

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HUMALOG 100 IU/ml 10 ml solüsyon içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 1 ml’de, 100 ünite (3.5 mg’ a eşdeğer) rekombinant DNA orijinli, E. coli’de üretilmiş insülin lispro içerir. Her flakonda 1000 ünite insülin lisproya eşdeğer 10 ml çözelti bulunur.

Yardımcı maddeler:

Her ml’de 3.15 mg metakrezol bulunur.

Yardımcı maddeler için 6.1’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.

HUMALOG, steril, berrak, renksiz sıvı bir çözeltidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Doz, hastanın gereksinimine göre doktor tarafından belirlenmelidir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

HUMALOG yemeklerden hemen önceki 15 dakika içinde uygulanabilir. Gerek duyulduğunda HUMALOG yemeklerden hemen sonra da kullanılabilir.

Uygulama şekli:

HUMALOG subkütan enjeksiyon şeklinde ya da sürekli subkütan infüzyon pompası ile uygulanmalıdır; tavsiye edilmemesine rağmen intramüsküler enjeksiyon da uygulanabilir. HUMALOG gerektiğinde (ketoasidozda kan glukoz seviyesinin kontrolü, akut hastalıkta, cerrahi operasyon sırasında ve sonrasında kullanım örnek gösterilebilir) intravenöz olarak da uygulanabilir.

Subkütan uygulama kolun üst kısmı, uyluk, kalça ya da karına yapılmalıdır. Enjeksiyon yapılan bölgeler değiştirilerek aynı bölgenin ayda bir seferden fazla kullanılmaması sağlanmalıdır.

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

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

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

HUMALOG'un insülin infüzyon pompasıyla kullanımı:

Yalnızca belirli CE-işaretli insülin infüzyon pompaları insülin lispro infüzyonunda kullanılabilir. İnsülin lisproyu infüze etmeden önce, uygunluğun belirlenmesi için üreticinin talimatları ya da özel pompa üzerinde çalışılmalıdır. Hastalar HUMALOG'u insülin infüzyon pompası ile birlikte kullanmadan önce insülin infüzyon pompası ile birlikte verilen talimatları ve HUMALOG'un Kullanma Talimatlarını dikkatlice okuyup uygulamalıdır ve yoğunlaştırılmış insülin tedavisi ve infüzyon pompası ve pompa aksesuarlarının fonksiyonları hakkında eğitilmelidir. Doktorlar, HUMALOG Kısa Ürün Bilgilerinde yer alan "HUMALOG'un insülin infüzyon pompasıyla kullanımı" bölümünü ve insülin infüzyon pompası ile birlikte verilen talimatları dikkatlice değerlendirmelidir. Pompa için doğru hazne ve katater kullanınız. İnfüzyon seti (tüp ve kanül), kutusu içerisinde verilen ürün bilgisindeki talimatlara göre değiştirilmelidir. Açıklanamayan hipoglisemi atağı veya ketozis meydana gelirse, hızla müdahale edilmeli ve atak çözümleninceye kadar infüzyon durdurulmalıdır. Subkütan insülin enjeksiyonu ile ara tedavi gerekebilir. Eğer tekrarlanırsa ya da kan şekeri düzeyinizde ciddi düşüş olursa, doktorunuzu bilgilendirip insülin infüzyonunu azaltma veya durdurma gerekliliği değerlendirilmelidir. Pompadaki bozukluk veya infüzyon setindeki tıkanma glukoz seviyesinde hızlı artışa neden olabilir. İnsülin akışının kesilmesinden şüphelenilirse, ürüne ait talimatları takip edip; doktorunuzu bilgilendiriniz. İnsülin infüzyon pompası ile beraber kullanıldığında HUMALOG, seyreltilmemeli veya diğer insülinlerle karıştırılmamalıdır. HUMALOG, infüzyon pompası ile kullanıldığında 37°C'nin üzerindeki sıcaklıklara maruz bırakılmamalıdır. İnsülin infüzyon pompasıyla HUMALOG flakonlar 7 güne kadar kullanılabilir.

