

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

APİDRA Optipen100 U/ml SC kullanımı için enjeksiyonluk çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Her bir ml kartuş, 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 5.00 mg/ml

Sodyum hidroksit k.m. pH 7.3

Diğer yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti / Kartuş

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 Optipen'e 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 Optipen 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 Optipen, subkutan enjeksiyonla ya da devamlı subkutan pompa infüzyonuyla verilmelidir.

APİDRA Optipen, karın duvarı, uyluk bölgesi veya deltoide subkutan olarak veya karın duvarına devamlı infüzyon yoluyla uygulanmalıdır. Tüm insülinlerde olduğu gibi, bir enjeksiyon bölgesi içindeki (karın, uyluk bölgesi veya deltoid) enjeksiyon yerleri her

enjeksiyonda dönüşümlü olarak kullanılmalıdır. 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 Optipen, NPH (Neutral Protamin Hagedorn) insan insülininden başka preparatlarla karıştırılmamalıdır.

Daha detaylı bilgi için (Bkz. Bölüm 6.6).

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 glikoneogenez kapasitesi nedeniyle insülin gereksinimi azalabilir.

Pediyatrik popülasyon:

APİDRA Optipen'in 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

Etkin madde veya formülündeki yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık veya hipoglisemi durumunda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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.

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 semptomları aşağıdaki durumlarda değişebilir ya da daha az belirgin olabilir: Uzun süreli diyabet, yoğun insülin tedavisi, diyabetik sinir hastalıkları, beta blokörler gibi ilaç kullanımında veya hayvan kaynaklı insülinde insan insülinine geçişten sonra.

Hastaların fiziksel aktivitesinin artması ya da olağan öğün planlarının değişmesi halinde dozaj ayarlaması gerekebilir. Yemekten hemen sonra yapılan fiziksel aktivite hipoglisemi riskini artırabilir.

Çözünür insan insülini ile karşılaştırıldığında, hızlı etkili analogların enjeksiyonundan sonra hipoglisemi 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.

APİDRA Optipen Kartuşu ile Kullanılabilecek Kalemler

APİDRA Optipen kartuşları yalnızca OptiPen kalemle kullanılmalıdır. Doz hassasiyeti yalnızca bu kalemle sağlanabildiğinden, diğer yeniden kullanılabilir kalemlerle kullanılmaması gerekir.

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

APİDRA Optipen, alerjik reaksiyonlara neden olabilen metakrezol içerir.

Apidra Optipen ile pioglitazon kombinasyonu

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

Pioglitazon ve APİDRA Optipen 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 ilaçlara 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 antibiyotikleri.

Kan-şekerini düşürücü etkiyi azaltabilecek maddeler; kortikosteroidler, danazol, diazoksit, diüretikler, glukagon, isoniazid, fenotiazin türevleri, somatropin, sempatomimetik 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 sempatotolitik ilaçların etkisiyle, adrenerjik karşı-düzenleme belirtileri azalabilir veya kaybolabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara yönelik etkileşim çalışması verisi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona yönelik etkileşim çalışması verisi bulunmamaktadır.

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 APIDRA Optipen'in kan glukozunu düşürücü etkisinin azaltabilir. Kontrasepsiyon yöntemleri üzerine etkisi konusunda veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda insülin glulizin kullanımına ilişkin yeterli klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ya da doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. APIDRA Optipen gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Glukoz kontrolünün dikkatle izlenmesi şarttır.

Piyasada bulunan insülin glulizinle tedavi edilen sınırlı sayıda gebe kadından (gebelikte kullanımla ilgili bildirilen olgu sayısı 300'ün altındadır) elde edilen veriler, insülin glulizinin gebelik sırasında veya fetüs ya da yenidoğan üzerinde güvenlikle ilgili herhangi bir soruna yol açmadığını ortaya koymaktadır.

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

Laktasyon dönemi

İnsülin glulizinin 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

Veri yoktur.

