

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BASAGLAR KwikPen 100 U/mL SC Kullanım İçin Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Kullanıma Hazır Kalem

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Enjeksiyonluk çözeltinin bir ml'si, 100 U 3.64 mg insülin glarjin* içermektedir.

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

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

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidroksit 0.10 mg/ml

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti. KwikPen. (Enjeksiyon)

Berrak, renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Diabetes mellituslu erişkin, ergen ve 2 yaş ve üzerindeki çocuk hastaların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

BASAGLAR, uzun etkili 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 BASAGLAR, oral antidiyabetik ilaçlarla birlikte uygulanabilir.

Bu preparatın potensi ünite olarak belirtilmektedir. Bu birim insülin glarjine özeldir ve IU ile veya diğer insülin analoglarının potensi için kullanılan birimler ile aynı değildir (bkz. bölüm 5.1).

Uygulama şekli:

BASAGLAR subkütan uygulanır.

BASAGLAR intravenöz uygulanmamalıdır. İnsülin glarjinin uzun süreli etkisi subkütan dokuya enjeksiyonu ile ilişkilidir. Normal subkütan dozun intravenöz yoldan uygulanması (ciddi) hipoglisemiye yol açabilir.

İnsülin glarjinin karın, uyluk veya deltoid bölgelerine uygulanmasından sonra serum insülin veya glukoz seviyelerinde klinik olarak anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. Enjeksiyon, belirlenen enjeksiyon bölgesi içinde her seferinde bir öncekinden farklı noktaya yapılmalıdır.

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

Kullanımla ilgili ayrıntılı bilgi için bkz. bölüm 6.6.

BASAGLAR KwikPen'i kullanmadan önce Kullanma Talimatı'ndaki kalem kullanım bilgisi dikkatle okunmalıdır (bkz. bölüm 6.6).

Özel popülasyonlara ilişkin bilgiler**Böbrek yetmezliği:**

Hafif/orta/ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda, azalan insülin metabolizması nedeniyle, insülin ihtiyacı düşebilir.

Karaciğer yetmezliği:

Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda, glukoneogenez kapasitesinin ve insülin metabolizmasının azalması nedeniyle, insülin ihtiyacı düşebilir.

Pediyatrik popülasyon:

İnsülin glarjinin güvenliliği ve etkililiği, ergenlerde ve 2 yaş ve üzerindeki çocuklarda gösterilmiştir. Mevcut veriler bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2'de sunulmuştur.

2 yaşın altındaki çocuklarda insülin glarjinin güvenlilik ve etkililiği gösterilmemiştir. Mevcut veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda, böbrek fonksiyonlarının zamanla azalması, insülin ihtiyacında belirgin bir düşüşe neden olabilir.

Diğer insülinlerden BASAGLAR'a geçiş

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

Günde iki kez NPH insülininden BASAGLAR'a geçiş

Bazal insülin tedavisini günde iki kez NPH insülininden, günde tek doz BASAGLAR'a 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 BASAGLAR'a geçiş

BASAGLAR ve Toujeo (insülin glarjin 300 ünite/ml) biyoeşdeğer değildir ve doğrudan birbiri yerine kullanılamaz. Hipoglisemi riskini azaltmak için, bazal insülin rejimini günde bir defa 300 ünite/ml insülin glarjin ile olan bir insülin rejiminden günde bir defa BASAGLAR ile olan bir insülin rejimine değiştiren hastalar dozlarını yaklaşık olarak % 20 azaltmalıdırlar.

İlk haftalardaki bu doz azaltımı, en azından kısmen, öğünlerle birlikte kullanılan insülin dozu artırılarak telafi edilmeli, bu dönemden sonra tedavi rejimi kişiye göre ayarlanmalıdır.

Diğer insülinlerden geçiş sırasında ve bunu izleyen ilk haftalarda yakın metabolik gözlem önerilmektedir.

İyileşen metabolik kontrol ve bunun sonucunda ortaya çıkan insülin duyarlılığındaki artış nedeniyle doz rejiminde yeniden ayarlama yapılması gerekebilir. Hastanın vücut ağırlığı veya yaşam tarzı, insülin kullanım zamanı değiştiğinde ya da hipoglisemiye veya hiperglisemiye duyarlılığı artıran başka koşulların geliştiği durumlarda da doz ayarlaması gerekebilir (bkz. 4.4).