İnsülinin intravenöz uygulanımı:

İnsülin lispronun intravenöz enjeksiyonu, intravenöz bolus ya da infüzyon sisteminde olduğu gibi intravenöz enjeksiyonlar için klinik uygulamalara göre yapılmalıdır. Kan şekeri düzeyinin sık aralarla gözlenmesi gereklidir.

İnsülin lispronun, %0.9 sodyum klorür veya %5 dekstroz içinde 0.1 U/ml ile 1.0 U/ml konsantrasyonlarındaki infüzyon sistemleri oda sıcaklığında 48 saat stabildir. Hastaya infüzyon uygulanmasına başlamadan önce sistemin havasının alınması tavsiye edilir.

Kullanım ile ilgili talimatlar

Flakon uygun bir enjektör (100 ünite işaretli) ile kullanılmalıdır.

A) Dozun hazırlanması:

HUMALOG çözeltisini inceleyiniz. Berrak ve renksiz olması gerekmektedir. Eğer içeriği bulanık, koyulaşmış veya hafifçe renklenmiş görünüyorsa, ya da görülebilen katı parçacıklar varsa HUMALOG'u kullanmayınız.

i) HUMALOG

1. Ellerinizi yıkayınız.
2. Yeni bir flakon kullanılıyorsa, plastik koruyucu kapağı çıkartınız, ancak tıpayı **çıkarmayınız**.
3. Eğer tedavi bazal insülin ve HUMALOG'un birlikte kullanılmasını gerektiriyorsa her ikisi bir enjektörde karıştırılabilir. Eğer insülinler karıştırılacaksa, bölüm (ii) ve 6.2 de belirtilen şekilde karıştırmayı yapınız.
4. Enjektörün içine, kullanacağınız HUMALOG dozuna eşit miktarda hava çekiniz. Flakonun üstünü alkollü pamukla siliniz. İğneyi HUMALOG flakonunun üstündeki lastik tıpayı batırınız ve havayı flakonun içine enjekte ediniz.
5. Flakon ve enjektörü baş aşağı çeviriniz. Her ikisini de bir elinizle sıkıca tutunuz.
6. İğne ucunun HUMALOG flakonun içinde bulunduğundan emin olarak, doğru miktarda dozu enjektöre çekiniz.
7. Kabarcık oluşumu çekilen HUMALOG miktarını azaltacağından iğneyi flakondan çıkarmadan önce, enjektörün içinde hava kabarcığı olup olmadığına bakınız. Kabarcık varsa, enjektörü dik tutunuz ve kabarcıklar üste çıkana kadar yan tarafına vurunuz. Enjektörün pistonunu iterek kabarcıkları dışarı çıkartınız ve doğru miktarda dozu enjektöre çekiniz.
8. İğneyi flakondan çıkartınız ve enjektörü bırakırken, iğnenin hiçbir yerle temas etmemesine dikkat ediniz.

ii) HUMALOG'un daha uzun etkili insan insülinleri ile karıştırılması (bkz. bölüm 6.2)

1. HUMALOG'u uzun etkili insan insülinleri ile ancak doktorunuzun önerdiği durumlarda karıştırınız.
2. Enjektörünüze, kullanacağınız uzun etkili insülin miktarına eşit miktarda hava çekiniz. İğneyi uzun etkili insülin flakonuna sokup havayı enjekte ediniz. İğneyi çekiniz.

