

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GLARİTUS 100 IU/ml SC Kullanım İçin Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Kartuş (3 ml)
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Enjeksiyonluk çözeltinin her bir ml'si, 100 IU (3,64 mg'ye eşdeğer) insülin glarjin içermektedir.

Her bir kartuş, 300 IU'ye eşdeğer 3 ml enjeksiyonluk çözelti içermektedir.

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

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidroksit	y.m.
Gliserol (%85)	20 mg/mL

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti içeren kartuş.

GLARİTUS, berrak ve renksiz çözeltidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Tip 1 diyabetli yetişkin ve ergenler, 2 yaş ve üzerindeki çocuk hastalarda ve 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 GLARİTUS'a özeldir ve IU ile veya diğer insülin analoglarının potensi için kullanılan birimler ile aynı değildir (Bkz. Bölüm 5.1. Farmakodinamik özellikler).

GLARİTUS, 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 GLARİTUS oral etkili antidiyabetik tıbbi ürünlerle beraber uygulanabilir.

Uygulama şekli:

GLARİTUS subkutan uygulanır.

GLARİTUS intravenöz uygulanmamalıdır. GLARİTUS'un uzun süreli etkisi subkutan dokuya enjeksiyonuna bağlıdır. Normal subkutan dozun intravenöz yoldan uygulanması şiddetli hipoglisemiye yol açabilir.

GLARİTUS'un karın, uyluk veya deltoid bölgelerinden uygulanmasından sonra serum insülin veya glukoz seviyelerinde klinik olarak anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. Enjeksiyon yerleri her bir enjeksiyonda dönüşümlü olarak değiştirilmeli ve enjeksiyon bir öncekinden farklı bir noktaya yapılmalıdır.

GLARİTUS başka bir insülinle karıştırılmamalı veya seyreltilmemelidir. Karıştıma veya seyreltme, zaman/etki profilini değiştirebilir; ayrıca karıştıma ürünün çökmesine yol açabilir. GLARİTUS'u kullanmadan önce Bölüm 6.6 ve Kullanma Talimatı dikkatle okunmalıdır (Bkz. Bölüm 6.6).

Özel popülasyonlara ilişkin bilgiler

Sınırlı deneyim nedeniyle GLARİTUS'un aşağıdaki hasta gruplarında etkililiği ve güvenliliği değerlendirilememiştir: Çocuklar, karaciğer yetmezliği veya orta/ciddi böbrek yetmezliği olan hastalar (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, azalan insülin metabolizmasının nedeniyle insülin ihtiyacı azalabilir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda azalan glukoneojenez kapasitesi ve azalan insülin metabolizması nedeniyle insülin ihtiyacı düşebilir.

Pediyatrik popülasyon:

- Adolesanlar ile 2 yaş ve üstü çocuk hastalar

İnsülin glarjinin güvenlik ve etkililiği, adolesanlar ile 2 yaş ve üstü çocuklarda kanıtlanmıştır. Doz rejimi (doz ve zamanlama) kişiye göre ayarlanmalıdır.

- 2 yaş altı çocuklar

Bu popülasyonda insülin glarjinin güvenlik ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Herhangi bir veri mevcut değildir.



Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda (65 yaş ve üzeri), böbrek fonksiyonlarının zamanla bozulması, insülin ihtiyacında sabit bir düşüşe neden olabilir.

Diğer insülinlerden GLARİTUS'a geçiş

Orta veya uzun etkili insülininden, GLARİTUS'a 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 GLARİTUS'a geçiş

Bazal insülinle tedavi şemasını günde iki kez NPH insülininden, günde tek doz GLARİTUS'a değiştiren hastalar, gece ve sabah erken saatlerde hipoglisemi riskini azaltmak için, tedavinin ilk haftalarında günlük bazal insülin dozlarını % 20-30 oranında azaltmalıdırlar.