İnsan insülinine karşı antikor oluşumu nedeniyle yüksek insülin dozları ile tedavi edilmekte olan hastalar BASAGLAR ile insülin yanıtında düzelme (iyileşme) gösterebilirler.

4.3. Kontrendikasyonlar

İnsülin glarjin veya bölüm 6.1'de belirtilen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

BASAGLAR, diyabetik ketoasidozun tedavisi için uygun bir insülin seçeneği değildir. Bu gibi durumlarda intravenöz olarak uygulanan regüler insülin tavsiye edilmektedir.

Yetersiz kan şekeri kontrolü veya hipo- ya da hiperglisemi ataklarına eğilim olması durumunda, doz ayarlaması yapmadan önce hastanın tedavi şemasına uyumu, enjeksiyon yerleri, enjeksiyon tekniği ve diğer ilgili faktörler gözden geçirilmelidir.

Hastanın başka bir tip veya marka insüline geçmesi sıkı tıbbi gözlem altında yapılmalıdır. Doz, marka (üretici), tip (regüler, NPH, lente, uzun etkili, v.s.), tür (hayvan, insan, insan insülin analogu) ve/veya üretim yöntemindeki (rekombinant DNA teknolojisiyle üretilen insüline karşı hayvan kökenli insülin) farklılıklar doz ayarlanmasını gerektirebilir.

İnsülin uygulanması, insülin antikorlarının oluşmasına sebep olabilir. Bu tip insülin antikorlarının varlığında, nadiren hiper- veya hipoglisemiye eğilimi düzeltmek için insülin doz ayarlaması gerekebilir (bkz. bölüm 4.8).

Hipoglisemi

Hipogliseminin ortaya çıkma zamanı kullanılan insülinlerin etki profiline bağlıdır ve dolayısıyla tedavi şeması değiştiğinde değişebilir. İnsülin glarjinle daha sürekli bazal insülin desteği sağlanmasına bağlı olarak geceleri daha az ancak sabahın erken saatlerinde daha fazla hipoglisemi beklenebilir.

Hipoglisemik atakların özel bir klinik önem taşıyabileceği hastalarda özellikle dikkatli olunmalıdır ve kan şekeri takibinin yoğunlaştırılması tavsiye edilebilir. Bu hastalar şunlardır: beyini besleyen kan damarlarında veya koroner arterlerde anlamlı daralma (kardiyak veya serebral hipoglisemi komplikasyonları riski) olan hastalar ya da proliferatif retinopatisi olan hastalar, özellikle de fotokoagülasyon tedavisi almamış olanlar (hipoglisemi sonrası geçici körlük riski). Hastalar, hipogliseminin uyarıcı semptomlarının azalabileceği durumların farkında olmalıdırlar. Bazı risk gruplarında hipogliseminin uyarıcı semptomları değişebilir, semptomlar 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
- otonom nöropatisi bulunanlar
- uzun süredir diyabeti olanlar
- bir psikiyatrik hastalığı bulunanlar
- belirli bazı tıbbi ürünleri birlikte kullananlar (bkz. bölüm 4.5)

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

Subkütan insülin glarjinin uzamış etkisi hipogliseminin düzelmesini geciktirebilir. Eğer glikozillenmiş hemoglobinin için normal veya azalmış değerler saptanırsa, tekrarlayan, fark edilmemiş (özellikle gece) hipoglisemi atakları olasılığı düşünülmelidir.

Hastanın tedavi ve diyet şemasına uyumu, doğru insülin uygulaması ve hipoglisemi semptomları hakkında farkındalık, hipoglisemi riskini azaltmak için son derece önemlidir. Hipoglisemiye yatkınlığı artıran faktörlerin varlığı özellikle yakın takibi 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
- araya giren 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

Araya giren hastalık

Araya giren bir hastalık olması durumunda daha yoğun bir metabolik gözlem gerekir. Pek çok olguda, ketonlar için idrar testi endikedir ve çoğunlukla insülin dozunun ayarlanması gerekir. İnsülin gereksinimi çoğunlukla artar. Tip 1 diyabeti olan, hastalar çok az yemek yiyebilirler veya hiç yiyemezler veya kusma vb. sorunları yaşasalar bile az da olsa karbonhidrat tüketimini sürdürmeli ve insülini asla tamamen bırakmamalıdır.

