

## 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

HUMALOG KWIKPEN 200 U/mL enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem

Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her 1 mL'de, 200 ünite (6.9 mg'a eşdeğer) rekombinant DNA orijinli, E. coli'de üretilmiş insülin lispro içerir. Her kalemde 600 ünite insülin lisproya eşdeğer 3 mL çözelti bulunur.

#### Yardımcı maddeler:

Her mL'de 3.15 mg metakrezol ve pH ayarlamak için yeter miktarda sodyum hidroksit çözeltisi bulunur.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti. KwikPen.

Steril, berrak, renksiz sıvı bir çözeltidir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Normal glukoz homeostazının korunması için insüline gereksinim duyan diabetes mellituslu yetişkin hastaların tedavisinde endikedir. 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:

Yemeklerden hemen önceki 15 dakika içerisinde uygulanabilir. Gerek duyulduğunda yemeklerden hemen sonra da kullanılabilir.

Etkisini çabuk gösterir ve subkütan uygulamada regüler insüline kıyasla daha kısa bir etki süresine sahiptir (2 ila 5 saat). Etkinin hızlı başlaması 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 KWIKPEN etki süresi doz, enjeksiyon yeri, kanlanma, vücut sıcaklığı ve fiziksel aktiviteye bağlıdır.

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

HUMALOG KWIKPEN 100 U/mL ve HUMALOG KWIKPEN 200 U/mL

HUMALOG KWIKPEN 2 farklı dozda bulunur. Her ikisinde de uygulanacak olan doz, ünite olarak kalem üzerinde çevrilerek verilir. Kullanıma hazır enjeksiyon kalemleri olan HUMALOG KWIKPEN 100 U/mL ve HUMALOG KWIKPEN 200 U/mL tek enjeksiyonda her enjeksiyonda birer ünite olacak şekilde 1-60 ünite verir. Doz penceresinde dozdan ayrı olarak kaç ünite olduğu görünür ve hasta yeni bir doza geçeceği zaman doz ayarlamasına gerek **yoktur**.

HUMALOG KWIKPEN 200 U/mL günlük olarak 20 üniteden fazla hızlı etkili insülin gerektiren diyabetli hastaların tedavisi için tercih edilmelidir. 200 ünite/mL içeren insülin lispro çözeltisi kullanıma hazır enjeksiyonluk kaleminden (KwikPen) çekilmemeli veya herhangi bir insülinle karıştırılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 6.2).

### **Uygulama şekli:**

HUMALOG KWIKPEN 200 U/mL subkütan enjeksiyon şeklinde uygulanmalıdır.

Subkütan uygulama kolun üst kısmı, uyluk, kalça ya da karın duvarının subkütan dokusuna yapılmalıdır. Lipodistrofi riskini azaltmak için enjeksiyon yapılan bölgede rotasyon yapılarak aynı bölgenin ayda bir seferden fazla kullanılmaması sağlanmalıdır.

Subkütan uygulama sırasında bir kan damarına girilmediğinden emin olunmalıdır. Uygulamadan sonra, enjeksiyon bölgesine masaj yapılmamalıdır. Hastalar uygun enjeksiyon tekniğinin kullanılması konusunda eğitilmelidir.

HUMALOG KWIKPEN enjeksiyonluk çözeltisi insülin infüzyon pompasında kullanılmamalıdır.

HUMALOG KWIKPEN enjeksiyonluk çözeltisi intravenöz yolla kullanılmamalıdır.

### **İnsülinin kalem ile uygulanımı:**

Hastalar, tedaviye başlamadan önce ve reçete her yenilendiğinde ürün ile ilgili bilgileri içeren Kullanma Talimatı'nı ve kalem ile ilgili bilgileri içeren Kalem Kullanma Kılavuzu'nu okumalıdır. Hastalar, uygulama kaleminin uygun kullanımı, insülin akışı görülene kadar kalemin kullanıma hazır hale getirilmesi ve iğnelerin uygun şekilde imha edilmesi konusunda eğitilmelidir. Hastalara kalemlerini başkalarıyla paylaşmamaları tavsiye edilmelidir.