3. Aynı şekilde HUMALOG flakonuna hava enjekte ediniz, ancak iğneyi çıkarmayınız.
4. Flakon ve enjektörü baş aşağı çeviriniz.
5. İğne ucunun HUMALOG flakonun içinde bulunduğundan emin olunuz. Doğru miktarda dozu enjektörün içine çekiniz.
6. Kabarcık oluşumu çekilen HUMALOG miktarını azaltacağından iğneyi flakondan çıkarmadan önce, enjektörün içinde hava kabarcığı olup olmadığına bakınız. Kabarcık varsa, enjektörü dik tutunuz ve kabarcıklar üste çıkana kadar yan tarafına vurunuz. Enjektörün pistonunu iterek kabarcıkları dışarı çıkartınız ve doğru miktarda dozu enjektöre çekiniz.
7. İğneyi HUMALOG flakonundan çıkartınız ve daha uzun etkili insülin flakonuna sokunuz. Flakon ve enjektörü baş aşağı çeviriniz. Her ikisini tek elinizle sıkıca tutunuz ve hafifçe çalkalayınız. İğne ucunun insülin içerisinde bulunduğundan emin olarak, uzun etkili insülini enjektöre çekiniz.
8. İğneyi çıkartınız ve enjektörü bırakırken iğnenin hiçbir yerle temas etmemesine dikkat ediniz.

B) Dozun enjeksiyonu

1. Enjeksiyon bölgesini seçiniz.
2. Enjeksiyon yapılacak bölgeyi uygun şekilde temizleyiniz.
3. Geniş bir alanı gererek ya da sıkıştırarak cildi sabitleştiriniz. İğneyi tarif edildiği şekilde batırınız.
4. Enjektör pistonunu sonuna kadar itiniz. İğneyi enjeksiyon yerinden çıkartınız ve enjeksiyon bölgesine birkaç saniye hafifçe basınç uygulayınız. Enjeksiyon bölgesini ovuşturmayınız.
5. Enjektör ve iğneyi emniyetli bir biçimde atınız.
6. Enjeksiyon yapılan bölgeler değiştirilerek aynı bölgenin ayda bir seferden fazla kullanılmaması sağlanmalıdır.

C) İnsülinlerin karıştırılması

Flakonlardaki insülinleri kartuşlardaki insülinlerle karıştırmayınız.

Zirve etkisinde değişiklik olabileceğinden, insülinler karıştırılırken dikkatli olunmalıdır. Amerikan Diyabet Derneği'nin insülin uygulanımı konusundaki raporunda "İnsülinler karıştırıldığında, karışımda fizikokimyasal değişimler olabilir (derhal veya zamanla). Sonuç olarak, insülin karışımına karşı fizyolojik yanıt, ayrıca yapılan insülin enjeksiyonundan farklı olabilir." uyarısında bulunmaktadır. HUMALOG'un Humulin N ile karıştırılması, HUMALOG'un absorpsiyon oranını veya toplam biyoyararlanımını azaltmaz. Tek başına veya Humulin N ile karıştırılarak verildiğinde HUMALOG, Humulin R'ye göre daha hızlı absorpsiyon ve glukoz düşürücü etkiye sahiptir.

HUMALOG'un diğer üreticilerin ürettiği insülinlerle veya hayvan kökenli insülin preparatlarıyla karıştırılması hakkında herhangi bir çalışma yapılmamıştır (Bkz. bölüm 6.2).

HUMALOG, Humulin N gibi daha uzun etkili bir insülin ile karıştırıldığında uzun etkili insülinin HUMALOG ile bulanıklık oluşturmamasını engellemek için enjektöre önce HUMALOG çekilmelidir. Enjeksiyon, karıştırma işleminden hemen sonra yapılmalıdır. Karışımlar intravenöz olarak uygulanmamalıdır.

İnsülin infüzyon pompası ile beraber kullanıldığında HUMALOG, diğer insülinlerle karıştırılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği

Böbrek yetmezliğinde insülin gereksinimi azalabilir.

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

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

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popülasyon:

HUMALOG yaşlılarda kullanım için uygundur.

4.3 Kontrendikasyonlar

İnsülin lispro veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

Hipoglisemi sırasında.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uyarılar

Bu insan insülin analogu regüler insan insülininden hızlı etki başlangıcı ve aktivitenin kısa olması açısından farklılık gösterir. Yemeklerle ilişkili olarak kullanıldığında, HUMALOG öğünlerden hemen önceki 15 dakika içinde veya yemeklerden hemen sonra yapılmalıdır. HUMALOG'un kısa etki süresi nedeniyle, tip 1 diyabetli hastalar glukoz kontrolünü sağlamak için uzun etkili insüline de ihtiyaç duyarlar (dışarıdan insülin pompası kullanımı haricinde).