Hipokalemi: BASAGLAR da dahil tüm insülinler potasyumun ekstraselüler boşluktan intraselüler boşluğa geçmesine neden olarak hipokalemiye yol açabilir. Tedavi edilmeyen hipokalemi respiratuar paralizi, ventriküler aritmi ve ölüme neden olabilir. Hipokalemi riski taşıyan (potasyum düşürücü veya serum potasyum konsantrasyonlarına duyarlı ilaç kullanan) hastalarda eğer endike ise potasyum düzeyleri izlenmelidir.

Kullanım hataları

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

BASAGLAR'ın pioglitazonla birlikte uygulanması

Özellikle kalp yetmezliği gelişimi açısından risk faktörleri bulunan hastalarda, pioglitazonun insülinle birlikte kullanılması sırasında kalp yetmezliği olguları bildirilmiştir. BASAGLAR'ın 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.

Sodyum

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

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

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 arttıracak maddeler; oral antidiyabetik ilaçlar, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, disopiramid, fibratlar, fluoksetin, monoamino oksidaz (MAO) inhibitörleri, pentoksifilin, propoksifen, salisilatlar, somatostatin analogları veya sülfonamid antibiyotikleri içermektedir.

Kan şekerini düşürücü etkiyi azaltabilecek maddeler; kortikosteroidler, danazol, diazoksit, diüretikler, glukagon, izoniazid, östrojenler ve progestojenler, fenotiazin türevleri, somatropin, semptomimetik ilaçlar (örneğin, epinefrin [adrenalin], salbutamol, terbutalin) ve tiroid hormonları, atipik antipsikotik ilaçlar (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 sempatolitik 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 progesteronlar BASAGLAR'ın kan glukozunu düşürücü etkisini azaltabilir. BASAGLAR'ın oral kontraseptifler üzerindeki etkisine ilişkin veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

BASAGLAR gerekli olmadıkça (bunun koşulları belirtilmelidir) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Mevcut klinik veri, riskin tamamen dışlanması için yetersizdir. Eğer gerekli ise, gebelikte BASAGLAR kullanımını düşünebilir.

Pregestasyonel veya gestasyonel diyabeti olan hastalar için hiperglisemi ile ilişkili advers sonuçları engellemek için 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 takibi çok önemlidir.

İnsülin glarjin için, kontrollü klinik çalışmalardan elde edilen gebelik ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır. Gebe kadınlardan elde edilen çok miktarda veri (1000'den fazla gebelikteki sonuçlar) insülin glarjinin gebelik üzerine herhangi bir advers etkisini ve herhangi bir malformatif veya fetüs/yeni doğan toksisitesini işaret etmemiştir.

Laktasyon dönemi

İnsülin glarjinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bir peptid olan insülin glarjin insan sindirim sisteminde sindirilerek aminoasitlere indirgenir. Bu nedenle ağızdan alınan insülin glarjinin emzirilen yenidoğanlarda/süt çocuklarında metabolik etki yapması beklenmez.

Emziren kadınlarda insülin dozu ve diyetle ayarlama yapılması gerekebilir.

Üreme yeteneği (fertilite)

Hayvan çalışmalarında, üreme yeteneği açısından doğrudan zararlı bir etki görülmemiştir.

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 semptomlarının farkına varma yeteneği azalmış veya kaybolmuş kişilerde ya da sık hipoglisemi atakları yaşayan kişilerde özellikle önemlidir. Bu koşullarda araç veya makine kullanmalarının tavsiye edilebilir olup olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

İnsülin tedavisinin genellikle en sık görülen istenmeyen etkisi olan hipoglisemi, insülin dozunun gerekenden çok fazla olması durumunda meydana gelebilir.

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 ($< 1/10.000$).