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

Hipoglisemi semptomları genellikle ani olarak ortaya çıkar. Soğuk terleme, beniz solgunluğu, halsizlik, sinirlilik veya titreme, anksiyete, alıılmamış yorgunluk veya zayıflık, konfüzyon, konsantrasyon bozukluğu, uyuşukluk, aşırı açlık, görme değişikliği, baş ağrısı, mide bulantısı ve çarpıntı.

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

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın: Enjeksiyon yeri reaksiyonları ve lokal hipersensitivite reaksiyonları.

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

Seyrek: Lipodistrofi

Lipodistrofi belli bir alanda, enjeksiyon yerinin değiştirilmediği durumlarda meydana gelebilir.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın olmayan: Sistemik hipersensitivite reaksiyonları.

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

Yaralanma ve zehirlenme

Bilinmiyor: İnsülin glulizin yerine özellikle uzun etkili insülin olmak üzere diğer insülinlerin yanlışlıkla uygulanması gibi ilaç kullanım yanlışlıkları 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'ne (TÜFAM) 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

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

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

Hafif dereceli hipoglisemi epizodları genellikle glukoz ve 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 epizotları 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: Hızlı etkili insülin ve analogları.

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.

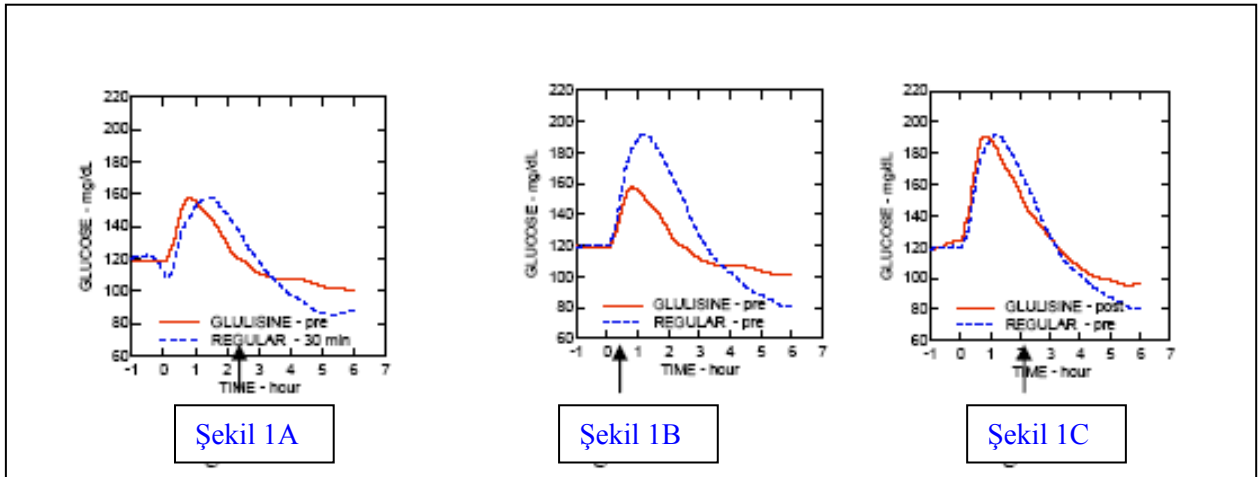
Sağlıklı gönüllülerde ve diyabet hastalarında yapılan araştırmalar, subkutan uygulandığında insülin glulizinin regüler insan insülinine kıyasla etkisinin daha hızlı başladığını ve etki süresinin daha kısa olduğunu kanıtlamıştır. İnsülin glulizin subkutan olarak enjekte edildiğinde, glukozu düşürücü etkinliği 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 diabetes mellituslu 18 erkek gönüllü ile yapılan çalışmada, insülin 0.075-0.15 U/kg olan terapötik uygun doz aralığında doza 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 mellituslu 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 başlandıktan 15 dakika sonra uygulanan insülin glulizin, öğünden 2 dakika önce uygulanan regüler insan insülini ile benzer postprandial glisemik kontrol sağlamaktadır. (Bkz. şekil 1)