HUMALOG da dahil olmak üzere insülinlerle ilgili görülen en yaygın advers etki hipoglisemidir. Tüm insülinlerle olduğu gibi, hipogliseminin zamanlaması değişik insülin formülasyonlarında farklılıklar gösterir. Diyabetli hastalarda glukoz monitorizasyonu tavsiye edilir. İnsülinde yapılan herhangi bir değişiklik dikkatle ve medikal gözlem altında yapılmalıdır.

Önlemler

Genel

Hastalar, insülin ve diğer alternatif tedavilerin potansiyel riskleri hakkında bilgilendirilmelidir. Hastalar ayrıca, insülinin uygun saklama koşulları, enjeksiyon teknikleri, uygulama süresi, öğün planlamasına eklenmesi, düzenli fiziksel aktivite, düzenli kan glukoz seviyesi monitorizasyonu, periyodik hemoglobin A_{1c} testi, hipoglisemi ve hipergliseminin fark edilmesi ve yönetilmesi ve diyabet komplikasyonlarının periyodik değerlendirilmesi konusunda da bilgilendirilmelidir.

Hipokalemi:

Tedavi edilmeyen hipokalemi solunum felci, ventriküler aritmi ve ölüme neden olabilir. HUMALOG ve diğer insülinlerin etki farklılığı nedeniyle klinik olarak yan etki görülme riski olan hastalarda (örneğin oruç tutan, otonomik nöropatisi olan veya potasyum düşürücü ilaçlar kullanan ya da serum potasyum düzeylerine hassasiyet gösteren ilaç alan hastalar) dikkat edilmelidir.

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

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

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

Hipogliseminin değişik veya daha az belirgin olan erken uyarı semptomlarını oluşturabilen koşullar; uzun süreli diyabet, yoğun insülin tedavisi, diyabetik sinir hastalığı ya da beta blokörler gibi tıbbi ürünlerin kullanımıdır.

Alerji

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

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

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

Hastanın, başka bir insülin tipi veya markasına geçirilmesi kesinlikle tıbbi gözetim altında gerçekleştirilmelidir. Doz, marka (üretici), tip (regüler, NPH, lente 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. Hızlı etkili insülinler için, bazal insülin kullananlar da dahil tüm hastalarda tüm gün boyunca özellikle noktürnal/açlık glukoz kontrolünü sağlamak için her iki insülinin dozu optimize edilmelidir.

Flakonun uzun etkili insülinle kontaminasyonunun önlenmesi için enjektöre ilk önce kısa etkili HUMALOG'un çekilmesi gerekir. İnsülinlerin önceden veya enjeksiyondan hemen önce karıştırılması doktorun tavsiyesine göre yapılmalıdır. Bu tavsiye aynı şekilde sürdürülmelidir.

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

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

Böbrek yetmezliğinde insülin gereksinimi azalabilir. Glukoneojenez kapasitesinde ve insülin yıkımında azalmaya bağlı karaciğer yetmezliği olan hastalarda insülin gereksinimi azalabilir, ancak kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda insülin direncindeki artış insülin gereksinimlerinde artışa yol açabilir.

Hastalık ya da duygusal bozukluklarda insülin gereksiniminde artış olabilir.

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

HUMALOG çocuklarda yalnızca hızlı etkili insülinin etkisi daha yararlı olaksa regüler insüline tercih edilebilir. Örneğin; enjeksiyon zamanlarının öğünlerle ilişkili olarak belirlenmesi gibi.

HUMALOG'un pioglitazon ile kombine kullanımı:

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

Bu tıbbi ürün alerjik reaksiyonlara sebep olabilecek metakrezol maddesini içermektedir.

Sodyum

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

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Oral kontraseptifler, kortikosteroidler veya tiroid replasman tedavisinde kullanılan bileşikler, danazol, diüretik, beta₂ stimülanları (ritodrin, salbutamol, terbutalin) gibi hiperglisemik aktivite gösteren ilaçlar insülin gereksiniminde artışa yol açabilir.