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

Advers Reaksiyonlar Sistem Organ Klasifikasyonu	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Çok seyrek
Bağışıklık sistemi hastalıkları					
Alerjik reaksiyonlar				X	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları					
Hipoglisemi	X				
Sinir sistemi hastalıkları					
Tat alma duyusunda bozukluk					X
Göz hastalıkları					
Görme bozukluğu				X	
Retinopati				X	
Deri ve derialtı doku hastalıkları					
Lipohipertrofi		X			
Lipoatrofi			X		
Kas iskelet ve bağlayıcı doku hastalıkları					
Kas ağrısı (miyalji)					X
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar					
Enjeksiyon yeri reaksiyonları		X			
Ödem				X	

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

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

Pek çok hastada, nöroglükopeni belirti ve bulguları adrenerjik karşı-regülasyon bulgularını takip eder. Genellikle, kan glukozundaki düşüş ne kadar fazla ve hızlı olursa, buna karşı-regülasyon ve semptomlar o kadar belirgin olur.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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

İnsülin uygulaması, insülin antikorlarının oluşmasına neden olabilir. Klinik çalışmalarda, insan insülini ve insülin glarjin ile çapraz reaksiyona giren antikorlar hem NPH-insülin hem de insülin glarjin tedavi gruplarında aynı sıklıkta gözlenmiştir. Seyrek olgularda, bu gibi insülin

antikorlarının varlığı, hiper- veya hipoglisemi eğilimini düzeltmek üzere insülin dozunun ayarlanmasını gerekli kılabilir.

Göz hastalıkları

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

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

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Diğer insülin tedavilerinde olduğu gibi, enjeksiyon yerinde lipodistrofi 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

Bu 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.

Pediyatrik popülasyon

Genel olarak, çocuk ve ergenlerdeki (18 yaş ve altındaki hastalar için) güvenlilik profili erişkinlerle benzerdir. Pazarlama sonrası çalışmalardan elde edilen yan etki bildirimleri; çocuk ve ergenlerde (18 yaş ve altındaki hastalarda) erişkinlere göre, nispeten daha sık enjeksiyon yeri reaksiyonlarını (enjeksiyon yerinde ağrı, reaksiyon) ve deri reaksiyonlarını (döküntü, ürtiker) içermekteydi. 2 yaş altındaki çocuklarda herhangi bir klinik çalışma güvenlilik verisi mevcut değildir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'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 atakları çoğunlukla oral karbonhidratlarla tedavi edilebilir. Tıbbi ürünün dozu, öğün alışkanlıkları veya fiziksel aktivitede ayarlamalar gerekebilir.

Koma, nöbet veya nörolojik bozukluğun eşlik ettiği daha şiddetli ataklar intramusküler/subkütan glukagon ya da konsantre intravenöz glukoz ile tedavi edilebilir.

Hipoglisemi belirgin klinik düzelmeden sonra da tekrarlayabileceği için karbonhidrat alımının ve hastanın izlenmesinin sürdürülmesi gerekebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar, uzun etkili insülinler ve analogları, enjektabl.

ATC Kodu: A10AE04

BASAGLAR, biyobenzer bir üründür.

Etki mekanizması

İnsülin glarjin nötral pH'de düşük çözünürlük göstermek üzere tasarlanmış bir insan insülin analogudur. İnsülin glarjin, BASAGLAR enjeksiyonluk çözeltinin asidik pH'da (pH 4'te) tamamen çözünür. Subkütan enjeksiyonu takiben, asidik çözeltinin nötralleşmesi sonucu oluşan mikroçökeltiler sürekli, az miktarda, düzgün, pikler içermeyen uzun etki süreli ve öngörülebilir konsantrasyon/zaman profiline sahip insülin glarjin salıverilmesine yardımcı olur.

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

İnsülin reseptörüne bağlanma

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

IGF-1 reseptörüne bağlanma: İnsülin glarjinin insan IGF-1 reseptörüne afinitesi insan insülinin 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.

Tip I diyabetik hastalarda gözlenen toplam terapötik insülin konsantrasyonu (insülin glarjin ve metabolitleri), IGF-1 reseptörünün yarı maksimal işgali ve sonrasında IGF-1 reseptörü tarafından başlatılan mitojenik-proliferatif yolağın aktivasyonu için gerekenden belirgin olarak daha düşüktür. Endojen IGF-1'in fizyolojik konsantrasyonları mitojenik-proliferatif yolağı aktive edebilir; ancak, BASAGLAR tedavisi dahil olmak üzere insülin tedavisinde bulunan terapötik konsantrasyonlar IGF-1 yolağını aktive etmek için gereken farmakolojik konsantrasyonlardan belirgin olarak daha düşüktür.