İnsülinlerin karıştırılması:

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

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliğinde insülin gereksinimi azalabilir.

#### **Karaciğer yetmezliği:**

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:**

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **Geriatrik popülasyon:**

HUMALOG KWIKPEN yaşlılarda kullanım için uygundur.

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

İnsülin lispro veya 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

Hipoglisemi sırasında.

### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

#### **Uyarılar**

HUMALOG KWIKPEN iğne ucu değiştirilse bile hastalar arasında paylaşılmamalıdır. Paylaşım kan yoluyla bulaşan patojenlerin bulaşması için bir risk oluşturmaktadır.

#### **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<sub>1c</sub> testi, hipoglisemi ve hipergliseminin fark edilmesi ve yönetilmesi ve diyabet komplikasyonlarının periyodik değerlendirilmesi konusunda da bilgilendirilmelidir.

### Hipokalemi:

İnsülin lispro 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.

Tüm insülin preparatlarında olduğu gibi, HUMALOG KWIKPEN'in etki süresi bireyler arasında 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.

### Alerji

**Lokal Alerji** — Tüm insülin tedavilerinde olduğu gibi, hastalarda enjeksiyon bölgesinde kızarıklık, şişkinlik veya kaşıntı olabilir. Bu minör reaksiyonlar birkaç gün ile birkaç haftada düzeler. Bazen, bu reaksiyonlar cilt temizleme malzemeleri içindeki iritanlar veya uygun olmayan enjeksiyon teknikleri gibi insülinde başka faktörlerle de ilişkili olabilir.

**Sistemik Alerji** — Sık olmayan ancak potansiyel olarak daha ciddi olan insüline genel alerji tüm vücutta döküntüye (kaşıntı dahil), nefes kesilmesine, tansiyon düşmesi, hızlı nabız, hırıltılı solunum veya terlemeye neden olabilir. Anafilaktik reaksiyonun dahil olduğu ciddi sistemik alerji vakaları hayatı tehdit edebilir. Kontrollü klinik çalışmalarda, kaşıntı (döküntü olan veya olmayan) HUMULIN R (N=2969) kullanan 17 hastada ve HUMALOG KWIKPEN (N=2944)(p=0.053) kullanan 30 hastada görülmüştür. Metakrezolün 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 bir klinik çalışmada, anti-insülin antikorları (insülin lispro spesifik antikorlar, insülin-spesifik antikorlar, çapraz-reaktif antikorlar) oluşumu regüler insan insülini ve HUMALOG KWIKPEN (daha önce insan insülini ve yeni hastaları içeren) kullanan hastalarda değerlendirilmiştir. Beklendiği gibi, 12 aylık klinik çalışmalar sırasında antikor düzeylerindeki en büyük artış insülin tedavisine yeni başlayan hastalarda gözlenmiştir. 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.

### Hastanın başka bir insülin tipi veya markasına geçirilmesi

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.

### Hipoglisemi ve hiperglisemi

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 kullanımınıdır.

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.

### İnsülin gereklilikleri ve doz ayarlaması

Hastalık ya da duygusal bozukluklarda insülin gereksiniminde artış olabilir.

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

### HUMALOG KWIKPEN'in pioglitazon ile kombine kullanımı:

Özellikle kalp yetmezliği gelişimi riski taşıyan hastalarda, pioglitazon insülin ile kombine olarak kullanıldığında kalp yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Eğer HUMALOG KWIKPEN ve pioglitazonun kombine kullanımı planlanıyorsa, 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.

### Kullanım talimatları:

Hastalık bulaşma olasılığını önlemek için iğne ucu değişmiş olsa bile her bir kalem sadece tek bir hasta tarafından kullanılmalıdır.

