doz değişim ihtiyacı ile sonuçlanabilir.

Lipodistrofi ve kutanöz amiloidoz gelişme riskini azaltmak için hastalara enjeksiyon bölgesinin sürekli rotasyonunu yapmaları talimatı verilmelidir. Bu reaksiyonların görüldüğü bölgelerde insülin enjeksiyonlarını takiben gecikmiş insülin emilimi ve kötüleşen glisemik kontrol riski vardır.

Etkilenmemiş bir alana enjeksiyon bölgesinde ani bir değişikliğin hipoglisemi ile sonuçlandığı bildirilmiştir. Enjeksiyon yerindeki değişiklikten sonra kan şekeri takibi önerilir

ve antidiyabetik ilaçların doz ayarlaması düşünülebilir.

Hipoglisemi

Hipogliseminin ortaya çıkma zamanı kullanılan insülinlerin etki profiline bağlıdır ve dolayısıyla 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 tavsiye edilebilir. 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 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.

Subkutan 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 haberdarlık, 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 uzaklaştırılması)
- alışık olunmayan, 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 hipokalmiye 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. Bazı insülin antikorlarının varlığı, nadiren hiperglisemi veya hipoglisemiye eğilimi düzeltmek için insülin doz ayarlamasını 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.

GLARİN Kartuş'un kullanımı

GLARİN 100 U/ml sc kullanım için enjeksiyonluk çözelti içeren kartuş sadece subkutan enjeksiyon için uygundur. Eğer enjektör ile uygulamak gerekli ise doktorunuzla konuşunuz. (bkz bölüm 4.2). 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, diazoksit, 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.

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

GLARİN'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

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.

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 fetoneonatal 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 gestasyonal 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 indirgendiğinden, 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, fertilité 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: Kutanöz amiloidozis

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, nöroglikopeni belirti ve semptomları adrenerjik karşı düzenleme 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).

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

İnsüline karşı ani gelişen tipte alerjik reaksiyonlar seyrekdir. 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 merceklelerinin 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 düzelme 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 kutanöz amiloidoz oluşabilir ve lokal insülin absorpsiyonunu geciktirebilir. Enjeksiyon yerinin devamlı olarak değiştirilmesi bu reaksiyonların azalmasına veya önlenmesine yardımcı olabilir.

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 düzeltildiğinde, insülin sodyum tutulmasına ve ödeme neden 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 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 edebilen 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 intramusküler /

subkutan glukagon ya da konsantre 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'de) tamamen çözünür. Subkutan enjeksiyonu takiben, asidik çözelti nötralleşerek mikro çözeltilerin 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 Farmakokinetik özellikler)

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

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.

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 değerlendirildi. Diyabetik retinopatinin erken tedavi çalışmasında (ETDRS), derecesi 3 veya üzerindeki basamakta retinopatisi olan bu hastaların retinopati ilerlemesi fundus fotoğrafisi ile incelendi. İnsülin glarjin ile NPH insülin karşılaştırıldığında, diyabetik retinopatinin ilerlemesinde anlamlı bir farklılık görülmedi.

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 ilk ortaya çıktığı ilk ana kadar ki süre; ikinci ko-primer etkinlik sonucu ise revaskülarizasyon prosedürünün (koroner, karotik ya da periferel) veya kalp yetmezliğinden dolayı 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/100 katılımcı yılı) 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 ortaya çıkmamıştır.

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.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Sağlıklı bireylerde ve diyabetik hastalarda, insülin glarjinin subkutan 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.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Diyabetik hastalarda subkutan GLARİN 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 subkutan 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.

Dođrusallık/dođrusal 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, güvenlik ve etkililik açısından herhangi bir farklılık göstermemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik öncesi veriler konvansiyonel güvenlik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksite, 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 geri 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 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

İnsülin kalemi

GLARİN kartuşları, sadece GLARİN ile birlikte ve GLARİN üreticisi tarafından sağlanan bilgilerde önerildiği şekilde kullanım içindir.

Üreticinin kalem kullanma talimatları, kartuşun yüklenmesi, iğnenin takılması ve insülin enjeksiyonunun uygulanması sırasında dikkatli biçimde takip edilmelidir.

GLARİN zarar görmüşse veya düzgün şekilde çalışmıyorsa (mekanik hatalardan dolayı), atılmalı ve yeni bir GLARİN kullanılmalıdır.

Kartuş

Kaleme kartuşun konulmasından önce, kartuş oda sıcaklığında 1-2 saat süre ile tutulmalıdır. Kartuş kullanmadan önce incelenmelidir. Sadece bozulmamış kartuşlar ve berrak, renksiz ve görülebilir katı partikül içermeyen ve su gibi olan çözelti kullanılmalıdır. GLARİN çözelti olduğundan, kullanılmadan önce yeniden süspansiyon haline getirilmesi gerekmemektedir.

Enjeksiyon öncesi kartuşlardan hava kabarcığı çıkarılmalıdır (Bkz. Kullanma talimatları). Boş kartuşlar yeniden doldurulmamalıdır.

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

İnsülin glarjin ve diğer insülinler arasındaki ilaç kullanım yanlışlığını önlemek için insülin etiketi her enjeksiyon öncesi kontrol edilmelidir (Bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”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

-