Farmakodinamik etkiler

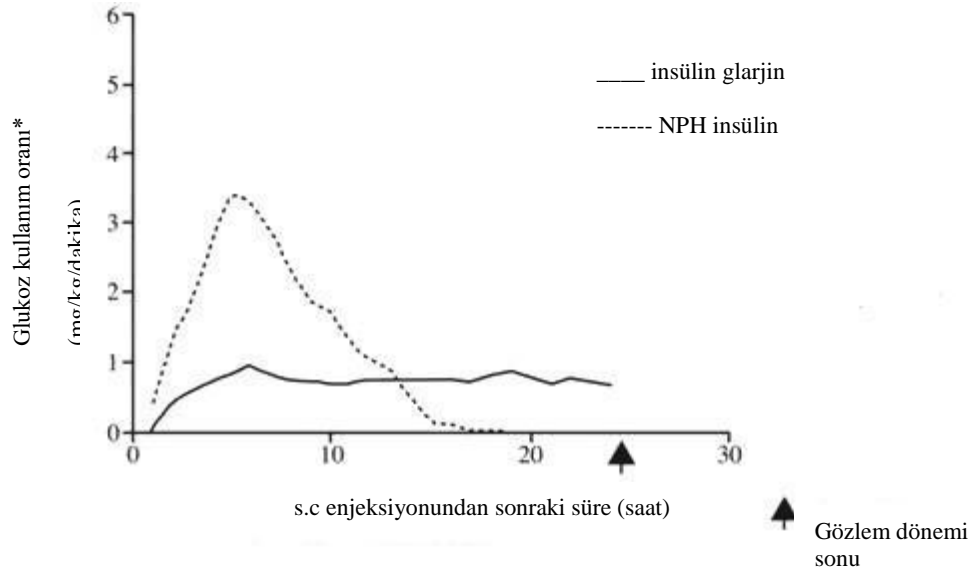
İnsülin glarjin de dahil olmak üzere insülinin birincil etkisi glukoz metabolizmasının düzenlenmesidir. İnsülin ve analogları, özellikle iskelet kası ve yağ tarafından periferik glukoz alımını uyararak ve hepatik glukoz üretimini inhibe ederek kan glukoz düzeylerini düşürürler. İnsülin, adipositte lipolizi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

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

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

Aşağıdaki grafik hastalarda yapılan çalışmanın sonuçlarını göstermektedir.

Şekil 1: Tip I Diyabet hastalarında aktivite profili



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

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

Bir klinik çalışmada, intravenöz uygulanan insülin glarjin ve insan insülininden sonra hipoglisemi semptomları veya karşı-düzenleyici hormon yanıtları hem sağlıklı gönüllülerde hem de tip 1 diyabeti olan hastalarda benzer bulunmuştur.

Klinik güvenlilik ve etkililik

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 fotografisi ile incelendi. BASAGLAR ile NPH insülin karşılaştırıldığında, diyabetik retinopatinin ilerlemesinde anlamlı bir farklılık görülmedi.

ORIGIN çalışması (Başlangıç Glarjin Müdahalesi ile Sonuçların Azaltılması) çok merkezli, randomize, 2x2 faktöriyel tasarımlı, bozulmuş açlık glukozu (IFG) veya bozulmuş glukoz toleransı (IGT) olan (katılımcıların %12'si) veya 1 veya daha az oral antidiyabetik ilaç kullanan tip 2 diyabetli (katılımcıların %88'i) yüksek kardiyovasküler riskli 12,537 katılımcıda yapılmıştır. Katılımcılar açlık kan şekeri 95 mg/dl (5.3 mM) veya altında olacak şekilde titre edilmiş insülin glarjin (n=6264) veya standart bakım (n=6273) almak üzere randomize edilmişlerdir (1:1).