### HUMALOG KWIKPEN 200 U/mL enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem kullanırken ilaç hatalarının önlenmesi

200 U/mL içeren enjeksiyonluk insülin lispro çözeltileri kullanıma hazır enjeksiyonluk kalem Kwikpen'den şırıngaya aktarılmamalıdır. İnsülin şırıngası üzerindeki işaretler dozu doğru olarak ölçmeyecektir. Doz aşımı ciddi hipoglisemiye yol açar. 200 U/mL içeren enjeksiyonluk insülin lispro çözeltileri kullanıma hazır enjeksiyonluk kalem Kwikpen'den insülin infüzyon pompaları dahil herhangi bir insülin uygulama cihazına da aktarılmamalıdır.

Hastalar yanlış ilaç uygulama riskini azaltmak için HUMALOG KWIKPEN'in farklı doz büyüklükleri ile diğer insülin ürünleri arasında insülin etiketlerini kontrol etmeleri açısından her zaman uyarılmalıdır.

**Sodyum:**

Bu tıbbi ürün her mL'sinde 1 mmol (23 mg)'dan az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermediği" kabul edilebilir.

**Metakrezol:**

Bu tıbbi ürün, alerjik reaksiyonlara sebep olabilecek metakrezol maddesini içermektedir.

**4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Oral kontraseptifler, kortikosteroidler, izoniazid, niasin gibi lipid düşürücü ilaçlar, östrojen, fenotiyazinler veya tiroid replasman tedavisinde kullanılan bileşikler, danazol, beta<sub>2</sub> stimülanları (ritodrin, salbutamol, terbutalin) gibi hiperglisemik aktivite gösteren ilaçlar insülin gereksiniminde artışa yol açabilir.

Oral hipoglisemik ajanlar, salisilatlar (örneğin asetil salisilik asit), sülfü 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 KWIKPEN ile birlikte başka ilaçlar kullanılırken doktora danışılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

**Böbrek /Karaciğer yetmezliği**

Böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalar hipoglisemi riski altında olup daha sık HUMALOG KWIKPEN doz ayarlaması ve daha sık kan glukoz izlemesi gerektirebilirler.

**Pediyatrik popülasyon:**

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

**Geriatrik popülasyon:**

HUMALOG KWIKPEN'le yapılan 8 klinik çalışmada kullanılan toplam hastaların (n=2834) %12'si (n=338) 65 yaş ve üzerinde olup bu hastaların büyük çoğunluğu tip 2 diyabetli. HbA<sub>1c</sub> değerleri ve hipoglisemi oranları yaşla değişmemektedir. HUMALOG KWIKPEN üzerindeki etki başlangıcı üzerinde yaşın etkisini değerlendirmek üzere farmakokinetik/farmakodinamik çalışmalar 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).

### Gebelik dönemi

Gebelik sırasında insülin lispro kullanan çok sayıda gebe kadına ait veriler, insülin lispronun gebelik üzerinde ya da fetus ya da yenidoğanın sağlığı üzerinde herhangi bir advers etkisi olmadığını göstermiştir.

Gebe kadınlara verilirken dikkatli 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 KWIKPEN tedavisinin durdurulup /durdurulmayacağına/ tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve HUMALOG KWIKPEN tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

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

### Üreme yeteneği (fertilite)

Yapılan hayvan çalışmaları sonuçlarına göre insülin lispronun üreme yeteneği üzerinde bir etkisi bulunmamaktadır (bkz. bölüm 5.3).

## 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastanın konsantrasyon olabilmeye 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 hipoglisemiyi 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

Güvenlilik profilinin özeti:

İnsülin tedavisi gören bir diyabet hastasında en yaygın görülen advers reaksiyon hipoglisemidir. Ciddi hipoglisemi bilinç kaybına ve şiddetli 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).

MedDRA sistem organ sınıfları	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Çok seyrek
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>					
Ödem					X
<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>					
Lokal alerji		X			
Sistemik alerji				X	
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>					
Lipodistrofi			X		

#### Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Lokal alerji

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

Sistemik alerji

Sistemik alerji seyrek ama potansiyel olarak daha ciddi olup insüline karşı genel bir alerji durumudur. 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.

Lipodistrofi

Enjeksiyon bölgesindeki lipodistrofi yaygın değildir.