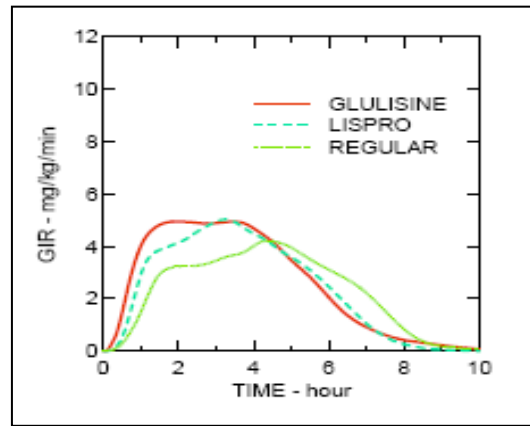


Şekil 1: Tip 1 diyabetli 20 hastada 6 saatten daha uzun süre ortalama glukoz düşürücü etki. Öğüne başlamadan 2 dakika önce verilen insülin glulizin (GLULIZINE pre) ile öğüne başlamadan 30 dakika önce verilen insan insülini (REGULAR 30 dak) kıyaslaması (Şekil 1A) ve bir öğüne başlamadan 2 dakika önce verilen regüler insan insülini (REGULAR pre) ile kıyaslaması (şekil 1B) de gösterilmektedir. Öğüne başlandıktan 15 dakika sonra verilen insülin glulizin ile (GLULIZINE 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 (GLULIZINE) 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 kg/m²) 80 gönüllüde yapılan diğer bir Faz I çalışmada, 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±75 mg/kg ve 158±100 mg/kg olarak bulunmuştur. Bu değerler, 0.2 ve 0.4 U/kg insülin lispro için ise sırasıyla 83.1±72.8 mg/kg ve 112.3±70.8 mg/kg olarak saptanmıştır.

Tip 2 diabetes mellitusu olan 18 obez hastada (VKİ 35 ile 40 kg/m² arasında) insülin glulizin ve insülin lispro ile yapılan bir Faz I çalışmada [% 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 glulizin 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 Optipen 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 güvenlilik çalışması yürütülmüştür. Hastaların ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 34.55 kg/m² olarak bulunmuştur. İnsülin glulizin, 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 güvenlilik açısından herhangi bir farklılık göstermemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

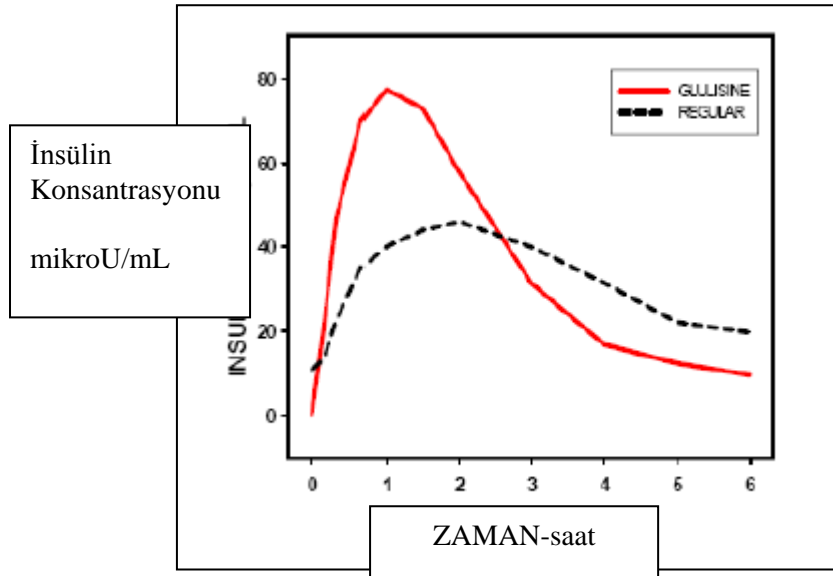
Genel özellikler

İnsülin glulizinde, insan insülininin B3 pozisyonundaki asparajinin lizin ile ve B29 pozisyonundaki lizinin 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 araştırmada, 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 $78\text{-}104 \mu\text{U/ml}$ 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.