Birincil etkililiğe eşlik eden ilk sonuç kardiyovasküler ölümün, ölümcül olmayan miyokardiyal enfarktüsün, ya da ölümcül olmayan inmenin ilk meydana geldiği zamandır, ve ikinci sonuç ise eşlik eden herhangi bir birincil olayın ya da revaskularizasyon prosedürünün (koroner, karotid, veya periferal), ya da kalp yetmezliği için hastaneye yatışın ilk olduğu zamandır.

İkincil sonlanım noktası, tüm nedenlere bağlı mortalite ve birleşik mikrovasküler sonucu içerir.

Standart tedavi ile karşılaştırıldığında insülin glarjin kardiyovasküler hastalık ve kardiyovasküler mortalite için göreceli riski değiştirmemiştir. Eşlik eden birincil sonuçlardan ikisinde, bu sonuçları kapsayan herhangi bir sonlanım noktası ögesi için; tüm nedenlere bağlı ölümler için ya da birleşik mikrovasküler sonuç için insülin glarjin ve standart tedavi arasında farklılık bulunmamaktadır.

Çalışma sonundaki ortalama insülin glarjin dozu 0.42 U/kg'dır. Başlangıçta katılımcıların HbA1c değeri %6.4'tür ve tedavi sırasında HbA1c ortanca değerleri insülin glarjin grubunda %5.9 ile %6.4 arasında, ve standart tedavi grubunda izlem süresi boyunca %6.2 ile %6.6 arasında değişmektedir. Ciddi hipoglisemi (maruz kalınan 100 hasta yılı başına etkilenen katılımcılar) oranları insülin glarjin için 1.05 ve standart tedavi grubu için 0.30'dur; doğrulanmış ciddi olmayan hipoglisemi oranları insülin glarjin için 7.71 ve standart tedavi grubu için 2.44'tür. 6 yıllık çalışma süresinde, insülin glarjin grubunun %42'sinde hipoglisemi gözlenmemiştir.

Son tedavi ziyaretinde vücut ağırlığında başlangıca göre insülin glarjin grubunda ortalama 1.4 kg artış ve standart tedavi grubunda ortalama 0.8 kg azalma görülmüştür.

Pediyatrik popülasyon

Randomize, kontrollü bir çalışmada, yaşları 6-15 arasında değişen tip 1 diyabetli pediyatrik hastalar (n=349), 28 hafta süreyle bazal-bolus insülin rejimiyle tedavi edildi; her öğünden önce regüler insan insülini uygulandı. İnsülin glarjin günde bir kez yatmadan önce, NPH insan insülini günde bir veya iki kez uygulandı. Her iki tedavi grubunda glikohemoglobin ve semptomatik hipoglisemi insidansı üzerinde benzer etkiler gözlemlendi. Bununla beraber, insülin glarjin grubunda açlık plazma glukozunda başlangıç değerine göre gözlenen düşüş, NPH grubuna kıyasla daha fazla oldu. İnsülin glarjin grubunda gözlenen hipoglisemi de daha hafifti. Bu çalışmada insülin glarjinle tedavi edilen hastaların 143'ü, ortalama takip süresi 2 yıl olan kontrolsüz devam çalışmasında insülin glarjinle tedaviye devam etti. İnsülin glarjinle tedavinin uzatıldığı bu dönemde, güvenilirlikle ilgili yeni bir uyarı işareti saptanmadı.

Yaşları 12-18 arasında değişen, tip 1 diyabetli 26 ergenin dahil edildiği çaprazlamalı bir çalışmada, insülin glarjin + insülin lispro, NPH + regüler insan insüliniyle karşılaştırıldı. Her bir tedavi, rastgele sıra ile 16 hafta süreyle uygulandı. Yukarıda tanımlanan pediyatrik çalışmada olduğu gibi bu çalışmada da, başlangıç değerine kıyasla açlık plazma glukozunda gözlenen azalma, insülin glarjin grubunda NPH grubundan daha fazlaydı. HbA1c'de başlangıç değerine göre gözlenen değişiklikler her iki tedavi grubunda benzer bulundu. Bununla birlikte, gece boyunca kaydedilen kan glukozu değerleri, insülin glarjin/lispro grubunda, NPH/regüler grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksekti (ortalama en düşük nokta sırasıyla 5.4 mM'ye karşılık 4.1 mM). Buna paralel olarak, noktöral hipoglisemi insidansları insülin glarjin/lispro grubunda %32, NPH/regüler grubunda %52 olarak saptandı.