Ödem

Özellikle zayıf metabolik kontrolün yoğunlaştırılmış insülin tedavisi ile iyileştirildiği durumlar olmak üzere insülin tedavisi sırasında ödem vakaları çok seyrek 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, İnsülinler ve analogları, Hızlı etkili insülinler ve analogları, Enjektabl  
ATC kodu: A10AB04

Etki mekanizması:

İnsülin lispronun asıl etkisi, glukoz metabolizmasının regülasyonudur.

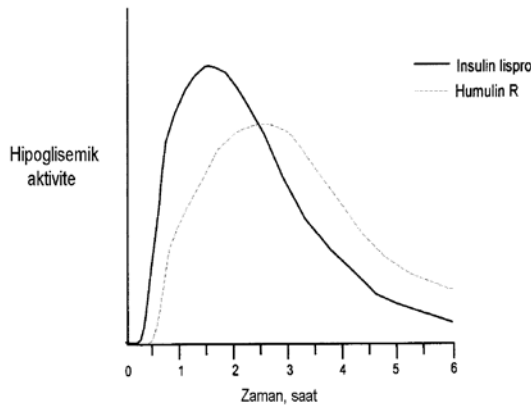
Buna ilaveten insülin çeşitli dokularda bir takım anabolik ve anti-katabolik etkilere sahiptir. Bu etkiler, kas dokusunda glikojen, yağ asitleri, gliserol ve protein sentezi ile amino asit alımının artışı, glikojenoliz, glikoneojenez, ketojeniz, lipoliz, protein katabolizması ve amino asit açığa çıkışının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

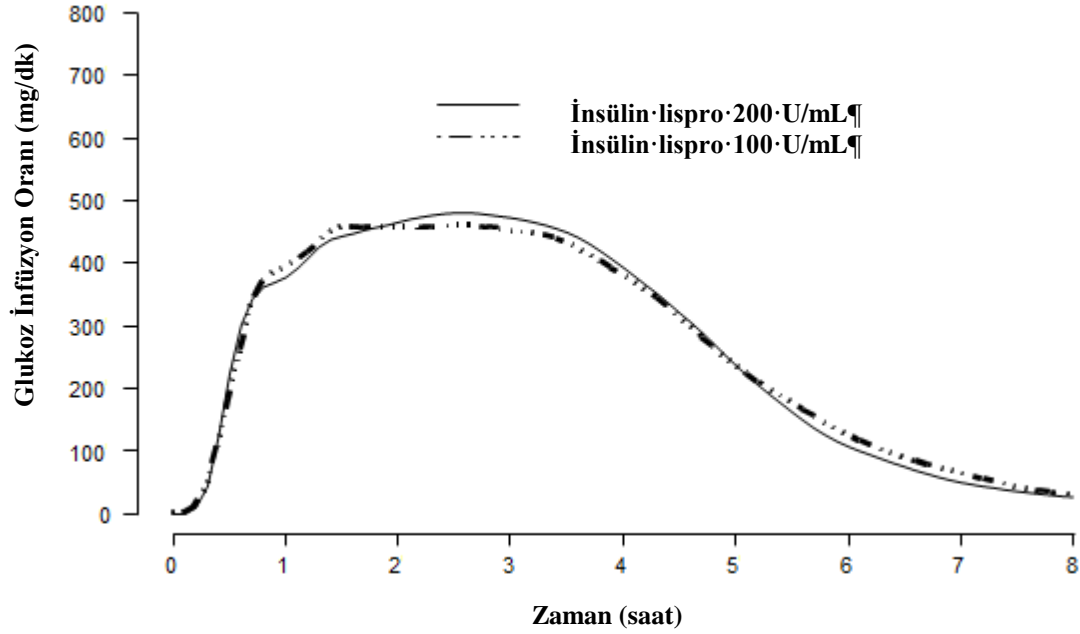
Tüm insülin preparatlarında olduğu gibi insülin lispronun etkisi kişiden kişiye değiştiği gibi, aynı kişide farklı zamanlarda da değişkenlik gösterir. Etki süresi doz, enjeksiyon bölgesi, kanlanma, sıcaklık ve fiziksel aktiviteye bağlıdır. Subkütan enjeksiyondan sonra tipik aktivite profili aşağıda gösterilmiştir.