Biyotransformasyon:

Veri mevcut değildir.

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.

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

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

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında, $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ 'desaklanmalıdır.Dondurulmamalıdır. APİDRA Optipen'i buzdolabında dondurucu bölme veya soğutma paketine yakın konulmamalıdır. Kartuşlar karton kutusunun içindedaklanmalıdır. Işıktankorunmalıdır.

Kullanıma başladıktan sonra 25°C 'nin altındaki oda sıcaklığında 4 haftaya kadar saklanabilir. Kalem içerisine yerleştirilen kartuşlar buzdolabında saklanmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

APİDRA Optipen 100 U/ml subkütan kullanım için enjeksiyonluk kartuş; OptiPen ile kullanım için her biri 3 ml (300 U)'lık 5 insülin kartuşu içeren ambalajda.

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

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

Kullanma Talimatı

Kartuşlar yalnızca “OptiPen” Enjeksiyon kalemi ile kullanım içindir.

Kartuşun ve iğnenin kaleme takılması ve insülin enjeksiyonunun uygulanması ile ilgili kalemin kullanım kılavuzuna bakınız.

Eğer OptiPen zarar gördüyse veya düzgün bir şekilde çalışmadığı düşünülüyorsa (mekanik hatalar nedeniyle) asla kullanılmamalıdır ve yeni bir OptiPen kullanılmalıdır.

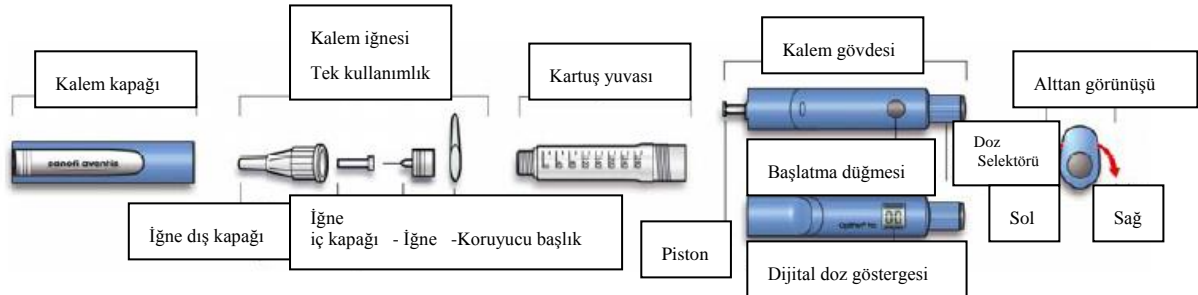
Kartuş, tekrar kullanılabilen kaleme takılmadan önce, oda sıcaklığında 1-2 saat bekletilmelidir.

Kullanmadan önce kartuşu inceleyiniz. Yalnızca çözelti berrak, renksiz ise ve gözle görülebilen katı partiküller içermiyorsa ve kartuş sağlam ise kullanılmalıdır. Enjeksiyondan önce, kartuştaki hava kabarcıkları giderilmelidir (bkz. kalemin kullanım talimatları). Boş kartuşlar tekrar doldurulmamalıdır.

Kalemin işleyişinde aksaklık olması halinde (bkz. kalemin kullanım talimatları), kartuş içindeki çözelti bir şırıngaya (100 U/ml insülin için uygun) çekilip, enjekte edilebilir.

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

APİDRA Optipen Kalemin Kullanımı



1. Adım: Yeni bir kartuş takınız

A. Kalemin kapağını çevirerek açınız.

B. Doğru insülin olduğundan emin olmak için, kartuşun üzerindeki etiketi kontrol ediniz. Yanlış insülin kullanmak kan şekeri düzeyinizi etkiler ve sağlığınızın bozulmasına neden olabilir.