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

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

HUMALOG ile birlikte başka ilaçlar kullanılırken doktora danışılmalıdır (Bkz. bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Oral kontraseptiflerin kullanımı insülin gereksiniminde artışa yol açabilir (Bkz. Bölüm 4.5).

Diyabetli hastalara, gebe kaldıklarında ya da kalmayı düşündüklerinde durumu doktorlarına bildirmeleri tavsiye edilmelidir.

Gebelik dönemi

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

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

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

Laktasyon dönemi

İnsülin lispronun insan ya da hayvan sütü ile atılmasına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Emzirilen çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da HUMALOG tedavisinin durdurulup/durdurulmayacağına/ tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve HUMALOG tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

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

Üreme yeteneği (fertilite)

Üreme yeteneği üzerinde bir etkisi bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

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

4.8 İstenmeyen etkiler

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

Sıklıklar aşağıdaki şekilde tanımlanır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın:

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

Seyrek:

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

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Yaygın olmayan:

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, lipodistrofi, kaşıntı, döküntü

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi

(TÜFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr, e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

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

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

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

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

Belirgin klinik iyileşme olduktan sonra da hipoglisemi tekrarlayabileceğinden, sürekli karbonhidratlı gıda alımı sağlanmalı ve hasta gözlem altında bulundurulmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar, Hızlı etkili insülinler ve analogları, Enjektabl

ATC kodu: A10A B04

Etki mekanizması:

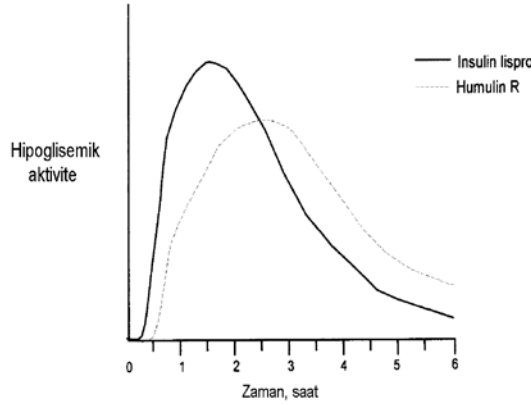
İnsülin lispronun asıl etkisi, glukoz metabolizmasının regülasyonudur.

Buna ilaveten insülin çeşitli dokularda bir takım anabolik ve anti-katabolik etkilere sahiptir. Bu etkiler, kas dokusunda glikojen, yağ asitleri, gliserol ve protein sentezi ile amino asit alımının artışı, glikojenoliz, glikoneojenez, ketojeniz, lipoliz, protein katabolizması ve amino asit açığa çıkışının azalması biçiminde gerçekleşir.

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

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

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



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

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

Subkütan infüzyon pompası ile kullanıldığında insülin lispro ile tedavinin, regüler insan insülinine göre daha düşük bir glikozile hemoglobin düzeyi oluşturduğu görülmüştür. Çift kör, çapraz bir çalışmada 12 haftalık dozlama sonrasında glikozile hemoglobin düzeylerindeki düşme regüler insülin için 0.03 yüzde puana ($p=0.004$) kıyasla insülin lispro ile 0.37 yüzde puan olmuştur.

Çok yüksek dozlarda sülfonilüre alan tip 2 diyabetli hastalarda yapılan çalışmalar, sülfonilüre grubu ajanlar ile birlikte insülin lispro kullanımının, tek başına sülfonilüre kullanımına göre, HbA_{1c} 'yi belirgin oranda azalttığını göstermiştir. HbA_{1c} 'deki bu azalma diğer insülin ürünleri (örn: regüler ve izofan insülin) ile de beklenir.

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

İnsülin lisproya gelen glukodinamik cevap böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğundan etkilenmez. Bir glukoz klemp çalışması sırasında insülin lispro ile regüler insan insülini arasındaki glukodinamik farklılıklar böbrek fonksiyonların derecesi farklı olan birçok hasta üzerinde ortaya konmuştur.