Şekil 1:

Yukarıdaki grafik (Şekil 1), kişinin kan glukoz konsantrasyonlarını açlık kan şekerinin seviyesine yakın düzeylerde tutmak için gerekli glukoz miktarını yansıtmakta olup bu, insülinlerin (100 U/mL) zaman içinde glukoz metabolizması üzerindeki etkilerinin bir göstergesidir.

Aşağıdaki grafikte gösterildiği gibi (Şekil 2) sağlıklı bireylerde tek 20 ünite dozun subkütan uygulamasından sonra insülin lispro 200 U/mL enjeksiyonluk çözeltinin farmakodinamik cevapları insülin lispro 100 U/mL enjeksiyonluk çözelti ile aynıdır.



Şekil 2: Subkütan 20 ünite insülin lispro 200 U/mL veya insülin lispro 100 U/mL uygulamasından sonra aritmatik ortalama glukoz infüzyon oranına karşılık zaman profilleri

Çok yüksek dozlarda sülfonilüre alan tip 2 diyabetli hastalarda yapılan çalışmalar, sülfonilüre ile beraber insülin lispro kullanımının, tek başına sülfonilüre kullanımına göre, HbA<sub>1c</sub>'yi belirgin oranda azalttığını göstermiştir. HbA<sub>1c</sub>'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 fonksiyonlarının 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.

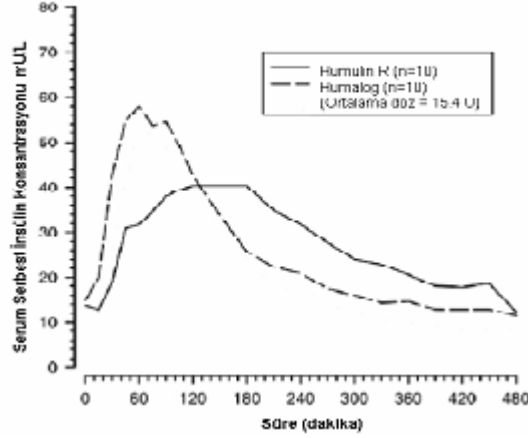
## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel Özellikler

#### Emilim:

Sağlıklı gönüllüler ve tip 1 (insüline bağımlı) diyabetli hastalarda yapılan çalışmalarda HUMALOG KWIKPEN'in regüler insan insülininden daha hızlı emildiği gösterilmiştir. Sağlıklı gönüllülere 0.1-0.4 U/kg dozlarda subkütan olarak verilen HUMALOG KWIKPEN ile pik serum konsantrasyonu dozlama sonrası 30-90. dakikalarda gözlenmiştir. Sağlıklı gönüllüler regüler

insan insülini ile eşdeğer dozlar aldığıında pik serum konsantrasyonları dozlamadan 50-120. dakikalarda oluşmuştur. Benzer sonuçlar tip 1 diyabetli hastalarda görülmüştür. Sağlıklı gönüllülere intravenöz yolla uygulandığında HUMALOG KWIKPEN ve regüler insan insülininin farmakokinetik profilleri karşılaştırılabilir.



**Şekil 3: Regüler insan insülini veya HUMALOG KWIKPEN 'in tip 1 diyabetli 10 hastada yüksek karbonhidratlı yemek öncesi yapılan subkütan enjeksiyonu sonrası serum HUMALOG KWIKPEN 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 KWIKPEN regüler insan insülinine göre sürekli hızlı hızda emilir. HUMALOG KWIKPEN'in abdominal uygulamasından sonra serum ilaç düzeyleri daha yüksek ve etki süresi deltoid ve kalçadan uygulama sonrası kısmen kısadır (bkz. Pozoloji ve uygulama şekli). HUMALOG KWIKPEN regüler insan insülinine göre daha az hasta ve hastalar arası değişkenlik gösterir.