300 ünite/ml insülin glarjinden Glaritus (100 IU/mL)'ye geçiş

İnsülin glarjin 100 ünite/ml ve 300 ünite/ml biyoeşdeğer değildir ve doğrudan birbirlerinin yerine kullanılamaz. Bazal insülin dozunu günde bir kez 300 ünite/ml insülin glarjin içeren bir doz ayarlamasından, günde bir kez GLARİTUS (100 IU/mL) doz ayarlamasına değiştiren hastalar hipoglisemi riskini azaltmak için dozlarını yaklaşık %20 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 GLARİTUS'a geçiş sırasında ve bunu izleyen ilk haftalarda yakın metabolik kontrol önerilmektedir.

Düzelen metabolik kontrol ve bunun sonucunda ortaya çıkan insülin duyarlılığındaki artış nedeniyle dozlama semasında 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).

Diğer insülin analogları ile olduğu gibi, insan insülinine karşı antikor oluşumu nedeniyle yüksek insülin dozları ile tedavi edilmekte olan hastalar GLARİTUS ile insülin yanıtında düzelme 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

Diğer tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi GLARİTUS için de potansiyel immunojenite riski söz konusudur.



GLARİTUS, 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 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 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.

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.

Hipoglisemi

Hipogliseminin ortaya çıkma zamanı kullanılan insülinlerin etki profiline bağlıdır ve dolayısıyla tedavi şeması değiştiğinde değişebilir. GLARİTUS'un bazal insülin sağlamasının daha sürekli olması nedeniyle 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 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 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 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Bu gibi durumlarda, hasta hipogliseminin haberci belirtilerinin 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
- kompanse edilmeyen endokrin bazı bozukluklar (örneğin hipotiroidizm ve ön hipofiz veya adrenokortikal yetersizlik)
- belirli bazı tıbbi ürünlerin birlikte kullanılması (Bkz. bölüm 4.5).

Eşlik eden hastalık

Eşlik eden bir hastalık olması durumunda daha yoğun bir metabolik izleme gerekir. Pek çok olguda, ketonlar için idrar testi endikedir ve çoğunlukla insülin dozunun ayarlanması gerekir. İnsülin gereksinimi çoğunlukla artar. Tip I diyabeti olan hastalar çok az yiyebilseler veya hiç yiyemeseler veya kusma vb. sorunları yaşasalar bile az da olsa karbonhidrat tüketimini sürdürmeli ve insülini asla tamamen bırakmamalıdır.

Hipokalemi

İnsülin glarjin dahil tüm insülin ilaçları, ekstraselülerden intraselüler boşluğa potasyum geçişine neden olarak hipokalemiye yol açar. Tedavi edilmeyen hipokalemi, solunum felcine, ventriküler aritmiye ve ölüme neden olabilir. Hipokalemi riski olan hastalarda (örn. potasyum düşürücü ilaçlar kullanan hastalar, serum potasyum konsantrasyonuna duyarlı ilaçlar alan hastalar) potasyum düzeyleri izlenmelidir.

İnsülin antikorları

İnsülin uygulaması insülin antikorlarının oluşmasına neden olabilir. Nadir vakalarda, bu tür insülin antikorlarının varlığı, hiperglisemi veya hipoglisemi eğilimini düzeltmek için insülin dozunun ayarlanmasını gerektirebilir.

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.



GLARİTUS'un pioglitazonla birlikte uygulanması

Özellikle kalp yetmezliği gelişimi açısından risk faktörleri bulunan hastalarda, pioglitazonun insülinle birlikte kullanılması sırasında kalp yetmezliği olguları bildirilmiştir. GLARİTUS'un 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 ml'sinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

GLARİTUS gliserin içerir. Ancak kullanım yolu nedeni ile herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

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 arttırabilecek 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, diazoksid, diüretikler, glukagon, izoniazid, östrojenler ve projestojenler, fenotiazin türevleri, somatropin, sempatomimetik ajanlar (örneğin, epinefrin [adrenalin], salbutamol, terbutalin) ve tiroid hormonları, atipik antipsikotik tıbbi ürünler (örneğin klorzapin 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

- Adolesanlar ile 2 yaş ve üstü çocuk hastalar



İnsülin glarjinin güvenlik ve etkililiği, adolesanlar ile 2 yaş ve üstü çocuklarda kanıtlanmıştır. Doz rejimi (doz ve zamanlama) kişiye göre ayarlanmalıdır.