İnsülin lispronun molar açıdan insan insülinine eşdeğer olduğu belirlenmiştir ancak insülin lispro daha hızlı ve daha kısa süreli etkiye sahiptir.

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

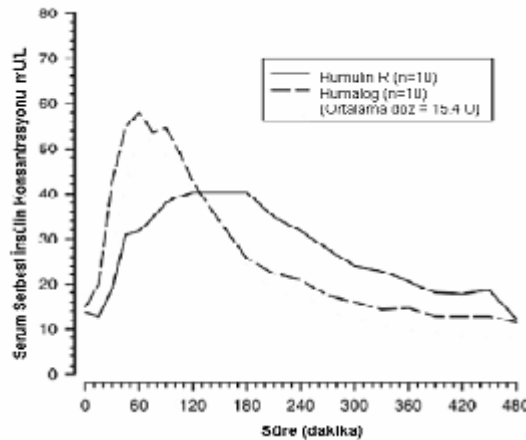
Antikor oluşumu - Tip 1 (n=509) ve tip 2 (n=262) diabetes mellituslu hastalarla yapılan büyük klinik çalışmalarda, anti-insülin antikorları (insülin lispro spesifik antikorlar, insülin-spesifik antikorlar, çapraz-reaktif antikorlar) oluşumu regüler insan insülini ve HUMALOG (daha önce insan insülini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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Sağlıklı gönüllüler ve tip 1 (insüline bağımlı) diyabetli hastalarda yapılan çalışmalarda HUMALOG'un regüler insan insülininden (100 ünite) daha hızlı emildiği gösterilmiştir. Sağlıklı gönüllülere 0.1-0.4 U/kg dozlarda subkütan olarak verilen HUMALOG ile doruk serum konsantrasyonu dozlama sonraki 30-90. dakikalarda gözlenmiştir. Sağlıklı gönüllüler regüler insan insülini ile eşdeğer dozlar aldığı anda doruk serum konsantrasyonları dozlamadan 50-120. dakikalarda oluşmuştur. Benzer sonuçlar tip 1 diyabetli hastalarda görülmüştür. Sağlıklı gönüllülere intravenöz yolla uygulandığında HUMALOG ve regüler insan insülininin farmakokinetik profilleri karşılaştırılabilir.



Regüler insan insülini veya HUMALOG'un (0.2 ünite/kg) tip 1 diyabetli 10 hastada yüksek karbonhidratlı yemek öncesi yapılan subkütan enjeksiyonu sonrası serum HUMALOG ve insülin düzeyleri*

* 0.2 mU/dak/kg insan insülin infüzyonu ile insülin konsantrasyonunun taban çizgisi sağlanmaktadır.

Sağlıklı erkek gönüllülere 0.2 U/kg regüler insan insülini veya diyabetli hastalarca en çok kullanılan 3 bölge olan abdominal, deltoid veya femoral bölgelere subkütan yapıldığında HUMALOG regüler insan insülinine göre sürekli hızlı hızda emilir. HUMALOG'un abdominal uygulamasından sonra serum ilaç düzeyleri daha yüksek ve etki süresi deltoid ve kalçadan uygulama sonrası kısmen kısadır (bkz. bölüm 4.2). HUMALOG regüler insan insülinine göre daha az hasta ve hastalar arası değişkenlik gösterir.

HUMALOG'un biyoyararlanımı regüler insan insülini ile aynı olup mutlak biyoyararlanımı, 0.1 ila 0.2 U/kg dozları arasında %55-%77 aralığındadır.

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

Sıfır süreden sonuza kadar geçen ortalama gözlenen serum insülin konsantrasyonu eğrisi altında kalan alan HUMALOG KWIKPEN 200 U/ml ve 100 U/ml için sırasıyla 2360 pmol/sa/L ve 2390 pmol sa/L. dir.Karşılık gelen ortalama pik serum insülin konsantrasyonları ise sırasıyla 795pmol/L ve 909 pmol/L'dir. Maksimum konsantrasyona medyan süre ise her iki konsantrasyon için 1.0 saat bulunmuştur.