Yaşları 2-6 arasında değişen tip 1 diabetes mellituslu 125 çocuğun dahil edildiği 24 haftalık paralel grup çalışmasında, bazal insülin olarak günde bir kez sabahları uygulanan insülin

glarjin ve günde bir veya iki kez uygulanan NPH insülin kullanılan çoklu günlük enjeksiyon rejimleri karşılaştırıldı. Her iki gruba da yemeklerden önce bolus insülin verildi. Tüm hipoglisemilerde insülin glarjinin NPH'a üstünlüğünü göstermeyi amaçlayan birincil hedefe ulaşamadı ve insülin glarjin ile hipoglisemi olaylarını artırma trendi gösterdi (insülin glarjin:NPH oranı (%95 CI)=1.18 (0.97-1.44)). Her iki grupta da glikohemoglobin ve glukoz değişkenlikleri karşılaştırıldı. Bu çalışmada yeni güvenilirlik sinyalleri gözlemlenmedi.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

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

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Diyabetik hastalarda subkutan insülin glarjin enjeksiyonundan sonra, insülin glarjin beta zincirinin karboksil ucundan 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'in miktarı uygulanan insülin glarjin dozuyla birlikte artar. Farmakokinetik ve farmakodinamik bulgular, insülin glarjin ile subkutan enjeksiyonun etkisinin esas olarak M1 ile ilişkili olduğunu 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 benzerdir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş ve cinsiyet:

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

Pediyatrik popülasyon:

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

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda, glukoneogenez kapasitesinin ve insülin metabolizmasının azalması nedeniyle, insülin ihtiyacı düşebilir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda, böbrek fonksiyonlarının zamanla azalması, insülin ihtiyacında belirgin bir düşüşe neden olabilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi veriler konvansiyonel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite, 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 oksit

Metakrezol

Gliserol

Hidroklorik asit (pH ayarı için)

Sodyum hidroksit (pH ayarı için)

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

Kalemin ilk kullanımdan sonraki raf ömrü

Direkt ışıktan ve sıcaklıktan korumak şartıyla, tıbbi ürün maksimum 28 gün süre ile 30 °C'nin altında saklanabilir. Kullanımdaki kalemler buzdolabında saklanmamalıdır. Her enjeksiyondan sonra ışıktan korumak için kalemin kapağı geri takılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Kullanılmayan kalemler

Buzdolabında (2 °C - 8 °C'de) saklayınız.

Dondurmayınız.

BASAGLAR KwikPen'i buzdolabının dondurucu bölmesinin yanına veya soğutma paketine koymayınız.

Kullanıma hazır dolu enjeksiyon kalemlerini ışıktan korumak için karton kutusunda saklayınız.

Kullanımdaki kalemler

Tıbbi ürünün kullanılmaya başladıktan sonraki saklama koşulları için bkz. bölüm 6.3.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Piston (klorobütül kauçuk), alüminyum emniyet kapsülü (alüminyum halkalı) ve disk kapak (poliizopren lamine ve bromobütül kauçuk) içeren kartuşlarda (Tip I, renksiz, cam) 3 ml çözelti.

Kartuşlar kullanılıp atılabilen kalem içine yerleştirilmiştir.

Ambalajlarda 2, 4, 5 ve 6 kalem bulunmaktadır.

Tüm paket büyüklükleri satılmayabilir.

Ambalaj iğne ucu içermez.

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

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

BASAGLAR KwikPen

Kartuş kullanmadan önce incelenmelidir. Sadece çözelti berrak, renksiz ve görülebilir katı partikül içermeyen ve su gibiyse kullanılmalıdır. BASAGLAR çözelti olduğundan, kullanılmadan önce yeniden süspansiyon haline getirilmesi gerekmektedir.

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

Boş kalemler asla yeniden kullanılmamalıdır ve uygun bir şekilde atılmalıdır.

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

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

Kalemin kullanımı

BASAGLAR KwikPen kullanmadan önce hastaların ambalajın içinde bulunan Kullanma Talimatı'nı okumaları önerilmelidir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine 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 (LARI)
2016/320

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 21.04.2016
Ruhsat yenileme tarihi:-

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

.....