- 2 yaş altı çocuklar

Bu popülasyonda insülin glarjinin güvenlik ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Herhangi bir veri mevcut değildir.

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 GLARİTUS'un kan glukozunu düşürücü etkisini azaltabilir. GLARİTUS'un 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. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Klinik olarak gerekli olmadıkça gebelikte GLARİTUS kullanılmamalıdır.

İnsülin glarjin için, kontrollü klinik çalışmalardan elde edilmiş gebelik ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır. Pazarlama sonrası araştırmalarda gebe kadınlardan elde edilen çok sayıda veri (1000'den fazla gebelikteki sonuçlar) gebelik veya fetüsün ve yeni doğanın sağlığı üzerine özgün bir advers etkisini işaret etmemiştir. Önceden var olan veya gestasyonel 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 yeni doğan/süt çocuklarında metabolik etki yapması beklenmez. Emziren kadınlarda insülin dozu ve diyetin ayarlanması gerekebilir.

Üreme yeteneği /Fertilite

Hayvan çalışmaları, fertilite açısından herhangi bir doğrudan zararlı etkiyi işaret etmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hipoglisemi veya örneğin görme bozukluğunun sonucu olarak hastanın konsantre olma ve tepki verme yeteneği etkilenebilir. Bu durum, bu yeteneklerin özellikle önemli olduğu (örn. araç veya makine kullanma gibi) durumlarda risk oluşturur.



Hastalara araba kullanırken hipoglisemiden kaçınmak için önlemler almaları tavsiye edilmelidir. Bu durum, hipogliseminin uyarıcı semptomlarını 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, 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 ($< 1/10.000$). Her bir sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet (şiddet) düzeyine göre sıralanmıştır.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Alerjik reaksiyonlar

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.

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, hiperglisemi veya hipoglisemi eğilimini düzeltmek üzere insülin dozunun ayarlanmasını gerekli kılabilir.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hipoglisemi

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

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

Sinir sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Tat alma duyusunda bozukluk

Göz hastalıkları

Seyrek: Görme bozukluğu

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

Seyrek: Retinopati



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 derialtı doku hastalıkları

Yaygın: Lipohipertrofi

Yaygın olmayan: Lipoatrofi

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.

Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok seyrek: Kas ağrısı (miyalji)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Enjeksiyon yeri reaksiyonları

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: Ödem

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, çocuklar ve adolesanlar (18 yaş ve altı) için güvenlik profili yetişkinler (18 yaş üstü) ile benzerdir.

Pazarlama sonrası çalışmalardan elde edilen advers reaksiyon bildirimleri; 18 yaş ve altındaki hastalarda 18 yaş üstü hastalara göre, nispeten daha sık enjeksiyon yeri reaksiyonlarını (enjeksiyon yerinde ağrı, enjeksiyon yerinde reaksiyon) ve deri reaksiyonlarını (kızarıklık, ürtiker) içermektedir.

2 yaş altındaki çocuklarda kullanımı ile ilgili herhangi bir klinik çalışma güvenlik 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 (TÜFAM)'ne bildirmesi gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; eposta: 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 epizotlar 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

* GLARİTUS, biyobenzer (biosimilar) bir tıbbi üründür.