İnsülin lispronun farmakokinetikleri hızlı absorbe edilen ve subkütan enjeksiyon sonrasında 30 ila 70 dakikada doruk kan düzeyine ulaşan bir bileşiği göstermektedir. Bu kinetiklerin klinik olarak dikkate alındığında glukoz kullanım eğrilerini değerlendirilmesi daha uygundur (bkz. bölüm 5.1).

Dağılım:

İki ayrı sağlıklı deney grubunda 0.1ve 0.2 U/kg dozda bolus enjeksiyon şeklinde şeklinde uygulandığında regüler insan insülinin dağılım hacmi, sırasıyla 0.1 ve 0.2 U/kg doz için iki doz grubu (1,37 ve 1,12 L/kg arasında benzerken, HUMALOG'un ortalama dağılım hacmi doz arttığında (sırasıyla 1.55 ve 0.72 L/kg) azalmaktadır.

Biyotransformasyon:

İnsan metabolizma çalışmaları yürütülmemiştir. Ancak, hayvan çalışmaları HUMALOG metabolizmasının insan regüler insülininkile aynı olduğunu göstermektedir.

Eliminasyon:

Subkütan olarak verildiğinde HUMALOG KWIKPEN'in yarılanma ömrü regüler insülininkinden daha kısadır (sırasıyla, 1 saate karşılık 1.5 saat). İntravenöz olarak verildiğinde HUMALOG ve insan regüler insülini sırasıyla 21.0 ml/dak/kg ve 21.4 ml/dak/kg'ın ortalama klerensi (0.1 U/kg doz) ve 9.6 ml/dak/kg ve 9.4 ml/dak/kg ortalama klerensi (0.2 U/kg doz) ile benzer doza-bağımlı klerens sergilemiştir. Dolayısıyla, HUMALOG 0.1 U/kg doz ve 0.2 U/kg doz için sırasıyla 0.85 saat (51 dakika) ve 0.92 saat (55 dakika), regüler insülin 0.1 U/kg doz ve 0.2 U/kg doz için sırasıyla 0.79 saat (47 dakika) ve 1.28 saat (77 dakika) ortalama yarılanma ömrü sergilemitir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

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

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

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

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Metakrezol (3.15 mg/ml)

Gliserol

Dibazik sodyum fosfat.7H₂O

Çinko oksit

Enjeksiyonluk su

pH'ı 7.0 - 7.8'e ayarlamak için hidroklorik asit ve sodyum hidroksit kullanılabilir.

6.2 Geçimsizlikler

HUMALOG diğer üreticilerin ürettiği insülinlerle veya hayvan kökenli insülin preparatlarıyla karıştırılmamalıdır. Bu tıbbi ürün, bölüm 4.2'de belirtilenler dışındaki tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Kullanımdan önce:

36 ay

Kullanıma başladıktan sonra:

28 gün

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

Dondurmayınız. Aşırı sıcak ve direkt güneş ışığı altında bırakmayınız.

Kullanımdan önce:

Buzdolabında 2–8°C arasında saklayınız. Donmuş ürünleri çözüp kullanmayınız.

Kullanıma başladıktan sonra:

Açılmış olan flakonlardaki çözelti 30°C'nin altındaki sıcaklıklarda saklanarak 28 gün boyunca kullanılabilir. Bu süreden sonra kullanılmamalıdır. Buzdolabında saklamayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Çözelti, butil veya halobutil tıpa ve alüminyum emniyet kapsülü ile kapatılmış tip I flint cam flakonlardadır. Flakon tıpası dimetikon veya silikon emülsiyonu ile muamele edilmiş olabilir.

1 x 10 ml HUMALOG 100 IU/ml 10 ml solüsyon içeren flakon

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

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

Tel : 0 216 554 00 00

Faks : 0 216 474 71 99

8. RUHSAT NUMARASI

108/55

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 26 Eylül 2000

Ruhsat yenileme tarihi: 08 Ağustos 2006

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