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

Sağlıklı bireylerde yapılan çalışma sonuçları tek 20 ünite doz uygulanmasından sonra HUMALOG KWIKPEN 200 U/mL enjeksiyonluk çözeltinin HUMALOG KWIKPEN 100 U/mL enjeksiyonluk çözeltime biyoeşdeğer olduğu gösterilmiştir. Maksimum konsantrasyon süreleri de benzerdir.

Sıfır süreden sonsuza 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 anlamlılığı dikkate alındığında glukoz kullanım eğrilerinin değerlendirilmesi daha uygundur (bkz. bölüm 5.1).

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 böbrek fonksiyonundan bağımsız olduğu gösterilmiştir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, regüler insan insülini ile karşılaştırıldığında, insülin lispro daha hızlı emilir ve atılır.

#### Dağılım:

İki ayrı sağlıklı birey grubunda 0.1 ve 0.2 U/kg dozda bolus enjeksiyon şeklinde intravenöz olarak 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 KWIKPEN'in ortalama dağılım hacmi doz arttığında (sırasıyla 1.55 ve 0.72 L/kg) azalmaktadır.

#### Biyotransformasyon:

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

#### Eliminasyon:

Subkütan olarak verildiğinde HUMALOG KWIKPEN'in yarılanma ömrü regüler insülininkinden daha kısadır (sırasıyla, 1 saate karşılık 1.5 saat).

#### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik 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 fertilitate bozulması, embriyotoksisite ya da teratojenite üzerinde bir etkide bulunmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Metakrezol

Gliserol

Trometamol

Çinko oksit

Enjeksiyonluk su

% 10'luk hidroklorik asit ve % 10'luk sodyum hidroksit çözeltisi (pH'ı ayarlamak için)

## 6.2 Geçimsizlikler

HUMALOG KWIKPEN diğer üreticilerin ürettiği insülinlerle veya insülin preparatlarıyla karıştırlmamalıdır. Bu enjeksiyonluk zelti seyreltilmemelidir.

## 6.3 Raf mr

Kullanımdan önce:

36 ay

Kullanıma başladıktan sonra:

28 gün

## 6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

Kullanımdan nce:

Buzdolabında 2–8°C arasında saklayınız. Dondurmayınız. Donmuş rnleri zp kullanmayınız. Aşırı sıcak ve direkt güneş ışığı altında bırakmayınız.

Kullanıma başladıktan sonra:

30°C'nin altında saklanmalıdır. Altındaki sıcaklıklarda saklanarak 28 gün boyunca kullanılabilir. Bu süreden sonra kullanılmamalıdır. Buzdolabında saklamayınız. Kaleme yerleştirilmiş kartuşları iğne takılı olarak saklamayınız.

## 6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, Al kenarlı ve ürünle temas eden yüzü krem klorobutil ürünle temas etmeyen yüzü kırmızı poliizopren disk kapaklı, gri klorobutil pistonlu, zelti içeren 3 ml'lik Tip I cam kartuş içeren kullanıma hazır enjeksiyon kalemi, 1, 2, 5 ve 10 kalem. Tüm paket büyüklükleri satılmayabilir.

## 6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

Son kullanma tarihi geçmiş veya kullanılmayan ilaçları pe atmayınız! evre ve şehircilik Bakanlığınca belirlenen toplama sistemine veriniz.

### Kullanım talimatları:

Hastalık bulaşma olasılığını önlemek için iğne ucu değişmiş olsa bile her bir kalem sadece tek bir hasta tarafından kullanılmalıdır.

HUMALOG KWIKPEN 200 U/mL berrak ve renksiz olmalıdır. Eğer bulanık, kalın veya hafif renklenmişse veya katı partiküller görünüyorsa HUMALOG KWIKPEN'i kullanmayınız.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

Lilly İlaç Ticaret Ltd şti

Acıbadem Mah./ Üsküdar / İstanbul

Tel : 0 216 554 00 00

Faks : 0 216 474 71 99

**8. RUHSAT NUMARASI**

2018/229

**9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 02.05.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**