Etki mekanizması

GLARİTUS, 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, GLARİTUS enjeksiyonluk çözeltinin asidik pH'sında (pH 4'de) tamamen çözünür. Subkütan enjeksiyonu takiben, asidik çözelti nötralleşerek mikro çökeltilerin 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 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 diyabet hastalarında gözlenen toplam terapötik insülin konsantrasyonu (insülin glarjin ve bunun metabolitleri), IGF-1 reseptörünün yarı maksimal işgali ve sonrasında IGF-1 reseptörü ile başlatılan mitojenik-proliferatif yolağın aktivasyonu için gerekenden belirgin olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir. Endojen IGF-1'in fizyolojik konsantrasyonları mitojenik-



proliferatif yolağı aktive edebilir; ancak, insülin glarjin tedavisi de dâhil olmak üzere, insülin tedavisinde bulunan terapötik konsantrasyonlar IGF-1 yolağını aktive etmek için gereken farmakolojik konsantrasyonlardan belirgin olarak daha düşüktür.

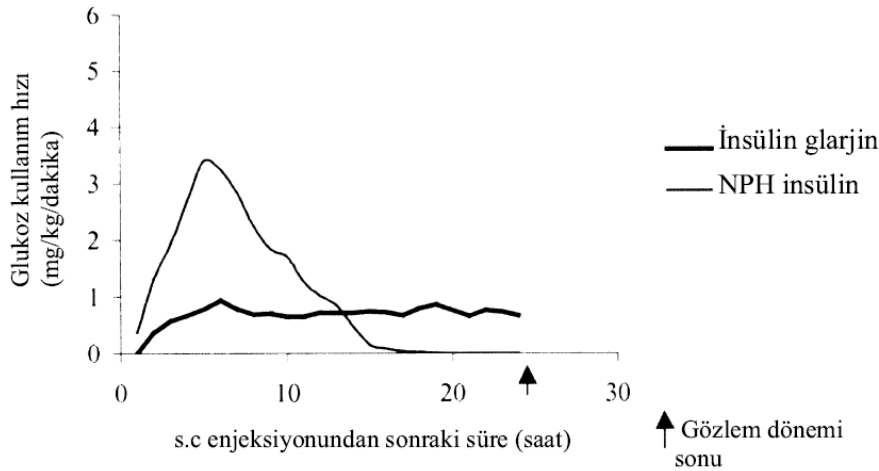
İnsülin glarjin de dahil olmak üzere insülinin primer aktivitesi glukoz metabolizmasının düzenlenmesidir. İnsülin ve analogları, özellikle iskelet kası ve yağ tarafından periferik glukoz alımını uyararak ve hepatik glukoz üretimini inhibe ederek kan glukoz düzeylerini düşürürler. İnsülin, adipositte 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.

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

Aşağıdaki grafik hastalarda yapılan çalışmaların sonuçlarını göstermektedir.

Şekil 1: Tip I Diyabet hastalarında aktivite profili



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

Subkutan insülin glarjinin daha uzun bir etki süresine sahip olması, doğrudan daha yavaş bir absorpsiyon hızına sahip olması ile ilişkilidir ve bu durum günde bir kez uygulamayı mümkün kılar. İnsülin ve insülin glarjin gibi insülin analoglarının etki süresi, farklı bireylerde veya aynı bireyde önemli ölçüde farklılık gösterebilir.

Klinik bir çalışmada, hem sağlıklı bireylerde hem de tip I diyabeti olan hastalarda intravenöz insülin glarjin ve insan insülini uygulaması sonrasında hipoglisemi semptomları veya karşı düzenleme hormon yanıtları benzer olmuştur.



Klinik çalışmalarda NPH insülini ve insülin glarjin tedavi gruplarında insan insülini ve insülin glarjin ile çapraz tepki gösteren antikorlar aynı sıklıkta gözlenmiştir.

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 açık glukoz (IFG) ya da glukoz toleransı (IGT) bozuk olan (katılımcıların %12'si) veya en az bir oral antidiyabetik 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).