- C.** Kartuş yuvasını çevirerek kalem gövdesinden ayırınız. Eğer kartuş boşalmışsa, çıkarınız.
- D.** Başlatma düğmesine basınız. Doz selektörü dışarı çıkacak, dijital doz göstergesinde “00” belirecektir.
- E.** Kalem doz selektörü aşağıya bakacak şekilde tutunuz. Doz selektörünü, “- -” belirinceye kadar sola çeviriniz. Piston tamamen kalem gövdesinin içine geri çekilecektir. Eğer piston tamamen geri çekilmezse, kalem yavaşça sallayarak pistonun geri çekilmesini sağlayınız. Kalem gövdesine geri girmesini sağlamak için pistonu zorlamayınız. Eğer geri düşmüyorsa, kalem bozulmuş olabilir.
- F.** Kalem doz selektörü yere bakacak şekilde tutunuz. Bir direnç hissedene kadar, topuzu sağa doğru çeviriniz. Zorlamayınız.
- G.** Piston böylelikle kilitlenmiş olur. Pistonun kilitlenip kilitlenmediğini kontrol etmek için, kalem doz selektörü yukarı bakacak şekilde ters çeviriniz. Piston kalem gövdesinin içinden dışarı çıkmamalıdır.
- H.** Kartuş yuvasına yeni bir kartuş yerleştiriniz. Doğru insülini kullandığınızdan emin olmak için, yeni kartuşun üzerindeki etiketi kontrol ediniz.
- I.** Kartuş yuvasını döndürerek tekrar sıkıca kalem gövdesine takınız. Kalem şimdi kullanmak yerine daha sonra kullanmak için kaldıracak olsanız bile, kalem kaldırmadan önce yine de bir iğne takmanız (3. Adım) ve güvenlik testini uygulamanız (4. Adım) gerekir. Kaleme iğne takılı değilken enjeksiyon düğmesine basmayınız. Kalem kaldırmadan önce iğneyi çıkarmayı unutmayınız.

2. Adım: İnsülini kontrol ediniz

- A.** Doğru insülin olduğundan emin olmak için, kartuşun üzerindeki etiketi kontrol ediniz.
- B.** İnsülinin görünüşünü kontrol ediniz. APİDRA Optipen berrak bir insülidir. İnsülin çözeltilisi bulanıksa, renkliyse veya tanecik içeriyorsa kullanmayınız.

3. Adım: İğneyi takınız

Her zaman her enjeksiyon için yeni bir steril iğne kullanınız. Bu, bulaşma ve potansiyel iğne tıkanmasını önlemeye yardımcı olur. İğneyi kullanmadan önce, iğnelerle beraber sunulan “Kullanım Talimatlarını” dikkatlice okuyunuz.

4. Adım: Güvenlik testinin yapılması

Her zaman her enjeksiyondan önce güvenlik testi yapınız. Bu sayede:

- Kalem ve iğnenin doğru çalıştığından emin olursunuz.
- Hava kabarcıklarını çıkarırsınız.

Böylece doğru dozu aldığınızı garanti altına alırsınız.

- A.** Başlatma düğmesine basınız. Doz selektörü dışarı çıkacak, dijital doz göstergesinde “00” belirecektir.
- B.** Doz selektörünü klik sesi gelinceye kadar sağa doğru çevirerek 1 ünite doz seçiniz.
- C.** İğnenin dış kapağını çıkarınız ve kenara koyunuz, bu kapağı enjeksiyondan sonra kullandığınız iğneyi atmak için kullanacaksınız. İğnenin iç kapağını çıkarınız ve atınız.
- D.** Optipen’i iğne yukarıya doğru gelecek şekilde tutunuz.
- E.** İnsülin haznesine vurarak, hava kabarcıklarının iğneye doğru toplanmasını sağlayınız.
- F.** Doz selektörüne sonuna kadar basınız. **İğnenin ucundan insülin çıkışını kontrol ediniz.**

5. Adım: Dozu seçiniz

A. Doz ayarlaması 1 ünitelik artışlarla yapılabilir. En az 1 ünite, en fazla 60 üniteye kadar doz seçilebilir. Eğer 60 üniteden daha fazla doza ihtiyacınız varsa, iki veya daha fazla sayıda enjeksiyon ile bu dozu uygulayabilirsiniz.