Birincil etkililiğe eşlik eden ilk sonlanımı KV ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü (MI) ya da ölümcül olmayan inmenin ilk ortaya çıktığı zaman ve ikinci birincil etkililik sonlanımı ilk sonlanımdaki olaylar, revaskülarizasyon girişimleri (koroner, karotik ya da periferik) ya da kalp yetmezliği nedeniyle hastane yatışının ilk ortaya çıktığı zamandır.

İkincil sonlanımlar tüm nedenlere bağlı mortalite ve bir birleşik mikrovasküler sonlanımdır.

İnsülin glarjin standart tedavi ile karşılaştırıldığında KV hastalık ve KV mortalite için göreceli riski değiştirmemiştir. İnsülin glarjin ve standart tedavi 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 0,30; doğrulanmış ciddi olmayan hipoglisemi oranları insülin glarjin için 7,7 ve standart tedavi grubu için 2,44'tür. 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.



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 glikohemogloblin ve semptomatik hipoglisemi insidansı üzerinde benzer etkiler gözlemlendi. Bununla beraber, insülin glarjin grubunda açlık plazma glikozunda başlangıç değerine göre gözlenen düşüş, NPH grubuna kıyasla daha fazla oldu. İnsülin glarjin grubunda gözlenen hipoglisemi de daha hafifti. Bu çalışmada insülin glarjin ile 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, güvenlikle ilgili yeni bir uyarı saptanmadı.

Yaşları 12-18 arasında değişen, tip 1 diyabetli 26 adolesanin dahil edildiği çapraz bir çalışmada, insülin glarjin+insülin lispro, NPH+regüler insan insüliniyle karşılaştırıldı. Her bir tedavi, rastgele sıra ile 16 hafta süre ile uygulandı. Yukarıda tanımlanan pediyatrik çalışmada olduğu gibi bu çalışmada da, başlangıç değerine kıyasla açlık plazma glikozunda gözlenen azalma, insülin glarjin grubunda NPH grubundan daha fazlaydı. HbA1c'de başlangıç değerine göre gözlenen değişiklikler her iki tedavi grubunda benzer bulundu. Bununla beraber, gece boyunca kaydedilen kan glikozu değerleri, insan glarji/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, noktörmal 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, günde bir kez sabahları uygulanan insülin glarjin ve günde bir veya iki kez bazal insülin olarak uygulanan NPH insülin karşılaştırıldı. Her iki gruba da yemeklerden önce bolus insülin verildi.

Tüm hipoglisemilerde insülin glarjinin NPH'a üstünlüğünü gösteren birincil hedef sağlanmadı ve insülin glarjin hipoglisemi olaylarını arttırma trendi gösterdi (insülin glarjin: NPH oranı (%95 CI)=1,18 (0,97-1,44)).

Glikohemogloblin ve glukoz değişkenlikleri her iki tedavi grubunda benzer bulundu. Bu çalışmada güvenlilikle ilgili yeni bir uyarı işareti saptanmadı.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Genel 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 doruk olmadığını 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 ucunda hızla metabolize olarak, iki aktif metabolit olan M1 (21A-Glyinsülin) 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 benzerdir.

Doğrusallık/doğrusal 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.

Pediyatrik popülasyon:

Tip 1 diabetes mellitusu olan 2 ila 6 yaş arası çocuklardaki farmakokinetik özellikler bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir (Bkz. Bölüm 5.1). İnsülin glarjin ile 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 yetmezliğinin, insülin glarjin enjeksiyonlarının farmakokinetiği üzerindeki etkisi çalışılmamıştır. Ancak insan insülini ile yapılan bazı çalışmalar, böbrek yetmezliği olan hastalarda dolaşımdaki insülin seviyesinin arttığını göstermiştir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli bir glukoz izlemesi ile birlikte, insülin glarjin enjeksiyonu da dâhil olmak üzere, insülinin dozunun ayarlanması gerekebilir.



Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinin, insülin glarjin enjeksiyonlarının farmakokinetiği üzerindeki etkisi çalışılmamıştır. Ancak insan insülini ile yapılan bazı çalışmalar, karaciğer yetmezliği olan hastalarda dolaşımdaki insülin seviyesinin arttığını göstermiştir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli bir glukoz izlemesi ile birlikte, insülin glarjin enjeksiyonu da dâhil olmak üzere, insülinin dozunun ayarlanması gerekebilir.

5.3. Klinik Öncesi Güvenlilik Verileri

Klinik öncesi veriler konvansiyonel güvenlik 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 klorür

M-krezol

Gliserol (%85)

Sodyum hidroksit veya Hidroklorik asit

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler:

GLARİTUS diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf Ömrü:

36 ay

Kartuşun ilk kullanımdan sonraki raf ömrü

Kullanılmakta olan kartuşlar en fazla 30°C'de ve doğrudan ısı ya da ışık almayacak şekilde en fazla 28 gün saklanabilir.

Kartuşun ilk açılış tarihinin etiket üzerine not edilmesi önerilir.

Tüm insülin ürünlerini çocukların ulaşamayacağı yerde saklayınız.

GLARİTUS Kartuş kesinlikle son kullanma tarihinden sonra kullanılmamalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler:

Açılmamış kartuşlar

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

Dondurmayınız.

GLARİTUS'un buzdolabında dondurucu bölme veya soğutma paketi ile doğrudan temasını önleyiniz.

Kartuşları ışıktan korumak için dış kutusunda saklayınız.

Kullanımdaki kartuşlar

Saklama koşulları için Bkz. 6.3



6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği:

Kauçuk diskli üst kapak ve kırmızı bromobutil alt pistonlu, baskılı yapışkan etiketli cam kartuş içine doldurulmuş 3 mL çözelti.

GLARİTUS kartuşları sadece GLARİTUS Kalemli ile birlikte kullanılmalıdır.

Blister ambalajında 1 veya 5 adet 3 ml çözelti içeren kartuş.

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

Kartuşu kullanmadan önce inceleyiniz. Ürün sadece çözelti berrak, renksiz ve gözle görünür katı partiküller içermiyorsa ve su kıvamında ise kullanılmalıdır. GLARİTUS çözelti olduğundan, kullanım öncesinde yeniden bir süspansiyon haline getirilmesi gerekmemektedir.

GLARİTUS başka bir insülin ile karıştırılmamalı veya seyreltilmemelidir. Karıştırma veya seyreltme, zaman/etki profilini değiştirebilir ve karıştırma işlemi ürünün çökmesine yol açabilir.

İnsülin glarjin ve diğer insülinler arasındaki ilaç kullanım hatalarından kaçınmak için her enjeksiyon öncesinde insülin etiketi kontrol edilmelidir.

İnsülin kalemi

GLARİTUS kartuşları, sadece GLARİTUS Kalemli ile birlikte ve GLARİTUS üreticisi tarafından sağlanan bilgilerde önerildiği şekilde kullanılmalıdır.

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

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

Kartuş

Kartuş, kalem içine yerleştirilmeden önce 1-2 saat süre ile oda sıcaklığında tutulmalıdır. Kartuş kullanmadan önce incelenmelidir. Sadece bozulmamış kartuşlar ve berrak, renksiz ve görülebilir katı partikül içermeyen ve su gibi olan çözelti kullanılmalıdır. GLARİTUS çözelti olduğundan, kullanmadan önce yeniden süspansiyon haline getirilmesi gerekmektedir.

Enjeksiyon öncesi kartuş içindeki hava kabarcıkları uzaklaştırılmalıdır (Bkz. Kullanım talimatlarına). Boş kartuşlar yeniden doldurulmamalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Onko İlaç San. Ve Tic. A.Ş.

Gebze OSB2 Mah. 1700. Sk. No: 1703/2

Çayırova / Kocaeli

Tel: 0850 250 66 56

e-mail: info@onkokocsel.com



8. RUHSAT NUMARASI(LARI)
2025/310

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 04.07.2025

Ruhsat Yenileme Tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