B. Başlatma düğmesine basınız.

C. Doz selektörünü yavaşça sağa doğru çevirerek gereken dozu seçiniz. Doz selektörünün iki doz arasında kalmadığından emin olunuz. Eğer doz selektörü iki doz arasında kaldıysa, kalem basmanızı engelleyecektir. Seçiciyi çevirdiğinizde klik sesini duymanız veya hissetmeniz gerekir. Dozunuzu ayarlarken gerekenden daha yüksek bir dozu seçtiyseniz, doz selektörünü geri çevirebilirsiniz (sola doğru). 60'ı geçmeyiniz. Doz selektörünü, kartuşta kalan ünite sayısından daha fazla bir sayıya ayarlayamazsınız.

6. Adım: İnsülin dozunu enjekte ediniz

A. Enjeksiyon yapılacak cilt bölgesini alkolle silerek temizleyiniz.

B. Doktorunuz veya hemşireniz tarafından tavsiye edilen enjeksiyon tekniğini kullanınız.

C. İğneyi derinize batırınız.

D. Doz selektörüne sonuna kadar basarak dozu enjekte ediniz. Enjeksiyon sırasında başlatma düğmesine basmayınız. Eğer doz selektörüne basmak mümkün değilse, selektörü iki doz arasında kalacak şekilde çevirmiş olabilirsiniz. Selektörü doğru doza gelecek şekilde sağa veya sola çeviriniz.

E. Enjeksiyon düğmesini basılı tutunuz. İğne ucunu ciltteki uygulama bölgesinden çekmeden önce, enjeksiyon düğmesi basılı konumdayken, yavaş yavaş 10'a kadar sayınız. Böylece dozun tam olarak deri altına verildiğini garanti altına almış olursunuz.

Kalemin pistonu her dozda hareket eder. 300 ünite insülinin tamamı kullanıldığında, piston kartuşun altına ulaşacaktır.

Dozunuzu enjekte ettikten sonra, **dijital doz göstergesi "00" a dönmeyecek**, bunun yerine 2 dakika boyunca uygulanan dozu gösterecektir. **Dozu yeniden uygulamayınız**, aksi halde doz aşımı söz konusu olabilir.

7. Adım: İğneyi çıkarınız ve atınız

Her zaman her enjeksiyondan sonra iğneyi çıkarınız ve Optipen® enjeksiyon kalemini iğnesiz olarak saklayınız. Böylece:

-Bulaşma ve/veya enfeksiyonu önlersiniz,

-İnsülin haznesi içine hava girişini ve insülin kaçağını engellersiniz. Bunlar yanlış dozlama yapılmasına yol açabilir.

A. İğnenin dış kapağını iğneye tekrar takarak, iğneyi kaleminden çıkarınız. Kazara iğne ile yaralanma riskini azaltmak için, asla iğnenin iç kapağını takmayınız.

Enjeksiyonunuz başka biri tarafından yapılıyorsa, bu kişi de iğnenin çıkarılması ve atılması sırasında özel önlemler almalıdır. İğne batmasıyla ilişkili kazaları ve hastalık geçişi riskini azaltmak için, iğnelerin çıkarılması ve atılması (örn. tek elle kapatma tekniği) için tavsiye edilen güvenlik önlemlerine uyunuz.

B. Sağlık personeli tarafından size söylendiği şekilde, iğneleri güvenli biçimde atınız.

C. Her zaman kaleminizin ucuna kalem kapağını tekrar takınız ve bir sonraki enjeksiyonunuza kadar kaleminizi bu şekilde saklayınız.

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

İnsülinlerin karıştırılması

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.

Büyükdere Cad. No:193

Levent - İstanbul

Tel: 212 339 10 00

Faks: 212 339 10 89

8. RUHSAT NUMARASI

120/65

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 23.08.2006

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